

КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ *RICKETTSIA HEILONGJIANGENSIS*, И ЕГО ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В РЕСПУБЛИКЕ АЛТАЙ

Щучинова Л.Д.¹, Бондаренко Е.И.², Ечешева А.В.³, Швалов А.Н.⁴, Злобин В.И.⁵

¹Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай, Горно-Алтайск, e-mail: yusupova16@mail.ru;

²АО «Вектор-Бест», Новосибирск, e-mail: ebondarenko@ngs.ru;

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Алтай», Горно-Алтайск;

⁴ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор”» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, e-mail: shvalov@ngs.ru;

⁵ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, e-mail: vizlobin@mail.ru

Целями исследования являлись изучение клинических и эпидемиологических особенностей клещевого риккетсиоза, вызываемого *Rickettsia heilongjiangensis*, выявленного в Республике Алтай, и оценка эффективности нового метода его лабораторной диагностики. Для выявления больных клещевым риккетсиозом в сезонах 2015–2019 гг. применяли ПЦР-исследование смывов, забранных у пациентов с места присасывания клеща, с последующим секвенированием нуклеиновых кислот. Всего был исследован 241 образец смывов, забранных у лиц, госпитализированных в медицинские организации Республики Алтай с диагнозом «сибирский клещевой тиф» (СКТ). Исследование проводилось с помощью ПЦР-теста «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis*». Смывы забирались в день поступления пациентов в стационар с первичного аффекта (с зоны некроза в месте присасывания клеща). В 17 пробах (7,1%) была обнаружена ДНК *R. heilongjiangensis*, эти образцы были секвенированы по областям трех генов: *gltA*, *ompB* и *sca4*. Полученные нуклеотидные последовательности были полностью идентичны друг другу для каждого из трех анализируемых генов. Частичные последовательности генов *gltA*, *ompB* и *sca4* для изолята от пациента были депонированы в GenBank: изолят *R. heilongjiangensis* Горно-Алтайск-2017 (MN537884, MN537885, MN537886). Показана эффективность нового метода лабораторной диагностики клещевых риккетсиозов и выявлены клинические особенности клещевого риккетсиоза, вызываемого *R. heilongjiangensis*, распространенного в предгорной части Республики Алтай. Ввиду того что подобные случаи ранее диагностировались как случаи сибирского клещевого тифа, описанный метод рекомендуется использовать для дифференциальной диагностики двух распространенных клещевых риккетсиозов – вызываемых *Rickettsia sibirica* и *Rickettsia heilongjiangensis*.

Ключевые слова: клещевой риккетсиоз, *Rickettsia heilongjiangensis*, иксодовые клещи, смывы с первичного аффекта, ПЦР, Республика Алтай.

TICK-BORNE RICKETTSIOSIS CAUSED BY *RICKETTSIA HEILONGJIANGENSIS*, AND ITS LABORATORY DIAGNOSTICS IN THE ALTAI REPUBLIC

Shchuchinova L.D.¹, Bondarenko E.I.², Echesheva A.V.³, Shvalov A.N.⁴, Zlobin V.I.⁵

¹Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) in the Altai Republic, Gorno-Altaysk, e-mail: yusupova16@mail.ru;

²АО «Vector-Best», Novosibirsk, e-mail: ebondarenko@ngs.ru;

³FBUZ «Center of hygiene and epidemiology in Altai Republic», Gorno-Altaysk;

⁴State Research Center of virology and biotechnology «Vector», Koltsovo, e-mail: shvalov@ngs.ru;

⁵Irkutsk State Medical University of Healthcare of Russian Federation, Irkutsk, e-mail: vizlobin@mail.ru

The purpose of the research was to study the clinical and epidemiological characteristics of tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* identified in the Altai Republic, and evaluate the effectiveness of a new method for its laboratory diagnosis. In order to identify patients with tick-borne rickettsiosis in the seasons of 2015–2019, a PCR study of swabs taken from patients from the site of tick suction with subsequent nucleic acid sequencing was used. In summary, 241 samples of eschar swabbing from the patients hospitalized in the medical organizations of the Altai Republic with an initial diagnosis of “Siberian tick-borne typhus”. The study was carried out using the PCR test “RealBest DNA *Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis*”. *R. heilongjiangensis* DNA was detected in 17 tests (7,1%). Swab samples containing *R. heilongjiangensis* DNA were sequenced over the regions of three genes: *gltA*, *ompB*, and *sca4*. The obtained nucleotide sequences were completely identical to each other for each of the three analyzed genes. Partial sequences of the *gltA*, *ompB*, and *sca4* genes for the isolate from the patient were deposited in GenBank: *R. heilongjiangensis* isolate Gorno-

Altaysk 2017 (MN537884, MN537885, MN537886). We have shown the effectiveness of a new method for the laboratory diagnosis of tick-borne rickettsiosis and revealed the clinical features of tick-borne rickettsiosis caused by *R. heilongjiangensis*, common in the lowlands of the Altai Republic. Due to the fact that similar cases were previously diagnosed as cases of Siberian tick-borne typhus, the described method is recommended for differential diagnosis of two common tick-borne rickettsioses – caused by *Rickettsia sibirica* and *Rickettsia heilongjiangensis*.

Keywords: tick-borne rickettsiosis, *Rickettsia heilongjiangensis*, *Rickettsia sibirica*, ixodid ticks, eschar swabbing, PCR, the Altai Republic.

До 2014 г. в Республике Алтай клинически диагностировался только один риккетсиоз – сибирский клещевой тиф (СКТ), возбудителем которого является *Rickettsia sibirica*. Это заболевание широко распространено в регионе, где находятся наиболее интенсивные очаги СКТ в России и отмечается наиболее высокий уровень заболеваемости в стране: среднемноголетний показатель заболеваемости составляет 72,1 на 100 тысяч населения, что в 50 раз превышает аналогичный показатель по РФ [1]. Между тем внедрение современных методов лабораторной диагностики клещевых риккетсиозов является актуальной проблемой, так как из-за отсутствия промышленных диагностикумов диагноз больным СКТ с 2012 г. выставлялся только на основании клинических симптомов.

В 2014 г. в Республике Алтай была проведена апробация метода диагностики клещевых риккетсиозов путем исследования смывов, забранных с первичного аффекта, с помощью полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с последующим секвенированием нуклеиновых кислот. Именно тогда в регионе был впервые выявлен случай клещевого риккетсиоза, вызываемого *R. heilongjiangensis*. При исследовании смывов с места присасывания клеща, отобранных от 12 пациентов, госпитализированных в БУЗ РА «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» с клинической картиной сибирского клещевого тифа, в 7 из 12 образцов была выявлена ДНК *R. sibirica*, а в 1 образце – ДНК *Rickettsia heilongjiangensis* [2].

Ретроспективное эпидемиологическое обследование последнего случая показало, что больной (мальчик в возрасте 2 лет 8 месяцев) проживает в Горно-Алтайске, в частном секторе. Ползающего клеща родители обнаружили на голове ребенка во время прогулки во дворе дома 19.06.2014. На следующий день мальчик заболел: поднялась температура до 38,5°C, появилась слабость. На третий день (22.06.2014) в затылочной области головы образовалось уплотнение 1,5 см с желтой корочкой в центре, похожее на воспаленную царапину или фурункул. Вечером 24.06.2014 у мальчика появилась макулопапулезная сыпь на туловище, конечностях, ладонях и стопах, из-за чего ребенок был госпитализирован в детское инфекционное отделение БУЗ РА «Центр по профилактике и борьбе со СПИД» с диагнозом «сибирский клещевой тиф», где был проведен забор смыва с места присасывания клеща (первичного аффекта). Выявление в этой пробе ДНК *R. heilongjiangensis* закономерно

поставило вопросы о распространенности клещевого риккетсиоза, вызываемого *R. heilongjiangensis*, на территории Республики Алтай, риске заражения населения этой инфекцией и возможности ее лабораторной диагностики.

Цель работы – выявить клинические и эпидемиологические особенности клещевого риккетсиоза, вызываемого *R. heilongjiangensis*, в Республике Алтай и дать оценку эффективности нового метода ПЦР-диагностики клещевых риккетсиозов (с применением исследования смывов, забранных с места присасывания иксодового клеща).

Материалы и методы. В сезонах 2015–2019 гг. был исследован 241 образец смывов, забранных с места присасывания клеща, у пациентов, госпитализированных в медицинские организации Республики Алтай с диагнозом «сибирский клещевой тиф» (СКТ). Диагноз при поступлении в стационар ставился на основании клинических симптомов, характерных для СКТ: острое начало заболевания, наличие первичного аффекта и макулопапулезной сыпи.

Забор смыва с участка некроза первичного аффекта проводился стерильной ватной палочкой, обильно смоченной физраствором. Палочку после взятия смыва опускали в пробирку (эппендорф на 1,5 мл), содержащую 300 мкл стерильного физраствора, отрезая ножницами до такого уровня, чтобы пробирку можно было закрыть крышкой вместе с находящимся внутри ватным кончиком. Содержимое пробирки встряхивали на шейкере, далее сбрасывали капли коротким центрифугированием. Выделение суммарных нуклеиновых кислот (НК) из 100 мкл смывов проводили с помощью набора реагентов «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Полученные индивидуальные образцы НК исследовали методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностического теста «РеалБест ДНК *Rickettsiasibirica/Rickettsiaheilongjiangensis*» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) на наличие генетических маркеров одноименных возбудителей. Для постановки ПЦР-РВ использовали амплификаторы с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени планшетного типа CFX96 (Bio-Rad, США), а также роторного типа Rotor-Gene 3000, Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия), Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). Объем пробы НК, исследуемой методом ПЦР-РВ, составлял 50 мкл.

Положительные образцы, содержащие ДНК *R. heilongjiangensis*, были секвенированы по фрагментам трех генов: *gltA*, *ompB* и *sca4*.

Кроме того, все смывы исследовали на наличие генетических маркеров других возбудителей клещевых трансмиссивных инфекций, распространенных в регионе, с применением ПЦР-тестов того же производителя: «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s. l./PHK ВКЭ», «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia muris, Ehrlichia chaffeensis*», «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*».

Также проводили анализ истории болезни 17 пациентов, у которых лабораторно был диагностирован клещевой риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis*, и эпидемиологическое расследование этих случаев путем опроса больных.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных пациентов (n=241) клещевой риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis* (*R. h.*), был лабораторно диагностирован у 17 пациентов (7,1%), а сибирский клещевой тиф, широко распространенный в Республике Алтай, вызываемый *R. sibirica* (*R. s.*), был выявлен в 99 случаях (41,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Результаты ПЦР-исследования смывов, забранных у пациентов с мест присасывания клеща, на наличие ДНК *R. heilongjiangensis* (*R. h.*) и ДНК *R. sibirica* (*R. s.*)

Высота н.у.м.	Район	Исследовано смывов	Обнаружена ДНК <i>R. h.</i>	Обнаружена ДНК <i>R. s.</i>	Всего полож.
<800 м	Горно-Алтайск	39	7	9	16
	Майминский	10	2	3	5
	Чойский	10	8	0	8
	Турачакский	5	0	0	0
	Чемальский	7	0	3	3
800–1700 м	Шебалинский	3	0	2	2
	Усть-Канский	65	0	29	29
	Усть-Коксинский	46	0	23	23
	Онгудайский	28	0	18	18
>1700 м	Улаганский	6	0	1	1
	Кош-Агачский	22	0	11	11
	Всего по Республике	241	17 (7,1%)	99 (41,1%)	116 (48,1%)

Из таблицы видно, что ДНК *R. heilongjiangensis* была обнаружена в материале пациентов, живущих в предгорной зоне Республики Алтай: в Майминском районе (2 человека), городе Горно-Алтайске (7 человек) и Чойском районе (8 человек). Именно на этой территории во время проведенного ранее обследования [3] была выявлена высокая зараженность иксодовых клещей *Haemaphysalis concinna* (17,7–27,7%) и *Ixodes persulcatus* (3,5–16,7%) новым (для Республики Алтай) патогеном – *R. heilongjiangensis*.

Нами был проведен опрос 17 пациентов, у которых лабораторно был выявлен клещевой риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis*. Люди отмечали, что контакты с переносчиками в 14 из 17 случаев происходили рядом с домом (во дворе или в огороде), в частности все дети до 14 лет (3 человека) заразились на приусадебном участке. Заражение взрослых лиц в 3 случаях произошло при выезде в таежную зону, как для работы (в 2 случаях), так и для отдыха (в 1 случае).

Случаи регистрировались в период с 18 апреля по 21 июля. Анализ историй болезни показал, что в целом клиническая картина при клещевом риккетсиозе, вызываемом *R. heilongjiangensis*, была похожа на клинику сибирского клещевого тифа: отмечались короткий инкубационный период (1–8 дней), температура (37,5–39,5°C), слабость, выраженная интоксикация, первичный аффект с очагом некроза, регионарный лимфаденит и сыпь. Однако имелись свои отличительные черты: зона некроза на месте присасывания клеща была более крупных размеров (1–4 см) или в виде язвочки округлой формы (у 14 пациентов) либо крупной язвочки неправильной формы (у 3 пациентов), окруженной зоной гиперемии (рис. 1). Кроме того, экзантема при клещевом риккетсиозе, вызываемом *R. heilongjiangensis*, была редкой, тогда как при сибирском клещевом тифе наблюдается обильная полиморфная сыпь.



Рис. 1. Первичные аффекты у больных клещевым риккетсиозом, вызываемым *R. heilongjiangensis*

Присасывания клещей были в нижние конечности (7 случаев), в верхние конечности (3 случая), туловище (7 случаев), в то время как при сибирском клещевом тифе переносчики присасываются в большинстве случаев в волосистую часть головы, шею, область уха.

При демонстрации препаратов иксодовых клещей разных видов, распространенных в Республике Алтай, пациенты указали на присасывание имаго *H. concinna* (2 человека) и *I. persulcatus* (3 человека). В 1 случае отмечалось присасывание клеща нимфальной фазы (вид не определялся), и еще 2 человека затруднились с идентификацией переносчика. В 9 случаях люди переносчиков не снимали и не видели, однако первичные аффекты у них присутствовали.

Возраст пациентов варьировал от 2 до 85 лет, при этом преимущественно болели взрослые (14 человек из 17). Среди больных преобладали лица мужского пола (14 из 17 человек).

Всем пациентам при поступлении в медицинскую организацию первоначально был выставлен диагноз «сибирский клещевой тиф».

Новый метод диагностики клещевых риккетсиозов, впервые предложенный Parola P. с соавторами в 2013 г. [4], показал его перспективность: забор смывов с первичного аффекта не травматичен для больных, прост и удобен для медицинских работников. Простота исполнения и высокая диагностическая чувствительность доказывают преимущество метода перед применяемым до этого времени методом биопсии очага некроза [2, 4]. Кроме того, с помощью тест-системы «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis*» в режиме реального времени можно проводить лабораторную диагностику сразу двух риккетсиозов, возбудители которых, как показало наше исследование, циркулируют порой в одних и тех же очагах (например, в Майминском районе Республики Алтай).

Следует отметить, что генетические маркеры других возбудителей клещевых трансмиссивных инфекций в пробах от больных не были обнаружены.

Образцы смывов от пациентов, содержащие ДНК *R. heilongjiangensis*, были секвенированы по фрагментам трех генов: *gltA*, *ompB* и *sca4*. Полученные нуклеотидные последовательности были полностью идентичны друг другу для каждого из трех проанализированных генов. Частичные последовательности генов *gltA*, *ompB* и *sca4* для изолята от одного из пациентов были депонированы в GenBank: изолят *R. heilongjiangensis* Gorno-Altaysk-2017 (MN537884, MN537885, MN537886).

Впервые клинические случаи заражения *R. heilongjiangensis* были выявлены в Китае, в провинции Хэйлунцзян в 1992 г., где за 10 лет до этого (в 1982 г.) в клещах *D. silvarum* был обнаружен возбудитель этого заболевания [5].

В России клинико-эпидемиологическую характеристику клещевого риккетсиоза, вызываемого *R. heilongjiangensis*, дал О.Ю. Медяников, показавший распространенность этой инфекции на юге Хабаровского края [6, 7]. Позже появилась публикация о случае этого клещевого риккетсиоза в Японии [8].

В Западной Сибири клинические случаи клещевого риккетсиоза, ассоциированного с *R. heilongjiangensis*, были выявлены почти одновременно в Алтайском крае [9] и в Республике Алтай [2], которые являются сопредельными территориями. В указанных регионах распространены клещи *H. concinna* – основные переносчики этого риккетсиоза. Не исключено также инфицирование людей при присасывании клещей *D. silvarum* и *I. persulcatus*, зараженность которых *R. heilongjiangensis* была установлена [5, 10] и которые также расселены в этих регионах, отличающихся видовым разнообразием иксодид.

Лабораторная диагностика клещевых риккетсиозов в Сибири и на Дальнем Востоке является актуальной проблемой, так как на этих территориях сибирский клещевой тиф превалирует в общей структуре клещевых трансмиссивных инфекций. Данная работа показала, что под маской СКТ может скрываться другой клещевой риккетсиоз, возбудителем которого является *R. heilongjiangensis*. Не исключено также заражение недавно описанными риккетсиями *Rickettsia raoultii* и *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* [11]. Одним из современных методов, позволяющих идентифицировать и дифференцировать случаи клещевых риккетсиозов, является метод ПЦР-исследования смывов с первичного аффекта. Набор реагентов для идентификации *R. sibirica* и *R. heilongjiangensis* методом ПЦР-РВ (АО «Вектор-Бест»), который был использован нами в вышеописанном исследовании, в настоящее время рекомендован для лабораторной диагностики клещевых риккетсиозов Референс-центром по мониторингу за риккетсиозами, созданным в 2018 г. на базе ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора [12].

Выводы. Исследование показало, что клещевой риккетсиоз, вызываемый *R. heilongjiangensis*, распространен в предгорных районах Республики Алтай, где находятся очаги заболевания с участием клещей *H. concinna* и *I. persulcatus*. Выявление клещевого риккетсиоза, вызываемого *R. heilongjiangensis*, в Республике Алтай закономерно поднимает вопросы лабораторной диагностики заболевания и его дифференциальной диагностики с сибирским клещевым тифом. Апробирование метода ПЦР-исследования смывов, забранных у пациентов с места присасывания клеща, показало его удобство для практического применения и эффективность, поэтому он может стать ведущим методом диагностики клещевых риккетсиозов, так как позволяет с высокой точностью идентифицировать возбудителей (при условии наличия у пациента первичного аффекта).

Список литературы

1. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Транквилевский Д.В., Пакскина Н.Д., Савельев Д.А., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Кумпан Л.В., Пенъевская Н.А. Особенности эпидемической ситуации по сибирскому клещевому тифу и другим клещевым риккетсиозам в Российской Федерации, прогноз на 2019 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2019. № 1. С. 89-97.
2. Карань Л.С., Мокрецова Е.В., Щучинова, Л.Д., Неталиева С.Ж., Григорьева Я.Е., Федорова М.В., Журенкова О.Б., Томилка Г.С., Малеев В.В. Сравнительный анализ эффективности выявления ДНК риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок в разных видах клинического материала и возможность видовой идентификации возбудителя методом ПЦР // Инфекционные болезни. 2015. № 2. С. 25-29.
3. Бондаренко Е.И., Щучинова Л.Д., Тимофеев Д.И., Мишенева Е.В., Зверева Н.Г., Мокрецова Е.В., Иванов Л.И., Гафарова М.Т., Андаев Е.И., Яковчиц Н.В., Шульковская И.В., Мурмило В.С., Леонова Г.Н., Малышкин М.Ф., Офицеров В.И. Выявление генетических маркеров возбудителей клещевых риккетсиозов в ПЦР с помощью наборов реагентов «РеалБест ДНК *Rickettsia species*» и «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica/ Rickettsia heilongjiangensis*» // Новости Вектор-Бест. 2018. №1 (87). С. 2-10.
4. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P.E., Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013. N 26 (4). P. 657-702.
5. Zhang J.Z., Fan M.Y., Wu Y.M., Fournier P.E., Roux V., and Raoult D. Genetic classification of “*Rickettsia heilongjiangii*” and “*Rickettsia hulunii*,” two Chinese spotted fever group rickettsiae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000. N 38. P. 3498–3501.
6. Медяников О.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого риккетсиоза, вызываемого *Rickettsia heilongjiangensis*, на Дальнем Востоке России. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004; 24.
7. Mediannikov O.Y., Sidelnikov Y., Ivanov L., Morkretsova E., Fournier P.E., Tarasevich I., Raoult, D.I. Acute tick-borne rickettsiosis caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in Russian Far East. *Emerging Infectious Diseases*. 2004. N10. P. 810-817.
8. Ando S., Kurosawa M., Sakata A., Fujita H., Sakai K., Sekine M., Katsumi M., Saitou W., Yano Y., Takada N., Takano A., Kawabata H., Hanaoka N., Watanabe H., Kurane I., Kishimoto T. Human *Rickettsia heilongjiangensis* infection, Japan. *Emerging Infectious Diseases Emerg. Infect. Dis.* 2010. N 16 (8). P. 1306-1309.
9. Гранитов В.М., Арсеньева И.В., Бесхлебова О.В., Дедков В.Г., Карань Л.С., Васильева

О.А., Шпынов С.Н. Первый клинический случай клещевого риккетсиоза, вызванного *Rickettsia heilongjiangensis*, на территории Сибири // Инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 91-94.

10. Igolkina Y., Bondarenko E., Rar V., Epikhina T., Vysochina N., Pukhovskaya N., Tikunov A., Ivanov L., Golovljova I., Ivanov M., Tikunova N. Genetic variability of *Rickettsia* spp. in *Ixodes persulcatus* ticks from continental and island areas of the Russian Far East. Ticks Tick-borne Dis. 2016. N7. P. 1284–1289.

11. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз и риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки в России. Омск: Омский научный вестник, 2011. 232 с.

12. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Савельев Д.А., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Кумпан Л.В., Пеньевская Н.А. Результаты и перспективы работы референс-центра по мониторингу за риккетсиозами ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора // Бюллетень медицинской науки. 2019. № 2 (14). С. 4-8.