

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Замарина Т.В.^{1,2}, Пименова Е.В.^{1,2}, Храпова Н.П.¹, Батурин А.А.^{1,2}

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИХОРАДКИ ЧИКУНГУНЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 400131, г. Волгоград, Россия

В статье описаны методы лабораторной диагностики лихорадки чикунгуны. Приведен алгоритм исследования биологического материала на наличие антител к вирусу чикунгуны и антигенов вируса в зависимости от срока от начала заболевания. В обзоре представлены данные о производимых в настоящее время гено- и иммунодиагностических тест-системах, даны их подробные характеристики. Представленная в обзоре информация будет полезна для врачей клинической лабораторной диагностики в плане выбора метода исследования и приемлемой тест-системы для лабораторного подтверждения диагноза лихорадки чикунгуны, а также проведения дифференциальной диагностики с другими лихорадками, имеющими схожие симптомы, общее географическое распределение и переносчиков инфекции.

Ключевые слова: вирус чикунгуны; лабораторная диагностика арбовирусных инфекций; ОТ-ПЦР; иммуноферментный анализ

Для цитирования: Замарина Т.В., Пименова Е.В., Храпова Н.П., Батурин А.А. Современное состояние лабораторной диагностики лихорадки чикунгуны (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (9): 558-564. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-558-564>

Для корреспонденции: Замарина Татьяна Валерьевна, ст. науч. сотр. лаб. иммунодиагностики Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт; e-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Zamarina T.V.^{1,2}, Pimenova E.V.^{1,2}, Khrapova N.P.¹, Baturin A.A.^{1,2}

CURRENT STATE OF CHIKUNGUNYA FEVER LABORATORY DIAGNOSIS (REVIEW OF LITERATURE)

¹Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd, Russian Federation;

²The Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

The article is about methods of chikungunya fever laboratory diagnosis. An algorithm for the study of biological material for the presence of antibodies against chikungunya virus and virus antigens is presented. The overview describes the information about commercial immunodiagnostic and genodiagnostic kits and their detailed specifications. The information presented in the review will be useful for doctors of clinical laboratory diagnostics to choose a method and an acceptable test system for laboratory confirmation of Chikungunya fever diagnosis, as well as differential diagnosis with other fevers, which have similar symptoms, common geographical distribution and carriers of infection.

Key words: chikungunya virus; laboratory diagnostics of arbovirus infections; RT-PCR; ELISA

For citation: Zamarina T.V., Pimenova E.V., Khrapova N.P., Baturin A.A. Current state of chikungunya fever laboratory diagnosis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (9): 558-564 (in Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-558-564>

For correspondence: Zamarina T.V., senior fellow in the Laboratory of immudiagnosics, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 400131; e-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Information about authors:

Zamarina T.V., <https://orcid.org/0000-0002-2965-0555>
Pimenova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8632-203X>
Khrapova N.P., <https://orcid.org/0000-0002-9782-6866>
Baturin A.A., <https://orcid.org/0000-0001-9510-7246>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. This work was supported by Federal budget of Russia.

Received 07.04.2021
Accepted 30.04.2021

Введение. Лихорадка чикунгуны представляет собой арбовирусную инфекцию, передающуюся преимущественно через укусы комаров рода *Aedes* (*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*). Болезнь характеризуется лихорадочным синдромом, поражением суставов и кожной сыпью. Большин-

ство пациентов полностью выздоравливают без перехода острой формы инфекции в хроническую, но в некоторых случаях артралгии могут продолжаться в течение нескольких месяцев или даже лет, существенно влияя на качество жизни, физическую активность и трудоспособность.

Эпидемические проявления лихорадки чикунгунья регистрируются более чем в 60 странах Азии, Африки и Америки [1]. Существует вероятность дальнейшего расширения ареала инфекции в связи с потенциальной возможностью заноса вируса чикунгунья на территории эпидемиологического риска, где имеется специфический переносчик. Быстрое распространение инфекции может повлечь серьезные проблемы для общественного здравоохранения во всем мире, что привлекло к ней внимание и вызвало резонанс среди медицинского и научного сообщества [2].

До настоящего времени местных случаев заражения лихорадкой чикунгунья в Российской Федерации не зарегистрировано, но обнаружение *Ae. albopictus* на Черноморском побережье страны [3] не исключает возникновения сезонных вспышек заболевания в случае завоза инфекции, как это произошло в Италии и Франции [4, 5].

Граждане России подвергаются риску заражения лихорадкой чикунгунья во время выездов в страны, где происходит передача вируса. С 2006 по 2018 г. было зарегистрировано 13 случаев завоза инфекции на территорию нашей страны (за 2019 г. официальных данных нет) [6, 7].

Клиническая диагностика инфекции, вызванной вирусом чикунгунья, основана на таких проявлениях, как высокая температура, полиартралгия, сыпь. В дополнение к диагностическим критериям учитывают эпидемиологический анамнез (пациент проживает на эндемичной территории или путешествовал в эндемическую зону за 15 дней до появления первых симптомов [8]). Окончательный диагноз устанавливают только после лабораторного подтверждения. Рядом отечественных авторов были опубликованы данные относительно частоты этиологической расшифровки завозных случаев острых лихорадочных заболеваний, импортированных в РФ, которая составляла до 50 %, что указывает на необходимость

совершенствования лабораторной диагностики арбовирусных лихорадок, в частности, лихорадки чикунгунья, с помощью высокоспецифичных тест-систем [6, 9, 10].

Необходимо проводить дифференциальную диагностику лихорадки чикунгунья с лихорадками Зика и денге, так как они имеют схожие симптомы, общее географическое распределение и переносчиков инфекции. Нужно учитывать тот факт, что эти вирусные инфекции могут циркулировать совместно. Например, сообщалось об одновременном присутствии в организме пациентов двух (вируса денге и чикунгунья) [11], а также трех вирусов (возбудителей лихорадок Зика, денге и чикунгунья) у пациента из Колумбии [12].

Лихорадку чикунгунья необходимо дифференцировать от заболеваний, вызванных не только арбовирусами (лихорадка денге, Зика), но и другими вирусами (аденовирус, энтеровирус), бактериями (лептоспироз), возбудителями паразитарных заболеваний (малярия), аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка), а также от хронических воспалительных ревматических заболеваний (ревматоидный артрит) [13–15].

Представлена схема дифференциальной лабораторной диагностики лихорадок чикунгунья, Зика и денге.

Таким образом, широкий диапазон сходных патогенетических и клинических признаков лихорадки чикунгунья с вышеперечисленными заболеваниями предполагает обязательное проведение уточняющих лабораторных тестов (см. схему) для постановки диагноза.

Лабораторная диагностика лихорадки чикунгунья включает в себя прямое обнаружение вируса с помощью вирусологических и молекулярно-генетических методов, определение антигенов вируса и вирусоспецифических антител серологическими методами. Алгоритм диагностического исследования биологического материала от пациентов, предположительно инфицированных вирусом чикунгунья, с использованием вышеперечисленных методов, был предложен Центром по



Схема дифференциальной лабораторной диагностики лихорадок чикунгунья, Зика и денге [16].

контролю и профилактике заболеваний (CDC) и рядом исследователей [17–19].

Выбор метода исследования биологического материала на наличие антител к вирусу чикунгунья или антигенов вируса зависит как от типа самого образца (сыворотка, плазма крови, цельная кровь), так и от времени, которое прошло с момента инфицирования. Инкубационный период в среднем составляет 2 – 4 дня, затем наступает непродолжительный период виремии (не более 7 дней), при котором вирусная нагрузка достигает 10^9 копий вирусного генома на мл. На данном этапе для диагностики целесообразно использовать прямые методы детекции вируса (изоляция вируса, ОТ-ПЦР, иммунодиагностические методы для определения антигена). Иммуноглобулины М (IgM) выявляются в сыворотке крови с 5 дня с момента начала лихорадки чикунгунья и сохраняются от 3 до 6 месяцев. Ig G к вирусу появляются к 7-10 дню от начала болезни и определяются довольно продолжительное время [20–22].

В табл. 1 приведены основные методы лабораторной диагностики лихорадки, вызванной вирусом чикунгунья, перечислен материал, необходимый для исследования, указаны сроки проведения диагностики с помощью конкретного метода, а также их преимущества и недостатки.

Рассмотрим подробнее каждый из методов, приведенных в табл. 1.

При вирусологическом методе изоляция вируса чикунгунья проводится в первые 7 дней от начала заболевания

из сыворотки крови и цельной крови инфицированного человека, а также из секционного материала с использованием различных культур клеток, интрацеребрального заражения мышей, введения инфицированного материала комарам [24]. В лабораторной практике этот метод применяют редко, так как он требует длительного времени исполнения (1-2 нед) и наличия специально обученного персонала. Вирусологический метод для диагностики лихорадки чикунгунья является высокоспецифичным (100 %), но недостаточно чувствительным [25]. Вирус чикунгунья способен инфицировать и размножаться в большинстве известных перевиваемых клеточных линий, однако, так как данный вирус передается комарами *A. aegypti*, оптимальной для его выделения считают линию клеток комаров C6/36. По данным ряда авторов, хорошей чувствительностью в отношении вируса обладают не только перевиваемые клеточные линии различного происхождения, такие как ВНК-21, HeLa, Vero, Huh7, SVG-A, HepG2, RD, A549, C2C1, но и первичные (дермальные фибробласты). Присутствие вируса в культуре клеток учитываются через одну-две недели после заражения с помощью электронной микроскопии, иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции и иммунофлуоресцентного анализа [26].

Молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени – ОТ-ПЦР) позволяют выявлять вирус чикунгунья в биологическом материале в первые 7 дней

Таблица 1

Преимущества и недостатки различных методов лабораторной диагностики лихорадки чикунгунья [23]

Метод диагностики	Материал для исследования	Рекомендуемый срок проведения исследования	Преимущества	Недостатки
Вирусологический метод	Сыворотка крови, цельная кровь, секционный материал	0-7 день с момента инфицирования	Высокая специфичность метода	Требуется соблюдение режима биобезопасности, длительность анализа (1-2 недели)
Определение РНК вируса с помощью молекулярно-генетических методов	Цельная кровь, секционный материал	0-7 день с момента инфицирования	Высокая чувствительность и специфичность	Методы недоступны для ряда лабораторий за счет высокой стоимости реагентов и оборудования
Определение антигена с помощью ИФА, МФА	Сыворотка крови	0-7 день с момента инфицирования	Низкая стоимость анализа, альтернатива ПЦР (при отсутствии возможности ее проведения)	Чувствительность и специфичность наборов не удовлетворяют требованиям, необходимо соблюдение режима биобезопасности
Серологические методы для определения антител IgM и IgG (ИФА)	Сыворотка крови	IgM – 5-7 день с момента инфицирования IgG – 7-10 день заболевания	Широко доступны, просты в исполнении, множество производимых и зарегистрированных тест-систем	Кросс-реактивность в отношении гетерологичных вирусов, чувствительность варьируется. Наличие IgM не всегда говорит об острой инфекции, необходимы дополнительные подтверждающие тесты
Иммунохроматографические экспресс-тесты для качественного определения антител	Сыворотка крови, цельная кровь	IgM – 5-7 день с момента инфицирования IgG – 7-10 день заболевания	Быстрота (10 мин) и доступность	Результаты теста дают только первичную информацию, поэтому полученные положительные результаты необходимо уточнить другими альтернативными методами (например, ИФА, ПЦР)
Определение антител в МФА	Сыворотка крови	IgM – 5-7 день с момента инфицирования IgG – 7-10 день заболевания	Высокая чувствительность и специфичность	Метод не позволяет количественно определять антитела, субъективен, трудоемок в исполнении, требует сложного оборудования

с момента инфицирования, Данный метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и позволяет определять вирусную нагрузку.

Во время вспышки в Малайзии в 1998 г. F. Nasebe и соавт. [27] разработали ОТ-ПЦР анализ на основе последовательностей генов nsP1 и E1 и успешно проверили его на образцах сыворотки крови, взятых у пациентов с подозрением на лихорадку чикунгунья. Последующие варианты ОТ-ПЦР были предложены уже в формате реального времени [28, 29].

Другим методом молекулярной диагностики, адаптированным для выявления вируса чикунгунья, является NASBA-Real-Time (Nucleic acid sequence based amplification), представляющая собой реакцию транскрипционной изотермической амплификации в режиме реального времени. NASBA имеет существенные преимущества по сравнению с ОТ-ПЦР. Во-первых, NASBA позволяет амплифицировать непосредственно молекулы РНК без предварительного проведения реакции обратной транскрипции. Во-вторых, NASBA является более чувствительным методом по сравнению с обычной ПЦР. По данным J.N. Telles и соавт. [30], сконструированная ими экспериментальная тест-система для выявления вируса чикунгунья методом NASBA имела предел обнаружения 200 геномных копий на реакцию.

Еще одним перспективным методом выявления вируса чикунгунья является петлевая изотермическая амплификация нуклеиновых кислот в режиме реального времени – RT-LAMP (Loop-mediated isothermal amplification). При совмещении с обратной транскрипцией LAMP может с высокой эффективностью амплифицировать последовательности вирусных РНК. RT-LAMP является менее затратным методом, поскольку для него требуется только один тип ДНК-полимеразы с активностью смещения цепи [31]. Кроме того, RT-LAMP существенно сокращает время получения результата до 30 минут.

На сегодняшний день разработано множество коммерческих наборов реагентов для выявления РНК вируса, на этапе регистрации находится отечественная тест-система «АмплиСенс® Chikungunya virus-F1» для выявления вируса чикунгунья методом ОТ-ПЦР-РВ.

Иммунодиагностические методы позволяют на ранней стадии заболевания определить в сыворотке крови вирусный период с помощью иммуноферментного анализа и иммунохроматографических тестов. В настоящее время разработан и зарегистрирован ряд иммунодиагностических тест-систем для отслеживания репликации вируса в образце. Для конструирования большинства из этих тест-систем авторы использовали поликлональные антитела, выделенные от реконвалесцентов или от животных, иммунизированных цельным вирусом. Данные тест-системы обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью за счет поликлонального сырья в своей основе. Остается открытым вопрос создания диагностических препаратов на основе моноклональных антител, существуют экспериментальные тест-системы, но они имеют различный уровень чувствительности (30-90 %) к разным генотипам вируса чикунгунья [32].

Поиск специфических антител в сыворотке крови проводят с помощью твердофазного иммуноферментного метода (ТИФМ), метода флуоресцирующих антител (МФА), а также иммунохроматографических экспресс-методов, которые позволяют получить результат реакции в течение нескольких часов (до 2,5 часов). Поиск

IgM целесообразно проводить в период с 5 по 7 день с момента инфицирования, при этом необходимо учитывать, что они циркулируют в крови до нескольких месяцев. Определение антител этого класса является самым используемым лабораторным тестом для диагностики острой инфекции, вызванной вирусом чикунгунья, и часто проводится в комбинации с молекулярно-генетическими методами [33]. Антитела IgG появляются в крови инфицированного человека приблизительно на 7-10 день заболевания и детектируются в течение длительного периода времени (до нескольких лет) [34]. Поиск IgG в основном применяют для обследования реконвалесцентов.

Иммуноферментный анализ наиболее часто используется в двух вариантах: ТИФМ с захватом иммуноглобулинов IgM (MAC-ELISA) и непрямой вариант иммуноферментного анализа для выявления антител классов IgM и IgG [35]. Метод иммуноферментного анализа при условии правильного выбора иммунодоминантного антигена, адсорбированного на твердой фазе, как правило, высоко специфичен и чувствителен, однако, возможно появление ложноположительных результатов из-за перекрестной активности антител с эпитопами, расположенными на поверхности гетерологичных вирусов [8, 35]. Низкая диагностическая чувствительность ТИФМ (от 4 до 20 %) наблюдалась рядом исследователей при обследовании сывороток больных, с момента инфицирования которых прошло 5-7 дней, то есть в тот период, когда титр антител еще не достигал необходимых для обнаружения значений [36, 37].

В 2015 г. была проведена независимая оценка десяти производимых коммерческих наборов для обнаружения IgM к вирусу чикунгунья. Только три набора MAC-ELISA и один для НМФА имели точность 96 - 100%, у остальных она была менее 50% [19]. Вероятно, причиной низкой точности являлась перекрестная реактивность по отношению к другим альфавирусам, а также разнообразие эпитопов, представленных на поверхности антигенов различных изолятов вируса чикунгунья. M. Khan и соавт. [38] и J.N. Erasmus и соавт. [39] в качестве антигена захвата были взяты рекомбинантные белки вируса E1, E2 и компоненты вируса чикунгунья вместо традиционного использования целого вируса. В результате проведенного исследования и с учетом отсутствия эффективного средства для иммунодиагностики лихорадки чикунгунья, CDC был разработан диагностический алгоритм, согласно которому образцы с положительными или пограничными результатами MAC-ELISA должны быть дополнительно подтверждены в тесте нейтрализации бляшкообразования (PRNT) [19], который является золотым стандартом для подтверждения инфекции, вызванной вирусом чикунгунья. Тем не менее, данный метод имеет существенные недостатки. Во-первых, он подразумевает использование живого вируса, что ограничивает его доступность [40]. Во-вторых, он очень трудоемкий и требует хорошо обученного персонала [35, 40].

Метод флуоресцирующих антител в непрямом варианте (НМФА) позволяет детектировать антитела к вирусу чикунгунья, а прямой вариант метода - присутствие вирусных антигенов в инфицированных клетках [35]. Метод флуоресцирующих антител чувствительный и специфичный, но имеет ряд ограничений: не позволяет количественно определять антитела, субъективный, трудоемкий в исполнении, требует оборудования, которое

Средства иммунодиагностики лихорадки чикунгунья

Название набора реагентов, производитель	Чувствительность и специфичность (по данным производителя)	Уровень внедрения
Зарубежные		
Набор реагентов Chikungunya IgG capture NovaLisa, Набор реагентов Chikungunya IgM p-capture NovaLisa, Германия	Чувствительность более 90 %, специфичность более 90 %	Зарегистрирован на территории РФ ФСЗ 2011/10431
Тест для быстрой диагностики лихорадки чикунгунья SD BIOLINE Chikungunya IgM SD Diagnostics, Корея	Данные о чувствительности и специфичности производитель не приводит	Зарегистрирован на территории РФ ФСЗ 2007/00653
Определение антител методом иммунофлуоресценции Anti-Chikungunya virus IFT (IgG), Anti-Chikungunya virus IFT (IgM) Евроиммун, Германия	Чувствительность 96 %, специфичность – 100 % для определения IgG чувствительность 96 %, специфичность 95% для IgM	Зарегистрирован на территории РФ № ФСЗ 2010/07322
Отечественные		
Набор реагентов для дифференциального определения IgM антител к вирусам Зика, денге, Западного Нила и чикунгунья в сыворотке крови человека методом иммуноферментного анализа «ИФА- IgM Зика, денге, ЗН, Чик»	Данные производитель не приводит	Зарегистрирован на территории РФ РЗН 2018/7810
Наборы реагентов для выявления антигенов, IgM и IgG к вирусу чикунгунья – БИОСЕРВИС (Россия)	-	Только для научных исследований

может быть недоступно для части лабораторий [37, 40].

Экспресс-тесты для иммунохроматографического определения IgM к вирусу чикунгунья в сыворотке или плазме крови человека были предложены производителем из Кореи Standard Diagnostics «SD Biotline Chikungunya IgM» и из США СТК Biotech «OnSite Chikungunya IgM Combo Rapid Test». Они разрешены к использованию на территории РФ. Время проведения анализа занимает 10 минут. Исследование, проведенное учеными из Биомедицинского научно-исследовательского института Вооруженных сил Франции (French Armed Forces Biomedical Research Institute – IRBA; Франция), показало, что вышеупомянутые коммерческие диагностические экспресс-тесты имеют более низкие параметры чувствительности и специфичности по сравнению с иммуноферментными тест-системами, одобренными для диагностики лихорадки чикунгунья Комиссией Европейского союза [41]. Таким образом, результат, полученный с помощью экспресс-тестов, считается предварительным и требует обязательного подтверждения другими методами.

Два набора реагентов для иммунодиагностики лихорадки, вызванной вирусом чикунгунья, были предложены отечественными производителями. Специалистами «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» в 2018 г. зарегистрирован набор реагентов для дифференциального определения IgM антител к вирусам Зика, денге, Западного Нила и чикунгунья в сыворотке крови человека методом иммуноферментного анализа «ИФА- IgM Зика, денге, ЗН, Чик» (РЗН 2018/7810, 28.11.18 г.). Наборы реагентов для выявления антигенов, IgM и IgG к вирусу чикунгунья производства БИОСЕРВИС (Россия) находятся на стадии испытаний и в настоящее время рекомендуются для использования только в научных целях.

В табл. 2 приведены разрешенные на территории РФ в настоящее время иммунодиагностические наборы для определения антител к вирусу чикунгунья, описаны их характеристики.

Из приведенного в табл. 2 материала видно, что в настоящее время список коммерческих препаратов для

иммунодиагностики лихорадки чикунгунья широко представлен зарубежными тест-системами, чувствительность и специфичность которых хорошо изучена и описана в литературе.

Из отечественных тест-систем, только один набор для иммунодиагностики лихорадки чикунгунья зарегистрирован на сегодняшний день. В литературе нет данных о диагностической значимости отечественных наборов.

Заключение. Несмотря на то, что распространение лихорадки чикунгунья в настоящее время не создает чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, безусловно, оно является глобальной проблемой и требует особой настороженности. Важно отметить, что во многих эндемичных по лихорадке чикунгунья регионах в условиях ограниченных ресурсов местных лабораторных служб, точная и своевременная диагностика данной вирусной инфекции находится на неудовлетворительном уровне или вовсе отсутствует, что создает предпосылки для ее дальнейшего распространения. Представленная в обзоре информация содержит перечень коммерческих препаратов для лабораторной диагностики лихорадки чикунгунья, что будет полезно для врачей клинической лабораторной диагностики в плане выбора метода исследования и приемлемой тест-системы для лабораторного подтверждения диагноза лихорадка чикунгунья, а также проведения дифференциальной диагностики с другими лихорадками, имеющими схожие симптомы, общее географическое распространение и переносчиков инфекции.

Финансирование. Данная работа выполнена при финансировании из Федерального бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4-5, 8, 11-12, 14-21, 23-40 см. REFERENCES)

1. Чикунгунья [Электронный ресурс]. Информационные бюллетени. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>

3. Львов Д.К. Лихорадка чикунгунья. В кн.: Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА; 2013: 707–10.
6. Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 1: 35–8.
7. Число выявленных при пересечении границы России инфекционных больных за последние пять лет выросло втрое [Электронный ресурс]. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12167&phrase_id=1743987 (26.06.2019).
9. Бахметьева С.В., Пуховская Н.М., Здановская Н.И., Иванов Л.И., Белозерова Н.Б., Уткина О.М. и др. Этиологическая расшифровка завозных случаев тропических лихорадок в дальневосточном регионе. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2014; 25:91-3.
10. Плясунова И.В., Баяндин Р.Б., Чаусов Е.В., Протопопова Е.В., Карташов М.Ю., Семенцова А.О. и др. Завозные случаи лихорадки Денге, Чикунгунья, Зика в Российской Федерации. Молекулярная диагностика 2017: Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Москва, 18–20 апреля 2017 года. – Москва: ООО фирма «Юлис», 2017. – С. 166-167.
13. Белов Б.С., Буханова Д.В., Тарасова Г.М. Лихорадка чикунгунья: ревматологические аспекты. *Современная ревматология*. 2018; 12(3): 29–33.
22. Молекулярные методы в диагностике ряда инфекционных заболеваний: традиции и инновации. Карань Л.С. [Электронный ресурс]. Образовательный портал docplayer. Режим доступа: <https://docplayer.ru/68301036-Molekulyarnye-metody-v-diagnostike-ryada-infekcionnyh-zabolevaniy-tradicii-i-innovacii-karan-l-s-fbunsnii-epidemiologii-2017.html> (12.2007).
41. LabMedica. Новости лабораторной медицины. Произведена оценка тестов для серологической диагностики вируса чикунгунья (электронный ресурс). <https://ru.labmedica.com/microbiology/articles/294756910.html> Опубликовано 27 Jan 2015.
- Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoy patologii*. 2014; 25:91-3. (in Russian)
10. Plyasanova I.V., Bayandin R.B., Chausov E.V., Protopopova E.V., Kartashov M. Yu., Sementsova A.O. et al. Imported cases of Dengue, Chikungunya, and Zika fevers in the Russian Federation. Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation [Sbornik trudov IX Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem]. Moscow, April 18-20, 2017. - Moscow: LLC firm “Yulis”, 2017. - p. 166-167. (in Russian)
11. LeRoy E.M., Nkoghe D., Ollomo B., Nze-Nkoghe C., Becquart P., Grard G. et al. Concurrent Chikungunya and dengue virus infections during simultaneous outbreaks Gabon 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 591-3. <https://doi.org/10.3201/eid1504.080664> PMID: 19331740; PMCID: PMC2671412.
12. Villamil-Gomez W.E., Gonzalez-Camargo O., Rodriguez-Ayubi J., Zapata-Serpa D, Rodriguez-Morales A.J. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *J. Infect. Public Health*. 2016; 9: 684–6.
13. Belov B. S., Bukhanova D. V., Tarasova G. M. Chikungunya fever: rheumatological aspects. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018; 12(3): 29-33. (in Russian)
14. Marques C.D.L., Duarte A.L.B.P., Ranzolin A., Dantas A.T., Cavalcanti N.G., Gonçalves R.S.G. et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and treatment of Chikungunya fever. Part 1 –Diagnosis and special situations. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017; 57 (Suppl. 2):421-37. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.006> Epub. 2017 Jul 25.
15. Essackjee K., Goorah S., Ramchurn S.K., Cheeneebash J., Walker-Bone K.. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad. Med. J.* 2013; 89 (1054): 440-7. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131477>
16. Beltrán-Silva S.L., Chacón-Hernández S.S., Moreno-Palacios E., Pereyra-Molina J.á. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2018;81(3):146-53. <https://doi.org/10.1016/j.gmxm.2016.09.011>
17. CDC. Is it Chikungunya or Dengue? Available from: <https://www.cdc.gov/grand-rounds/pp/2015/20150519-pdf-dengue-chikungunya-508.pdf>
18. Reddy V., Ravi V., Desai A., Parida M., Powers A.M., Johnson B.W. Utility of IgM ELISA, TaqMan real-time PCR, reverse transcription PCR, and RT-LAMP assay for the diagnosis of Chikungunya fever. *J. Med. Virol.* 2012; 84: 1771–8.
19. Johnson B.W., Goodman C.H., Holloway K., de Salazar P.M., Valadere A.M., Drebot M.A. Evaluation of Commercially Available Chikungunya Virus Immunoglobulin M Detection Assays. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2016; 95: 182–92.
20. Weaver S.C., Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1231-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406035> PMID: 25806915.
21. Staikowsky F., Talarmin F., Grivard P., Souab A., Schuffenecker I., Le Roux K. et al. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the Island o La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *PLoS One*. 2009 Oct 28;4(10):e7603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007603> PMID: 19893613; PMCID: PMC2764049.
22. Molecular methods in the diagnosis of a number of infectious diseases: traditions and innovations. Karan L. S. [Electronic resource]. Educational portal docplayer. Access mode: <https://docplayer.ru/68301036-Molekulyarnye-metody-v-diagnostike-ryada-infekcionnyh-zabolevaniy-tradicii-i-innovacii-karan-l-s-fbunsnii-epidemiologii-2017.html> (12.2007). (in Russian)
23. Dash M., Mohanty I., Padhi S. Laboratory diagnosis of chikungunya virus: Do we really need it? *Indian J. Med. Sci.* 2011; 65: 83-91.
24. Schwartz O., Albert M.L. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8: 491–500. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2368>
25. Panning M., Grywna K., van Esbroeck M., Emmerich P., Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14: 416–22. <https://doi.org/10.3201/eid1403.070906>
26. Roberts G.C., Zothner C., Remenyi R., Merits A., Stonehouse N. J.,

REFERENCES

1. Chikungunya [Electronic resource]. Newsletters. World Health Organization. Access mode: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/chikungunya> (in Russian)
2. Morrison T.E. Reemergence of chikungunya virus. *J. Virol.* 2014; 88:11644-7.
3. L'vov D. K. Chikungunya fever. In book: L'vov D. K., ed. Guide to Virology. Viruses and viral infections of humans and animals. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
4. Grandadam M., Caro V., Plumet S., Thiberge J., Souarès Y., Failloux A. et al. Chikungunya Virus, Southeastern France. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(5):910-913. <https://doi.org/10.3201/eid1705.101873>
5. Rezza G. Chikungunya and West Nile virus outbreaks: what is happening in north-eastern Italy? *Eur. J. Publ. Hlth.* 2009;. 19(3): 236–7.
6. Larichev V.F., Saifullin M.A., Akinshina Yu.A., Khutoretskaya N.V., Butenko A.M. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2012; 1: 35–8. (in Russian)
7. The number of infectious patients detected when crossing the border of Russia has tripled over the past five years [Electronic resource]. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare [Rosпотребнадзор]. Access mode: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12167&phrase_id=1743987 (26.06.2019). (in Russian)
8. Burt F.J., Rolph M.S., Rulli N.E., Mahalingam S., Heise M.T. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet.* 2012; 379: 662-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60281-X) Epub 2011 Nov 17. PMID: 22100854.
9. Bakhmet'yeva S.V., Pukhovskaya N.M., Zdanovskaya N.I., Ivanov L.I., Belozerova N.B., Utkina O.M. et al. Etiological interpretation of imported cases of tropical fevers in the Far Eastern region.

- Harris M.. Evaluation of a range of mammalian and mosquito cell lines for use in Chikungunya virus research. *Scientific Reports*. 2011; 7, Article number: 14641 (2017)) (PLoS One. 2011; 6(12): e28923. Published online 2011 Dec 19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028923> PMID: PMC3242765 PMID: 22205980.
27. Hasebe F., Parquet M.C., Pandey B.D., Mathenge E.G., Morita K., Balasubramaniam V. et al. Combined detection and genotyping of Chikungunya virus by a specific reverse transcription-polymerase chain reaction. *J. Med. Virol.* 2002; 67(3):370-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.10085> PMID: 12116030.
28. Pastorino B., Bessaud M., Grandadam M., Murri S., Tolou H.J., Peyrefitte C.N. et al. Development of a TaqMan RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. *J. Virol. Methods*. 2005; 124(1-2): 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.11.002> Epub 2004 Dec 15. PMID: 15664052.
29. Edwards C.J., Welch S.R., Chamberlain J., Hewson R., Tolley H., Cane P.A. et al. Molecular diagnosis and analysis of Chikungunya virus. *J. Clin. Virol.* 2007; 39(4):271-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.05.008> Epub 2007 Jul 12. PMID: 17627877.
30. Telles J.N., Le Roux K., Grivard P. Vernet G., Michault A. Evaluation of real-time nucleic acid sequence-based amplification for detection of Chikungunya virus in clinical samples. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58(9):1168-72. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.010736-0> Epub 2009 Jun 15. PMID: 19528148.
31. Parida M.M., Santhosh S.R., Dash P.K., Tripathi N.K., Lakshmi V., Mamidi N. et al. Rapid and real-time detection of Chikungunya virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(2):351-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.01734-06> Epub. 2006 Nov 29. PMID: 17135444; PMID: PMC1829040.
32. Okabayashi T., Sasaki T., Masrinoul P., Chantawat N., Yoksan S., Nitattattana N., et al. Detection of chikungunya virus antigen by a novel rapid immunochromatographic test. *J. Clin. Microbiol.* 2015;53: 382–388. <https://doi.org/10.1128/JCM.02033-14>
33. Johnson B.W., Russell B.J., Goodman C.H. Laboratory Diagnosis of Chikungunya Virus Infections and Commercial Sources for Diagnostic Assays. *J. Infect. Dis.* 2016; 214: S471–S474. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw274>
34. Wenxi An, Ningning Ge, Yilin Cao, Jin Sun, Xia Jin. Recent progress on chikungunya virus research. *Virologica sinica*. 2017, 32(6) : 441-53.
35. Gaibani P., Landini M.P., Sambri V. Diagnostic methods for CHIKV based on serological tools. *Methods in Molecular Biology*. 2016; 1426, https://doi.org/10.1007/9778-1-4939-3618-2_6
36. Blacksell S.D., Tanganuchitcharnchai A., Jarman R.G., Gibbons R.V., Paris D.H., Bailey M.S. et al. Poor diagnostic accuracy of commercial antibody-based assays for the diagnosis of acute Chikungunya infection. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011;18:1773-5. <https://doi.org/10.1128/CVI.05288-11> Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865416; PMID: PMC3187043.
37. Yap G., Pok K.Y., Lai Y.L., Hapuarachchi H.C., Chow A., Leo Y.S. et al. Evaluation of Chikungunya diagnostic assays: differences in sensitivity of serology assays in two independent outbreaks. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010;Dis 4:e753. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000753> PMID: 20651930; PMID: PMC2907414.
38. Khan M., Dhanwani R., Kumar J.S., Rao P.V., Parida M. Comparative evaluation of the diagnostic potential of recombinant envelope proteins and native cell culture purified viral antigens of Chikungunya virus. *J. Med. Virol.* 2014; 86: 1169–75. <https://doi.org/10.1002/jmv.v86.7>
39. Erasmus J.H., Needham J., Raychaudhuri S., Diamond M.S., Beasley D.W., Morkowski S. et al. Utilization of an Eilat Virus-Based Chimera for Serological Detection of Chikungunya Infection. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015, 9: e0004119. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004119>
40. Staples J.E., Breiman R.F., Powers A.M. Chikungunya ever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Emerg. Infect.* 2009; 49:942-8. <https://doi.org/10.1086/605496> PMID: 19663604.
41. LabMedica. Laboratory medicine news. Tests for serological diagnosis of chikungunya virus were evaluated (electronic resource). <https://ru.labmedica.com/microbiology/articles/294756910.html> Published 27 Jan 2015. (in Russian)

Поступила 07.04.21
Принята к печати 30.04.21