

2018

МАРТ – АПРЕЛЬ

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Научно-практический журнал

2 (99) Том 17

ОРГАН НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ
ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Проблемы вакцинопрофилактики
взрослого населения

4

Распространенность РС-вирусной
инфекции и других ОРВИ не гриппозной
этиологии у детей и взрослых в регионах
России с 2014 по 2016 годы

16

Европейская неделя иммунизации – 2018:
вакцинация как право каждого человека
и общая обязанность

63

12+

www.epidemvac.ru

ISSN 2073-3046

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР HONORARIUS: Покровский В.И., академик РАН, д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Брико Н.И., академик РАН, д. м. н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Акимкин В.Г., академик, д. м. н., профессор; Яковлева Т.В., д. м. н., профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: Балахонов С.В., д. м. н., профессор (Иркутск); Горелов А.В. чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва); Демина Ю.В., д. м. н. (Москва); Задорожная В.И., д. м. н., профессор (Киев, Украина); Зверев В.В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва); Злобин В.И., академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск); Зуева Л.П., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва); Попова А.Ю., д. м. н., профессор (Москва); Красильников И.В., д. б. н., профессор (Санкт-Петербург); Львов Д.К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва); Малов И.В., д. м. н., профессор (Иркутск); Михеева И.В., д. м. н., профессор (Москва); Медуницын Н.В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва); Онищенко Г.Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва); Рудаков Н.В., д. м. н., профессор (Омск); Тотолян А.А., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ: Аксенова В.А., д. м. н., профессор (Москва); Ананьина Ю.В., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва); Белов А.Б. к. м. н. (Санкт-Петербург); Борисова В.Н., к. х. н., (Москва); Брусина Е.Б. (*научный редактор*), д. м. н., профессор (Кемерово); Дубровина В.И., д. б. н. (Иркутск); Жанг Ф., д. м. н. (Харбин, Китай); Иванова О.Е., д. м. н. (Москва); Ковалишена О.В., д. м. н., профессор (Нижний Новгород); Коломиец Н., д. м. н., профессор (Минск, Беларусь); Комбарова С.Ю., д. б. н. (Москва); Коренберг Э.И., д. б. н., профессор (Москва); Королева И.С., д. м. н. (Москва); Костинов М.П. (*научный редактор*), д. м. н., профессор (Москва); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Кузин А.А., д. м. н. (Санкт-Петербург); Кузин С.Н., д. м. н. (Москва); ван дер Линден М., к.м.н. (Аахен, Германия); Малов В.А., д. м. н., профессор (Москва); Миндлина А.Я. (*ответственный секретарь*), д. м. н., профессор (Москва); Наттелл П.А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Нимадава П., академик АН Монголии (Улаанбаатар, Монголия); Обухова Т.М., д.м.н., профессор (Омск); Петрунов Б., академик БАН и РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); Савилов Е.Д., д. м. н., профессор (Иркутск); Селькова Е.П., д. м. н., профессор (Москва); Семененко Т.А., д. м. н., профессор (Москва); Соминина А.А., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); Титов Л.П., д. м. н., профессор, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН (Минск, Республика Беларусь); Ткаченко А.Е., д. м. н., профессор (Москва); Фельдблюм И.В. д. м. н., профессор (Пермь); Харит С.М., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); Цвиркун О.В., д.м.н. (Москва); Шагинян И.А., д. м. н. (Москва); Шмелева Е.А., д. б. н., профессор (Москва); Юминова Н.В., д. б. н. (Москва)

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF HONORARIUS: Pokrovsky V.I., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor

EDITOR-IN-CHIEF: Briko N.I., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF: Akimkin V.G., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor; Yakovleva T.V., PhD of med. sci., professor

EDITORIAL BOARD: Balakhonov S.V., PhD of med. sci., professor (Irkutsk); Gorelov A.V., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Demina Yu.V., PhD of med. sci. (Moscow); Zadorozhnaya V.I., PhD of med. sci., professor (Kiev, Ukraine); Zverev V.V., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Zlobin V.I., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Irkutsk); Zueva L.P., PhD of med. sci., professor (St. Petersburg); Ishmukhametov A.A., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Popova A.Yu., PhD of med. sci., professor (Moscow); Krasil'nikov I.V., PhD of biol. sci., professor (St. Petersburg); L'vov D.K., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Malov I.V., PhD of med. sci., professor (Irkutsk); Mikheeva I.V., PhD of med. sci., professor; Medunicin N.V., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Onishchenko G.G., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Rudakov N.V., PhD of med. sci., professor (Omsk); Totolyan A.A., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (St. Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL: Aksyonova V.A., PhD of med. sci., professor (Moscow); Ananyina Yu.V., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Belov A.B., doctorate of med. sci. (St. Petersburg); Borisova V.N., doctorate of chem. sci. (Moscow); Brusina E.B. (*scientific editor*), PhD of med. sci., professor (Kemerovo); Dubrovina V.I., PhD of biol. sci. (Irkutsk); Zhang F. (Harbin, China); Ivanova O.E., PhD of med. sci. (Moscow); Kovalishena O.V., PhD of med. sci., professor (Nizniy Novgorod); Kolomiec N., PhD of med. sci., professor (Minsk, Belarus); Kombarova S.Yu., PhD of biol. sci. (Moscow); Korenberg E.I., PhD of biol. sci., professor (Moscow); Korolyova I.S., PhD of med. sci. (Moscow); Kostinov M.P. (*scientific editor*), PhD of med. sci., professor (Moscow); Kramer A., PhD of med. sci., professor (Greifswald, Germany); Kuzin A.A., PhD of med. sci. (St. Petersburg); Kuzin S.N., PhD of med. sci. (Moscow); van der Linden M., doctorate of med. sci. (Aachen, Germany); Malov V.A., PhD of med. sci., professor (Moscow); Mindlina A.Ya. (*responsibility secretary*), PhD of med. sci., professor (Moscow); Nuttall P.A., professor (Oxford, UK); Nimađava P., academic of the Mongolia Academy of Sciences (Ulaanbaatar, Mongolia); Obukhova T.M., PhD of med. sci., professor (Omsk); Petrunov B., academic of the Bulgarian, Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Sofia, Bulgaria); Savilov E.D., PhD of med. sci., professor (Irkutsk); Sel'kova E.P., PhD of med. sci., professor (Moscow); Semenenko T.A., PhD of med. sci., professor (Moscow); Sominina A.A., PhD of med. sci. (St. Petersburg); Titov L.P., PhD of med. sci., professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences (Minsk, Belarus); Tkachenko E.A., PhD of med. sci., professor (Moscow); Tsvirkun O.V., PhD of med. sci., (Moscow); Fel'dblum I.V., PhD of med. sci., professor (Perm); Harit S.M., PhD of med. sci., professor (St. Petersburg); Shaginyan I.A., PhD of med. sci. (Moscow); Shmelyova E.A., PhD of biol. sci., professor (Moscow); Yuminova N.V., PhD of biol. sci. (Moscow); Saardak A.M. (*chief-editor*) (Moscow)

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: www.epidemvac.ru.

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru).

ISSN 2073-3046



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Проблемы вакцинопрофилактики
взрослого населения

Н. И. Брико, Н. Н. Цапкова, Л. Р. Батыршина с соавт. 4

Оригинальные статьи

Распространенность РС-вирусной инфекции
и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей
и взрослых в регионах России
в 2014–2016 годах

Л. С. Карпова, Е. А. Смородинцева,
Т. И. Сысоева с соавт. 16

Состояние поствакцинального иммунитета
к вирусу клещевого энцефалита у населения
высокоэндемичной территории в условиях
доминирования сибирского подтипа возбудителя

М. С. Щербинина, С. М. Скрынник,
Л. С. Левина с соавт. 27

Современные подходы к способам создания
фаговой основы лечебно-профилактического
препарата бактериофагов
Pseudomonas aeruginosa

О. А. Польша, Н. Н. Ворошилова,
Н. В. Тикунова с соавт. 37

Иммуногенные свойства препаратов клеточных стенок
Francisella tularensis разных подвидов в условиях
экспериментальной туляремии

А. В. Корнева, В. Б. Николаев,
Т. А. Иванова с соавт. 46

Противоэпидемическая практика

Вспышка кори в Свердловской области
в 2016 году

С. В. Скрябина, С. А. Ковязина,
С. В. Кузьмин с соавт. 50

Сибирская язва в Российской Федерации:
совершенствование эпизоотолого-
эпидемиологического надзора
на современном этапе

Е. Г. Симонова, С. А. Картавая, С. Р. Раичич с соавт. 57

Практика вакцинации

Европейская неделя иммунизации – 2018:
вакцинация как право каждого человека
и общая обязанность

Н. И. Брико 63

Оценка безопасности, иммуногенности
и профилактической эффективности
применения вакцины Превенар-13
у детей с бронхолегочной дисплазией

Е. С. Зубова, В. В. Семерилов,
Л. В. Софронова с соавт. 65

Вакцинация детей с гемобластомами

М.П. Костинов, А.А. Тарасова 70

Обзор

Коклюш – заболеваемость,
тактика иммунизации и методы диагностики
в различных европейских странах

Е. В. Бахмутская, А. Я. Миндлина, А. В. Степенко 71

Современные подходы к вакцинопрофилактике
пневмококковых инфекций у взрослых пациентов
с сахарным диабетом (обзор литературы)

Ю. А. Парамонова, Л. Б. Постникова,
М. П. Костинов с соавт. 83

Страница НАСКИ

Европейская неделя иммунизации – 2018 82

Юбилей

Евгения Александровна Лакоткина 91

Ирина Викторовна Михеева 92

Владимир Андрианович Алешкин 93

Александр Викторович Караулов 94

Информация Роспотребнадзора

5 апреля – Всемирный день борьбы с малярией 15

О региональном совещании по кори и краснухе 36

Короткой строкой

Ученые разрабатывают полностью
синтетическую вакцину против гриппа 64

Частота вспышек инфекционных заболеваний
в больницах может быть снижена
за счет медьсодержащей спецодежды 70

К авторам 98



IN SERIES

Problem-Solving Article

- Problems of Vaccinal Prevention in Adult Population
N. I. Briko, N. N. Tsapkova, L. R. Batyrshina et al. 4

Original Articles

- The Spread of RS-virus Infection and other ARVI
not Influenza Etiology in Children and Adults
in the Regions of Russia from 2014 to 2016

L. S. Karpova, E.A.Smorodintseva, T.I. Sysoeva et al. 16

- The Condition of Post-Vaccination Immunity
to the Tick-Borne Encephalitis Virus
in the Population Highly Endemic Area
with Siberian Subtype Domination

M. S. Shcherbinina, V. V. Pogodina,
S. M. Skrynnik et al. 27

- Modern Approaches to the Methods of Creating
of Phage Basis for Treatment-Prophylactic a Drug
of Bacteriophages *Pseudomonas aeruginosa*

O. A. Polygach, N. N. Voroshilov, N. V. Tikunova et al. 37

- Immunogenic Properties of Cell Wall Preparations
of *Francisella tularensis* Different Subspecies
in Experimental Tularemia

A. V. Korneva, V. B. Nikolaev, T. A. Ivanova 46

Antiepidemic Practice

- Measles Outbreak in Sverdlovsk Region

S. V. Skryabina, S. A. Kovyazina, S. V. Kuzmin et al. 50

- Anthrax in the Russian Federation: Improvement
of Epizootic-Epidemiological Surveillance
at the Present Stage

E. G. Simonova, S. A. Kartavyaya, S. R. Raichich et al. ... 57

The practice of vaccination

- European Immunization Week 2018: Vaccination
as an Individual Right and a Shared Responsibility

N. I. Briko..... 63

- Assessment of Safety, Immunogenicity
and Preventive Efficacy of Prevenar-13
in Children with Bronchopulmonary Dysplasia

E. S. Zubova, V. V. Semerikov , L. V. Sofronova et al. 65

- Vaccination of Children with Hemoblastosis

M.P. Kostinov, A.A. Tarasova 70

Overview

- Pertussis – Morbidity, Immunization Tactics and
Diagnostic Methods in Various European Countries

E. V. Bakhmutsкая, A. Ya. Mindlina, A. V. Stepenko 71

- Modern Approaches to Vaccinal Prevention
of a Pneumococcal Infection in Adults Patients
with Diabetes Mellitus (Literature Review)

J. A. Paramonova, L. B. Postnikova,
M. P. Kostinov et al. 83

Page of NP «NASCI»

European immunization week-2018 82

Anniversaries

Evgenia Lakotkina 91

Irina Mikheeva..... 92

Vladimir Aleshkin 93

Alexander Karaulov 94

Rospotrebnadzor Information

April 5 – World Malaria Day 15

Regional Meeting on Measles and Rubella 36

Short Line

Taking the jab (and the chill) out of vaccination 64

Infection outbreaks at hospitals could be reduced
by copper-coated uniforms 70

For Authors 98

Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate (Doctorate) of Science should be published.
Recommendations for authors can find out on the website: www.epidemvac.ru/jour
Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, and in EBSCO.

Издатель: ООО «Нумиком». Шеф-редактор А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – А. Иванова. Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-68159 от 21 декабря 2016 г. Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати». Подписной индекс журнала на 2018 г.: 20140 в каталоге Роспечати. Адрес для корреспонденции: 107140, г. Москва, Верхняя Красносельская 10-1-57; редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» Тел.: +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en/

Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения

Н. И. Брико¹ (nbriko@mail.ru), Н. Н. Цапкова¹, Л. Р. Батыршина¹, В. А. Коршунов¹,
И. В. Фельдблум², А. В. Бикмиева², К. А. Субботина², О. В. Филиппов³
DOI: 10.24411-2073-3046-2018-10001

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика
Е. А. Вагнера» Минздрава России

³ ГБУЗ города Москвы «Центр медицинской профилактики Департамента
здравоохранения города Москвы»

Резюме

В статье представлен анализ состояния вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у взрослых в России и в различных странах мира. Определены проблемы и обозначены направления совершенствования иммунизации взрослого населения в России.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, взрослое население, охват прививками

Problems of Vaccinal Prevention in Adult Population

N. I. Briko¹ (nbriko@mail.ru), N. N. Tsapkova¹, L. R. Batyrshina¹, V. A. Korshunov¹,
I. V. Feldblyum², A. V. Bikmieva², K. A. Subbotina², O. V. Filippov³
DOI: 10.24411-2073-3046-2018-10001

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

² E.A. Wagner Perm State Medical University

³ Center of Medical Prevention of Moscow Healthcare Department, Moscow

Abstract

The analysis of the vaccine preventive status of infectious diseases in adults in Russia and various countries of the world is presented in the article. The problems and directions of improving the immunization of the adult population in Russia are identified.

Keywords: vaccinal prevention, adult population, immunization coverage

Вакцинация считается одним из самых эффективных и экономически выгодных средств защиты против инфекционных болезней, известных современной медицине. На протяжении более чем двух столетий она демонстрирует свою исключительную эпидемиологическую и социальную эффективность. С началом проведения массовой иммунизации в России был ликвидирован полиомиелит, на стадии элиминации корь (заболеваемость в 2017 г. 0,49 на 100 тыс. населения), эффективное снижение заболеваемости дифтерией (отсутствие заболеваний в 2017 г.), острым гепатитом В (0,86 на 100 тыс. населения в 2017 г.), краснухой (всего 5 случаев в 2017 г.) и др.

Пристальное внимание к вакцинопрофилактике взрослого населения продиктовано некоторыми тенденциями в демографии и особенностями инфекционной и неинфекционной заболеваемости в мире. Во-первых, это увеличение продолжительности жизни и всеобщее старение населения планеты [1]. С 1970 г. средняя продолжительность жизни во всем мире выросла на 20 лет. По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. доля пожилого населения

во многих странах, в том числе и в России, будет превышать 30% [2]. Федеральная служба статистики оценивает по низкому варианту прогноза к 2031 г. увеличение доли лиц старше трудоспособного возраста до 28,3%, к 2041 г. – до 32,4%, к 2051 г. – до 35,2% от общей численности населения РФ [3].

Во-вторых, бремя неинфекционных заболеваний, которое с ростом численности пожилого населения будет нарастать. По данным ВОЗ, совокупное действие пяти основных неинфекционных заболеваний – диабет, сердечно-сосудистая и хроническая респираторная патологии, рак, психические расстройства – обуславливают 86% смертей и 77% бремени болезней в Европейском Регионе [4]. Согласно отечественным исследованиям, в последние годы показатели смертности от хронических заболеваний у людей в возрасте 15–69 лет в РФ составляют около 650 на 100 тыс. населения. В свою очередь, доказано, что хронические болезни создают повышенный риск развития инфекционных заболеваний. Например, у пациентов с ХОБЛ риск развития пневмококковой пневмонии выше

в 9,8 раза, у пациентов с ССЗ – в 4,2 раза, при хронических заболеваниях печени – в 5,8 раза [5].

В-третьих, возрастает число лиц с иммунодефицитными состояниями, в т. ч. с ВИЧ-инфекцией. Недостаточность различных звеньев иммунной системы у такой категории людей делает их уязвимыми в отношении различных инфекционных заболеваний. В конце 2016 г. в мире насчитывалось около 36,7 млн человек с ВИЧ-инфекцией, из них 1,8 млн человек приобрели ВИЧ-инфекцию в этом году [6].

Календари профилактических прививок взрослого населения многих европейских стран и США имеют расширенный спектр профилактических прививок. К примеру, Календарь Великобритании рекомендует лицам в возрасте от 10 до 25 лет, которые ранее не были привиты MenC, иммунизацию менингококковой конъюгированной вакциной MenACWY. Взрослым с определенными медицинскими состояниями (хронические заболевания, иммунодефицит и пр.), из групп профессионального и поведенческого риска рекомендуется вакцинация против гемофильной инфекции типа b, пневмококковой и менингококковой инфекций, гриппа и гепатита В. Лицам 65 лет и старше предлагается одна доза пневмококковой полисахаридной вакцины, если они ранее не были привиты, также ежегодная прививка против гриппа. С сентября 2013 г. в Великобритании введена программа иммунизации против опоясывающего лишая лиц в возрасте 70–80 лет [7].

По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция признается одной из самых опасных из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой и является важной причиной заболеваемости и смертности у лиц всех возрастов во всем мире. *S. pneumoniae* является наиболее распространенной причиной бактериальной пневмонии у взрослых [8–10]. По оценкам экспертов ВОЗ, в Европе и США среди взрослого населения *S. pneumoniae* вызывает приблизительно 30–50% случаев внебольничной пневмонии, требующей госпитализации [11]. Исследованиями доказано, что риск развития пневмококковой инфекции повышается в несколько раз у пациентов с хроническими заболеваниями, также с увеличением количества фоновых заболеваний и возраста [5, 12, 13]. В связи с вышесказанным вакцинация против пневмококковой инфекции лиц из данных групп неоспоримо важна.

Прививки против пневмококковых инфекций взрослого населения включены сегодня в Национальный календарь профилактических прививок страны по эпидемическим показателям, однако схемы вакцинации взрослых остаются предметом дискуссии экспертного сообщества. Для проведения вакцинации против пневмококковой инфекции в России зарегистрировано три вакцины: 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13), назначаемая

с двухмесячного возраста; 10-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет; 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППСВ23) для лиц старше 2-х лет. Конъюгированную вакцину для иммунизации взрослых используют Польша, Словакия, Словения и другие страны Европейского Союза, полисахаридную вакцину – Израиль, Япония, Германия, Италия и Швеция, комбинированную схему – Италия, Люксембург, Чехия, Франция и Греция [14].

Многочисленными исследованиями доказана хорошая переносимость и иммунологическая эффективность как полисахаридной, так и конъюгированной вакцин, при этом полисахаридная вакцина обеспечивает более высокое покрытие серотипов *S. pneumoniae*, но не эффективна у детей до 2 лет и иммунокомпрометированных лиц, также не вырабатывает иммунологическую память и не оказывает влияния на носительство *S. pneumoniae*. На введение конъюгированной вакцины вырабатывается хороший иммунный ответ у детей двухмесячного возраста и сохраняется иммунологическая память, вакцина также эффективна в снижении носительства *S. pneumoniae* [15].

Согласно международным требованиям по иммунизации против пневмококковой инфекции лиц старше 18 лет, рекомендуется использование комбинированной схемы вакцинации с применением конъюгированных и полисахаридных вакцин для иммунокомпрометированных лиц 19–64 лет, старше 65 лет и лиц из групп риска [16]. Некоторые страны используют ее и для иммунизации взрослого населения в целом, так как данная схема является эффективной, но дорогостоящей [17].

В свете вышеизложенного подход к вакцинации взрослого населения должен быть дифференцированным в зависимости от наличия у пациента хронических соматических заболеваний и отсутствия/наличия иммунокомпрометирующих состояний. К категории иммунокомпрометированных относятся лица с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т.ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами); пациенты, страдающие нефротическим синдромом/хронической почечной недостаточностью и нуждающихся в диализе; лица с кохлеарными имплантами (или нуждающиеся в кохлеарной имплантации); лица с подтеканием спинномозговой жидкости; страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию; лица с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) асплинией; страдающие гемоглобинопатиями (в т.ч. серповидно-клеточной анемией); лица, состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой [18]. К категории иммунокомпетентных лиц, входящих в группу риска, относят лиц: с хроническими бронхолёгочными заболеваниями (ХОБЛ, бронхиальная астма при наличии сопутствующей патологии в виде

хронического бронхита, эмфиземы, при частых рецидивах респираторной патологии, при длительном приеме системных ГКС и др.); с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.); с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз); с сахарным диабетом; находящихся в специальных условиях пребывания (военнослужащие не менее чем за 1 месяц до призыва), заключенные; проживающие в социальных учреждениях (домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т. п.); лица, страдающие алкоголизмом; курящие; работники вредных для дыхательной системы производств; медицинские работники; реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии. В международных рекомендациях указывается, что использование ПКВ13 преимущественно для детского возраста, ППСВ23 – взрослым, последовательная вакцинация ПКВ13 и ППСВ23 иммунокомпрометированных пациентов является стандартной международной практикой.

Учитывая существенное снижение циркуляции серотипов пневмококков, входящих в ПКВ13, которое произошло за счет массовой вакцинации детей первых лет жизни в странах Западной Европы в рамках схем вакцинации людей старше 65 лет рекомендовано использовать ППСВ23. В Германии Постоянный комитет по вакцинации Института Роберта Коха (STIKO) при пересмотре Календаря прививок в 2016 г. сохранил рекомендацию по вакцинации ППСВ23 всех взрослых людей в возрасте старше 60 лет, а также не рекомендовал последовательную вакцинацию ПКВ13 и ППСВ23 в качестве стандартной вакцинации для пожилых людей, исходя из результатов фармакоэкономического моделирования [19]. В Великобритании на этом же основании рекомендовано сохранить ППСВ23 для групп риска и лиц старше 65 в ближайшие несколько лет с учетом дополнительных 11 серотипов, входящих в состав вакцины. Эффективно вытесняя вакцинные серотипы из циркуляции, ПКВ оказывают гораздо более широкое воздействие на микробное сообщество, чем предполагалось ранее, вакцинация ПКВ способствовала распространению новых или минорных пневмококковых клонов и увеличивала клональное разнообразие пневмококков не только у вакцинированных, но и у не вакцинированных лиц [20].

Иммунизация населения против пневмококковой инфекции вместе с вакцинацией гриппа рассматривается в качестве первоочередного мероприятия, направленного на сокращение смертности от болезней органов дыхания населения РФ, в первую очередь, в группах риска. Разработанная Министерством здравоохранения стратегия предполагает снижение развития заболеваний органов дыхания с тяжелыми нарушениями дыхательных функций на 20% у детей до 5 лет и на 44% у взрослых старше 65 лет. Целевым показателем в отношении вакцинации против пневмококковой инфекции

является 10-ти процентный охват прививками пациентов из групп риска. Однако по итогам вакцинации против пневмококковой инфекции в РФ в 2015–2016 гг. охват взрослых старше 18 лет составил 0,23 и 0,3% соответственно, в 2017 г. охват взрослых старше 60 лет – 1,1% [21]. Для сравнения: в США охват лиц старше 65 лет ПКВ13 в 2016 г. достиг 40%. С начала вакцинации против пневмококковой инфекции в США в 1984 г. общая заболеваемость инвазивными пневмококковыми заболеваниями среди взрослых 19–64 лет уменьшилась в 2,3 раза (в 1998 г. – 16 на 100 тыс., в 2015 г. – 7 на 100 тыс.), у взрослых старше 65 лет – в 2,6 раза (1998 г. – с 59 на 100 тыс., 2015 г. – 23 на 100 тыс. населения) [22].

В странах Европы уровень охвата вакцинацией пожилых лиц (60 лет и старше) против пневмококковой инфекции различается. Наиболее высокие показатели охвата отмечены в Испании и Великобритании (более 70%), в то же время во Франции он составляет всего 5% [23].

Согласно рекомендациям STIKO для лиц из определенных групп риска рекомендована вакцинация против Hib-инфекции, гепатита А, менингококковой, пневмококковой инфекции, ветряной оспы (также для лиц старше 60 лет); женщины старше 17 лет, не имеющие прививок против вируса папилломы человека (ВПЧ), должны вакцинироваться против этой инфекции [24]. Французский календарь прививок включает в себя общие рекомендации по вакцинации взрослого населения против опоясывающего лишая, намертвевшую иммунизацию против менингококковой инфекции, гепатита А, пневмококковой инфекции, ветряной оспы, ВПЧ в группах риска [25].

По графику иммунизации взрослого населения старше 19 лет в США [26] рекомендуют проводить двукратную вакцинацию против менингококковой инфекции серогруппы В здоровым молодым людям в возрасте от 16 до 23 лет (предпочтительный возрастной диапазон от 16 до 18 лет); для взрослых в возрасте 56 лет и старше, которые ранее не были вакцинированы против менингококковой инфекции серогрупп А, С, W и Y, рекомендуется вакцинация менингококковой полисахаридной вакциной, содержащей серогруппы А, С, W и Y (табл. 1).

Заболеваемость менингококковой инфекцией в РФ в последние десятилетия имеет тенденцию к снижению: с 2012 по 2017 гг. она не превышала 1 случая на 100 тыс. населения. При этом на долю детей до 17 лет приходилось 74% (542 случая, из которых 32% доля детей первого года жизни) от общего числа заболевших менингококковой инфекцией [27]. Показатель летальности от генерализованной формы менингококковой инфекции остается высокой: среди лиц трудоспособного возраста она составляет 14–20%, старше 65 лет – 31%. В последние годы в РФ отмечается рост заболеваемости менингококковой инфекцией в организованных коллективах. Тяжелые формы

инфекции стали также наблюдаться у подростков и молодых людей 17–25 лет – студентов первого года обучения и призывников.

В 2016 г. в Москве в этиологической структуре произошла смена доминирующей серогруппы менингококка – в 25% случаев выделялся менингококк серогруппы W135 [28]. Доля *N. meningitidis* серогруппы W у лиц с генерализованной формой менингококковой инфекции выросла за последние 4 года более чем в 3 раза. Выделены новые сиквенс-типы менингококка серогруппы W, не встречающихся ранее: ST-11585 и ST-11589. Таким образом, данные по менингококковой инфекции последних лет могут расцениваться как предвестники осложнения эпидемической ситуации [29]. В связи с этим приоритетным направлением

в профилактике менингококковой инфекции должно быть включение вакцинации взрослых контингентов населения (старше 18 лет), а также взрослых людей из организованных коллективов (призывников и др.) в Календарь профилактических прививок.

Вакцинация взрослых против опоясывающего герпеса, ветряной оспы, ХИБ, гепатита А, вируса папилломы человека (ВПЧ) включена в Календарь профилактических прививок США (см. табл. 1) [26]. Имеется дополнительный график иммунизации по медицинским показаниям лиц: с иммунокомпromитированными состояниями, ВИЧ-инфицированных, с асплинией, с недостаточностью комплемента, с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, печени, диабетом; также

Таблица 1.

Рекомендуемый график иммунизации взрослого населения старше 19 лет по возрастным группам, США, 2017 год

Вакцина	12–21 лет	22–26 лет	27–59 лет	60–64 года	≥ 65 лет
Против гриппа	Ежегодно 1 доза				
Td/Tdap (анатоксин дифтерийно-столбнячный/ анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина и бесклеточная коклюшная вакцина)	Замена Td на однократную дозу Tdap, далее введение бустерной дозы через каждые 10 лет				
Вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита	1 или 2 дозы в зависимости от показаний				
Вакцина против ветряной оспы	2 дозы				
Вакцина против герпеса Зостер				1 доза	
Вакцина против папилломавирусной инфекции -женщины	3 дозы				
Вакцина против папилломавирусной инфекции -мужчины	3 дозы				
13-ти валентная пневмококковая конъюгированная вакцина	1 доза				
23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина	1 или 2 дозы в зависимости от показаний				1 доза
Вакцина против гепатита А	2 или 3 дозы в зависимости от вакцины				
Вакцина против гепатита В	3 дозы				
Менингококковая конъюгированная вакцина, содержащая серогруппы А,С,W,Y или менингококковая полисахаридная вакцина, содержащая серогруппы А, С, W, Y	1 или более доз в зависимости от показаний				
Менингококковая вакцина серогруппы В	2 или 3 дозы в зависимости от вакцины				
Конъюгированная вакцина Haemophilus influenza типа b	1 или 3 дозы в зависимости от показаний				

- ☐ Рекомендуется взрослым, соответствующим возрастным требованиям, не имеющим документации о ранее проведенной вакцинации или не имеющим документального подтверждения перенесенной инфекции
- ☐ Рекомендуется взрослым с фоновыми заболеваниями или имеющим другие показания
- ☐ Нет рекомендаций

Вакцина	Беременность	Иммунокомпромети- рованные (включая ВИЧ-инфекцию)	ВИЧ-инфекция Количество CD4+		Аспления, первичная недостаточность ком- плимента	Почечная недостаточ- ность, конечная стадия заболевания почек, на гемодиализе	Заболевания сердца или легких, хрониче- ский алкоголизм	Хроническое заболе- вание печени	Диабет	Медицинские работ- ники	Мужчины, имеющие секс с мужчинами
			<200	≥200							
Против гриппа	1 доза ежегодно										
Td/Tdap (анатоксин дифтерийно- столбнячный/ анатоксин дифтерийно- столбнячный с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина и бесклеточная коклюшная вакцина)	1 доза Tdap при каждой беременности	Замена Td на однократную дозу Tdap, далее введение бустерной дозы через каждые 10 лет									
Вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита	Противопоказано	1 или 2 дозы в зависимости от показаний									
Вакцина против ветряной оспы	Противопоказано	2 дозы									
Вакцина против герпеса Зостер	Противопоказано			1 доза							
Вакцина против папилломавирусной инфекции -женщины		3 дозы до 26 лет									
Вакцина против папилломавирусной инфекции -мужчины		3 дозы до 26 лет		3 дозы до 21 года						3 дозы до 26 лет	
13-ти валентная пнев- мококковая конъюгиро- ванная вакцина		1 доза									
23-валентная пневмо- кокковая полисахарид- ная вакцина		1,2 или 3 дозы в зависимости от показаний									
Вакцина против гепатита А											
Вакцина против гепатита В						3 дозы					
Менингококковая конъюгированная вакцина, содержащая серогруппы А,С,W,Y или менингококковая полисахаридная вакцина, содержащая серогруппы А, С, W, Y			1 или более доз в зависимости от показаний								
Менингококковая вакцина серогруппы В						2 или 3 дозы в зависимости от вакцины					
Конъюгированная вакцина Haemophilus influenza типа b		3 дозы Только реципиентами кроветворных стволовых клеток				1 доза					

- ☐ Рекомендуются взрослым, соответствующим возрастным требованиям, не имеющим документации о ранее проведенной вакцинации или не имеющим документального подтверждения перенесенной инфекции
- ☐ Рекомендуются взрослым с фоновыми заболеваниями или имеющим другие показания
- ☐ Противопоказано
- ☐ Нет рекомендаций

Таблица 2.

Рекомендуемый график иммунизации для взрослых в возрасте 19 лет и старше по медицинским и другим показаниям, США, 2017 года

Вакцина	Беременность	Иммунокомпрометированные (включая ВИЧ-инфекцию)	ВИЧ-инфекция Количество CD4+		Аспления, первичная недостаточность комплимента	Почечная недостаточность, конечная стадия заболевания почек, на гемодиализе	Заболевания сердца или легких, хронический алкоголизм	Хроническое заболевание печени	Диабет	Медицинские работники	Мужчины, имеющие секс с мужчинами
			<200	≥200							
Против гриппа	1 доза ежегодно										
Td/Tdap (анатоксин дифтерийно-столбнячный/ анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина и бесклеточная коклюшная вакцина)	1 доза Tdap при каждой беременности	Замена Td на однократную дозу Tdap, далее введение бустерной дозы через каждые 10 лет									
Вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита	Противопоказано		1 или 2 дозы в зависимости от показаний								
Вакцина против ветряной оспы	Противопоказано		2 дозы								
Вакцина против герпеса Зостер	Противопоказано			1 доза							
Вакцина против папилломавирусной инфекции -женщины		3 дозы до 26 лет									
Вакцина против папилломавирусной инфекции -мужчины		3 дозы до 26 лет				3 дозы до 21 года				3 дозы до 26 лет	
13-ти валентная пневмококковая конъюгированная вакцина		1 доза									
23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина		1,2 или 3 дозы в зависимости от показаний									
Вакцина против гепатита А											
Вакцина против гепатита В						3 дозы					
Менингококковая конъюгированная вакцина, содержащая серогруппы A,C,W,Y или менингококковая полисахаридная вакцина, содержащая серогруппы A, C, W, Y			1 или более доз в зависимости от показаний								
Менингококковая вакцина серогруппы В						2 или 3 дозы в зависимости от вакцины					
Конъюгированная вакцина Haemophilus influenza типа b		3 дозы Только реципиентами кроветворных стволовых клеток				1 доза					

☐ Рекомендуется взрослым, соответствующим возрастным требованиям, не имеющим документации о ранее проведенной вакцинации или не имеющим документального подтверждения перенесенной инфекции

☐ Рекомендуется взрослым с фоновыми заболеваниями или имеющим другие показания

☐ Противопоказано

☐ Нет рекомендаций

в отдельные группы риска выделены медицинские работники, беременные женщины и мужчины, имеющие секс с мужчинами (табл. 2).

В 2017 г. вакцинацию девочек против ВПЧ проводили в 132 странах мира, а 86 стран включили эту вакцину в национальные календари, в частности, 30 европейских стран. В Румынии, Латвии, Словении и ряде других стран программы иммунизации против ВПЧ проводятся бесплатно [30].

ВОЗ рекомендует в качестве целевой группы для плановой ВПЧ-вакцинации детей и подростков в пред- или начальной стадии сексуальной активности, в возрасте 9–13 лет. Во многих странах проводятся программы намеренной вакцинации молодых женщин до 26 лет, в некоторых странах возрастная граница смещена на старшие возрасты. В шестнадцати странах проводится гендернейтральная тактика иммунизации, то есть прививаются не только девочки, но и мальчики, что предупреждает развитие таких злокачественных новообразований как рак пениса, орофарингеальный рак, анальный рак. Кроме того, вакцинация мальчиков существенно сокращает число источников возбудителя инфекции в популяции и увеличивает профилактический эффект иммунизации в целом.

В одном из исследований, проведенном в Англии в 2013 г., через 5 лет после введения иммунизации против ВПЧ, выявлено снижение распространенности инфекции ВПЧ вакцинного типа (ВПЧ 16/18) у молодых женщин 16–18 лет по сравнению с результатами аналогичного исследования, проведенного до начала вакцинации (6,5 и 19,1% соответственно) [31].

По результатам одномоментного исследования было продемонстрировано снижение распространенности типов ВПЧ, входящих в состав 4-х-валентной ВПЧ-вакцины, на 92% в когорте вакцинированных женщин в возрасте 18–35 лет [32]. Также было установлено, что по мере увеличения доли вакцинированных когорт (как мужского, так и женского пола) передача вакцинных типов ВПЧ в популяции может быть снижена до неопределяемых уровней. Математическое моделирование показало, что элиминация ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов возможна при 80% охвате вакцинацией девочек и мальчиков, а также при условии сохранения высокой эффективности вакцинации на протяжении длительного времени. В развитых странах вакцинация девочек была начата в 2006–2008 гг. За эти годы была доказана высокая эффективность вакцины против ВПЧ в отношении распространенности у населения аногенитальных бородавок (АБ) – одного из актуальных заболеваний, передаваемых половым путем. Так, в Австралии при 83% охвате вакцинацией распространенность АБ снизилась по сравнению с допрививочным периодом на 93%; в Новой Зеландии при 52% охвате – на 63%; в США при 32% охвате – на 35%; в Дании при 90% охвате – на 85%; в Германии – при 40% охвате – на 7%; в Швеции при 32% охвате – на 41% [33–37].

В России вакцинация против ВПЧ инфекции не включена в Национальный календарь профилактических прививок, однако в ряде субъектов РФ она проводится в рамках региональных календарей профилактических прививок и селективных программ иммунизации (Москва, Московская область, Ханты-мансийский автономный округ, Санкт-Петербург, Пермский край и др.), которые уже продемонстрировали убедительную эффективность в краткосрочных показателях оценки – снизилась заболеваемость аногенитальными бородавками. Между тем, необходимость иммунизации взрослых против ВПЧ-инфекции продиктована интенсивной диссеминацией ВПЧ среди населения (инфицированность составляет 13–40%), многообразием клинических форм инфекции и невозможностью нейтрализации источников инфекции, высокой контагиозностью и неконтролируемостью путей передачи. Заболеваемость раком шейки матки в России растёт, смертность от злокачественных новообразований стабильно занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, в структуре инвалидности рак шейки матки составляет 83,4%. Между тем, результаты многих клинических исследований (Финляндия, Австрия) подтверждают эффективность вакцинации женщин в возрасте до 45 лет в профилактике различной патологии шейки матки. Таким образом, согласно многим международным рекомендациям любой визит женщины в возрасте до 45 лет к гинекологу может быть поводом для обсуждения вакцинации против ВПЧ. Важно также знать, что инфицирование женщин различными типами ВПЧ не является противопоказанием для вакцинации.

В рамках Национального календаря профилактических прививок РФ прививки взрослым проводятся против 6-ти инфекций: дифтерии, столбняка, кори, краснухи, гепатита В, гриппа [38]. В последние годы отмечается увеличение уровня охвата прививками взрослого населения. Однако в вопросах вакцинопрофилактики по каждой инфекции остаются свои нерешенные проблемы.

Согласно анализу данных, представленных в форме № 6 Росстата «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2016 г., 2,2% (более 2,4 млн) населения старше 18 лет не вакцинированы против дифтерии. При анализе результатов серологического мониторинга (2010–2016 гг.) антитоксический противодифтерийный иммунитет у лиц старших возрастных групп ниже, чем в других возрастных группах (защитный уровень антител у лиц 50–59, 60 лет и старше – $86,1 \pm 0,48$ – $92,8 \pm 0,28\%$ и $85,7 \pm 0,64$ – $90,3 \pm 0,43\%$, соответственно) [39].

Кроме того, ограничены данные по серомониторингу декретированных групп, в связи с чем оценить истинный уровень защищенности этих контингентов на данный момент не представляется возможным.

В 2016 г. в Российской Федерации вакцинировано против гепатита В около 3,87 млн

человек. Наряду с высоким уровнем своевременности охвата вакцинацией против гепатита В детей (в 2016 г. – 96,9%) охват иммунизацией взрослого населения в возрасте 18–35 лет составил 94,4% и 36–59 лет – 80,0% [40].

Недостаточный охват прививками против дифтерии лиц из старших возрастных групп, низкий охват прививками против гепатита В лиц трудоспособного возраста, вероятно, говорит о наличии дефектов в организации прививочной работы в стране. Сложно осуществлять контроль над своевременностью вакцинации лиц, занятых в частном секторе экономики [41], численность которых в 2016 г. достигла 21,5 млн человек (48,4% от всей работников России). Низкая информированность населения, негативное отношение некоторых медицинских работников к вакцинопрофилактике также усложняют ситуацию. Проблема усугубляется и отсутствием приверженности вакцинопрофилактике самих медицинских работников, что доказывается, в том числе, увеличением числа заболевших корью среди медицинского персонала российских лечебных организаций в последние 6 лет [42].

Ухудшение в России с 2011 г. ситуации по кори, как и во многих странах, выявило роль некоторых социально-профессиональных групп в поддержании эпидемического процесса кори. На долю группы высокого профессионального риска заражения приходилось 13,2%. Внутри этой группы чаще заболевали работники торговли, медицинские работники, работники образовательных учреждений и транспорта [43].

Остается нерешенным вопрос о вакцинации маргинальных лиц и групп населения. В последние годы резко увеличилась значимость процессов миграции населения, что также затрудняет полноценное проведение мероприятий по вакцинопрофилактике.

Россия занимает третье место в мире по числу иностранных мигрантов. Миграция определяет прирост населения на 250–300 тыс. человек в год. В 2016 г. численность граждан, имевших действующее разрешение на работу в России составила 143,9 тыс. человек, из которых 76,6% – граждане из стран дальнего зарубежья (Китай – 110,2 тыс. чел., КНДР – 20,2 тыс. чел., Вьетнам – 8,7 тыс. чел., Турция – 6,9 тыс. чел., США – 0,7 тыс. чел.), 17,4% – из стран СНГ [44].

Необходимо так же заметить, что численность мигрантов может быть намного выше в связи с проживанием в России лиц, не имеющих разрешение на работу. Беспрепятственный въезд иностранных граждан на территорию РФ при отсутствии сертификата профилактических прививок и неизвестный прививочный анамнез большинства мигрантов сохраняет высокий риск завоза инфекционных заболеваний.

Ежегодные эпидемии сезонного гриппа приводят во всем мире к 3–5 млн случаев тяжелой течения болезни и к 250–600 тыс. случаев смерти [45].

Заболеваемость гриппом детей в 1,5–3 раза выше, чем у взрослых, а у беременных в 4 раза выше риски развития тяжелой формы гриппа и на 30% преждевременных родов.

В странах Европейского Союза (ЕС) ежегодно регистрируется более 400 тыс. случаев заболевания гриппом и более 1000 случаев смерти от него. По мере того, как сезон гриппа 2017–2018гг. достигает своего пика в Западной Европе, в ряде стран наблюдается стремительное увеличение числа случаев неблагоприятного исхода гриппа. По данным Проекта по общеевропейскому мониторингу избыточной смертности (EuroMOMO), некоторые страны сообщают об аномально высокой смертности среди людей старшего поколения [46]. Наиболее эффективным средством борьбы с гриппом, по-прежнему остается вакцинопрофилактика. Как свидетельствуют результаты ежегодного обзорного исследования, финансируемого ECDC и ВОЗ, хотя 34 тыс. случаев смерти, обусловленных сезонным гриппом (более 75%) в Европе приходится на долю людей в возрасте 65 лет и старше, охват вакцинацией этой группы населения остается низким. В половине стран ЕРБ/ВОЗ прививаются менее трети лиц старшего возраста. В группы риска по гриппу входят также лица, страдающие хроническими заболеваниями, однако в большинстве стран в этой группе охват вакцинацией не достигает и 40%. Почти во всех странах рекомендуется вакцинировать против гриппа работников здравоохранения, но, по отчетам большинства стран, охват прививками среди них составил лишь 40%. Еще хуже ситуация с вакцинацией против гриппа беременных – половина стран сообщила о 10% охвате. Профилактическая эффективность противогриппозных вакцин (при совпадении штаммового состава гриппозных вакцин с циркулирующими в данном сезоне) составляет в группе лиц до 65 лет 70,0–90,0%, среди пожилых – 60,0–70,0%. По оценке ВОЗ, для предотвращения эпидемии охват населения прививками против гриппа должен быть не менее 30,0%, а в группах риска – не менее 75,0%. В Германии ежегодно вакцинируется 44% населения, в США – 48%, в Италии – 25%. В целом наблюдается общая тенденция увеличения охвата прививками в глобальном масштабе, однако единственной страной, достигшей целевого показателя ВОЗ по охвату прививками лиц старше 65 лет, является Нидерланды, где охват прививками составил 82,0% [47].

В России вакцинация взрослого населения против гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок. В настоящее время используется целый ряд отечественных гриппозных вакцин: трехвалентные цельновирионные, расщепленные и субъединичные. Многолетний мониторинг вирусов гриппа, осуществляемый сетью лабораторий ВОЗ, показал увеличение коциркуляции двух линий вируса гриппа В (Victoria и Yamagata), в связи с этим с 2012 г. ВОЗ

рекомендует включать в состав гриппозных вакцин два штамма вируса гриппа В. У нас в стране учтены результаты мониторинга и в ближайшее время будут доступны отечественные четырехвалентные гриппозные вакцины. По итогам 2017 г. заболеваемость гриппом в РФ составила 34,9 на 100 тыс. населения. В сезон 2016–2017 гг. охват вакцинацией против гриппа составил 53,71 млн человек – 36,7% населения страны (для сравнения, в 2015–2016 гг. – 31,3%). Это максимальный охват прививками за все годы иммунизации. За счет средств Федерального бюджета в рамках Национального календаря были иммунизированы 50,82 млн человек [48].

С увеличением охвата населения вакцинацией против гриппа в стране наблюдается снижение заболеваемости. При охвате 22% населения РФ вакцинацией против гриппа в 2007 г. заболеваемость составляла 353,9 на 100 тыс., тогда как в 2017 г. – 34,9 на 100 тыс. населения при почти 40% охвате [40]. По анализируемым данным, в 2016–2017 гг. ОРВИ заболели почти 22,7 млн человек (около 15,5% населения России). Зарегистрировано 50 014 случаев заболевания гриппом, из которых 35 598 случаев лабораторно подтверждены, что составляет 34,15 и 22,26 на 100 тыс. населения соответственно. Зарегистрировано 1953 случая гриппа среди привитых лиц, из них лабораторно подтверждено 1278 случаев.

Заболеваемость гриппом не привитого населения в 15,6 раза выше, чем в группе привитых против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок, что подтверждает эффективность вакцинопрофилактики. Летальность в эпидемию 2016–2017 гг. составила 0,3 на 100 тыс. заболевших гриппом и ОРВИ. У 95% погибших имел местоотягощенный анамнез: заболевания сердечно-сосудистые, иммунные, органов дыхания, эндокринная патология (сахарный диабет, ожирение), онкологические заболевания и др. [49].

В возрастной структуре умерших от гриппа доминировало взрослое население – 29 человек (76%). Лица старше 60 лет – 15 чел. (50%). Средний возраст погибших среди взрослых лиц – 62,5 года. От осложнений гриппа умерли 10 детей, все они не были вакцинированы.

В большинстве стран ЕС взрослое население прививается против опоясывающего герпеса. Согласно глобальной статистике 95% людей старше 50 лет имеет иммунитет против ветряной оспы, и, следовательно, несут риск реактивации вируса с развитием опоясывающего герпеса в пожилом возрасте. Риск развития *Herpes zoster* у взрослых в промышленно развитых странах колеблется от 20,0–35,0%; у лиц старше 50 лет доходит до 50,0%, старше 80 лет – 13,0–40,0% [50]. Эффективность вакцинации взрослых против опоясывающего лишая в странах ЕС колеблется от 70,0% в группе лиц 50 – 59 лет, до 66,0% – у лиц старшего возраста. Однако, несмотря на более

низкую профилактическую эффективность данной вакцины, качество жизни пожилых людей улучшается существенно. В России прививки взрослому населению против *Herpes zoster* не проводятся.

Таким образом, на основании проведенного анализа считаем необходимым рекомендовать совершенствование вакцинопрофилактики взрослых в Российской Федерации (увеличение охвата вакцинацией и ревакцинацией) против дифтерии, столбняка, гепатита В, кори, гриппа, а также обсудить возможность скорейшего рассмотрения вопроса по изменению системы плановой вакцинопрофилактики взрослого населения страны, учитывая тот факт, что вакцинация взрослых является наиболее эффективной мерой профилактики, сохраняя жизни людей и предотвращая их страдания.

В настоящее время необходима оптимизация организационных основ иммунизации взрослого населения в медицинских организациях. Кроме того, требуется усилить контроль и учет своевременного проведения профилактических прививок взрослому населению, а также проводить мониторинг охвата профилактическими прививками лиц из групп риска. На наш взгляд, необходимо разработать Национальный стратегический план иммунизации взрослого населения, который будет отражать поэтапные тактические направления плановой иммунизации взрослого населения в целом и отдельных его групп риска (лиц, страдающих хроническими заболеваниями, беременных, ВИЧ-инфицированных, инфицированных микобактериями туберкулеза, мигрантов, профессиональных и поведенческих групп риска) с указанием механизмов финансирования. В Национальном календаре профилактических прививок необходимо схемы вакцинации взрослых выделить отдельным блоком, включающем прививки против пневмококковой и менингококковой инфекций, гепатита А, ВПЧ-инфекции, герпес Зостер, ветряной оспы и ХИБ. Стратегический план поможет совершенствованию Федеральных и региональных программ вакцинопрофилактики, осуществляемых счет местных бюджетов, расширить региональный календарь прививок, дополняя его зарегистрированными в России и актуальными для регионов вакцинами.

В целях обеспечения доступности каждому жителю нашей страны современных вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, необходимо развертывание негосударственных лицензированных услуг по вакцинации.

Стандарты иммунизации взрослого населения, к сожалению, пока не полностью включены в учебные программы медицинских образовательных учреждений. В настоящее время также требуют совершенствования коммуникационные стратегии обеспечения информированности населения и медицинских работников в области вакцинопрофилактики взрослого населения. Необходимо

рассмотреть возможность внесения изменений в действующие законодательные акты, регламентирующие ответственность за отказ от профилактических прививок (штрафы, невыплата пособия по больничному листу и др.) и актуализировать формы и процедуры информированного согласия и отказа от необходимых взрослым профилактических прививок [51].

Улучшение организационно-методических основ вакцинопрофилактики взрослого населения приведёт к снижению заболеваемости и смертности при многих заболеваниях, предотвратит госпитализацию и уменьшит экономические затраты в медицине в целом в нашей стране.

Литература

1. Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья, Сеть человеческого развития, Всемирный банк. Глобальное бремя болезней: порождение доказательств направление политики – региональное издание для Европы и Центральной Азии. Seattle, WA: IHME; 2013.
2. Всемирный доклад о старении и здоровье. Всемирная организация здравоохранения, 2016 г. Доступно на: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf?ua=1.
3. Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник. Росстат. Москва; 2015.
4. Неинфекционные заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ, Апрель 2017 г. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
5. Shea K. M., Edelsberg J., Weycker D., Farkouh R. A., Strutton D. R., Pelton S. I. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open forum infectious diseases. 2014 March 1; 1 (1): ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024
6. ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень, июль 2017 г. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
7. The UK immunization schedule. Доступно на: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554298/Green_Book_Chapter_11.pdf Ссылка активна на 22.01.2018 г.
8. Welte T., Torres A., Nathwani D.. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012; 67: 71–79. doi:10.1136/thx.2009.129502
9. Биличенко Т. Н., Аргунова А. Н., Антонова О. А., Соловьев К. И., Гладин С. А., Никитина Н. Н. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. Пульмонология. 2013; 4: 29–36.
10. Peto L., Nadim B., Horby P., Ngan T. T. D., van Doorn R., Van Kinh N. et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. June 2014; 108 (6): 326–337. doi:10.1093/trstmh/tru058
11. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. Ежегодный эпидемиологический бюллетень. 2012; 87 (14): 129–144. Доступно на: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_ru.pdf Ссылка активна на 22.01.2018 г.
12. Van Hoek A. J., van Hoek A. J., Andrews N., Waight P. A., Stowe J., Gates P. et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. J. Infect. 2012; 65 (1): 17–24. doi:10.1016/j.jinf.2012.02.017
13. Jain S., Self W. H., Wunderink R. G., Fakhran S., Balk R., Bramley A. M. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. The New England Journal of Medicine. 2015; 373: 415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>
14. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary. Доступно на: <http://apps.who.int/immunizationmonitoring/globalsummary/schedules> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
15. Hutt H. J., Bennerseid P., Thiel B., Arand M. Immunseneszenz und Impfung im höheren Lebensalter. Ein Diskussionsbeitrag in der elderly. Med. Klin. Munich. 2010; 105, 802–807. doi:10.1007/s00063-010-1137-0
16. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Pneumococcal Vaccination. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
17. Home Australian Immunisation Handbook The National Immunisation Program. Доступно на: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
18. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Доступно на: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
19. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T., Wichmann O., Glodny S., Hummers-Pradier E. et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. Bundesgesundheitsbl. 2016; 59: 1623–1657. doi:10.1007/s00103-016-2466-9.
20. Houseman C. J., Hughes G., Chapman K. E., Wilson D., Gorton R. Increased invasive pneumococcal disease, North East England, UK. Emerging Infectious Diseases. 2017; 23 (1): 122–126. doi:10.3201/eid2301.160897.
21. Форма №6 2017 г. РФ. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний на 31 декабря 2017 г.
22. Pneumococcal Disease. Surveillance and Reporting. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
23. Брико Н. И., Намазова-Баранова Л. С., Костинов М. Л., Симонова Е. Г., Федосеенко М. В. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Междисциплинарное учебное пособие для врачей. Н. И. Брико, ред. Москва; Ремедиум Поволжье; 2017: 112.
24. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2017/2018. Доступно на: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34_2017_engl.pdf?__blob=publicationFile Ссылка активна на 22.01.2018 г.
25. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. Доступно на: https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2017.pdf Ссылка активна на 22.01.2018 г.
26. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017. Доступно на: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
27. Форма № 2. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2016 г. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
28. Инфекционная и паразитарная заболеваемость населения Москвы в 2016 году. Информационный бюллетень. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
29. Матосова С. В., Миронов К. О., Платонов А. Е., Шипулина О. Ю., Нагибина М. В., Венгеров Ю. Я. и др. Молекулярно-биологический мониторинг *Neisseria meningitidis* на территории Москвы в период с 2011 по 2015 г. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 2: 4–9.
30. O'Flanagan D., Cotter S., Mereckiene J. Finalised report on the decision making process, modalities of implementation and current country status for the introduction of human papillomavirus and rotavirus vaccination into national immunization programmes in Europe. VENICE II Work package. No. 3; 2010. Доступно на: http://venice.cineca.org/Venice2_WP3_Report_December2010.pdf Ссылка активна на 02.09.2016 г.
31. Meshra D., Soldan K., Howell-Jones R., Panwar K., Manyenga P., Jit M., et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. Vaccine. 2013; 32 (1): 26–32. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.085
32. Machalek D. A., Garland S. M., Brotherton J. M. L., Bateson D., McNamee K., Stewart M. et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination. The Journal of Infectious Diseases, 2018 Feb 7. doi: 10.1093/infdis/jiy075
33. Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A. E., Regan D. G., Ali H. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. Lancet Infect. Dis. 2011; 11 (1): 39–44. doi:10.1016/S1473-3099(10)70225-5.
34. Ali H., Donovan B., Wand H., Read T. R., Regan D. G., Grulich A. E. et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. BMJ. 2013; 346: f2032. doi: 10.1136/bmj.f2942
35. Dochez C., Bogers J.J., Verhelst R., Rees H. .HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. Vaccine. 2014; 32 (14): 1595–1601. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.081
36. Bollerup S., Baldur-Felskov B., Blomberg M., Baandrup L., Dehlendorff C., Kjaer S.K. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. Sexually Transmitted Diseases. 2016; 43 (4): 238–242. doi:10.1097/OLQ.0000000000000418
37. Blomberg M., Dehlendorff C., Munk C., Kjaer S. K. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. Clinical Infectious Diseases. 2013; 57 (7): 929–934. doi:10.1093/cid/cit436
38. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями на 13 апреля 2017 года) Доступно на: <http://base.garant.ru/70647158/> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
39. Максимов Н. М., Якимов Т. Н., Маркина С. С., Яковлевский К. А., Адугозлов С. Э. Дифтерия в России в 21 веке. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017; 5 (96): 4–15.
40. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017.
41. Костинов М.П. Возможности усовершенствования вакцинопрофилактики в современной России. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 4: 60–65.
42. Фельдблюм И. В. Современные проблемы вакцинопрофилактики (научный обзор). Профилактическая и клиническая медицина. 2017; 2 (63): 20–27.
43. Корь в России: проблемы ликвидации. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Алешкин В. А., ред. Москва: Издательство Династия; 2017: 552.

44. Труд и занятость в России. 2017: Статистический сборник. Росстат-Т. 78 Москва; 2017.
45. Грипп. Информационный бюллетень, ноябрь 2016 г. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/> Ссылка активна на 22.01.2018 г.
46. Информация ВОЗ. Низкий охват вакцинацией против сезонного гриппа в Европе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 1 (98): 17, 47.
47. Muller D., Szucs T. D. Influenza vaccination coverage rates in 5 European countries: a population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection* 2007; 35 (5): 308–319. doi:10.1007/s15010-007-6218-5
48. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: «Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016–2017 г.» Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/456098070>. Ссылка активна на 22.01.2018 г.
49. Карпова Л. С., Столярова Т. П., Поповцева Н. М., Столяров К. А., Даниленко Д. М. Различия характера эпидемий гриппа 2014–2017 годов в зависимости от их этиологии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2018; 1 (98): 13–20.
50. Johnson R. W., Alvarez-Pasquin M., Bijl M., Clara J. G., Labetoulle M., Michel J.-P. et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *TherAdv Vaccines*. 2015; 4: 109–120. doi:10.1177/2051013615599151
51. Баранов А. А., Брико Н. И., Намазова-Баранова Л. С., Федосеенко М. В. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (2): 116–130.
52. References
53. Institute for Health Metrics and Evaluation. The World Bank. Global Burden of Disease: generation of evidence policy direction-regional publication for Europe and Central Asia.. Seattle, WA: IHME, 2013.
54. World report on ageing and health. WHO, 2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf?ua=1. Cited 01/22/2018 (in Russian).
55. Demographic Yearbook of Russia. 2015: Statisticheskij sbornik. [Statistical Digest]. Rosstat. Moscow; 2015 (in Russian).
56. Noncommunicable diseases. Fact sheet WHO, updated April, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/ru/> Cited 01/22/2018 (in Russian).
57. Shea K. M., Edelsberg J., Weycker D., Farkouh R. A., Strutton D. R., Pelton S. I. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open forum infectious diseases*. 2014 March 1; 1 (1): ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024.
58. HIV/AIDS. Fact sheet, July 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>. Cited 01/22/2018 (in Russian).
59. The UK immunization schedule. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/554298/Green_Book_Chapter_11.pdf Cited 01/22/2018.
60. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67: 71–79. doi:10.1136/thx.2009.129502.
61. Bilichenko T. N., Argunova A. N., Antonova O. A., Soloviev K. I., Gladin S. A., Nikitina N. N. et al. Frequency of pneumococcal pneumonia in adult patients in therapeutic hospitals in three territories of the Russian Federation. *Pulmonologia*. [Russian Pulmonology]. 2013; 4: 29–36 (in Russian).
62. Peto L., Nadjim B., Horby P., Ngan T. T. D., van Doorn R., Van Kinh N. et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. June 2014; 108 (6): 326–337. doi:10.1093/trstmh/tru058.
63. Pneumococcal vaccines: WHO position paper – 2012. *Weekly Epidemiological Record*, 2012; 87 (14): 129–144. Available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf Cited 01/22/2018 (in Russian).
64. Van Hoek A. J., van Hoek A. J., Andrews N., Waight P. A., Stowe J., Gates P. et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J. Infect.* 2012; 65 (1): 17–24. doi:10.1016/j.jinf.2012.02.017.
65. Jain S., Self W. H., Wunderink R. G., Fakhran S., Balk R., Bramley A. M. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. adults. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 415–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>.
66. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary. Available at: <http://apps.who.int/immunizationmonitoring/globalsummary/schedules> Cited 01/22/2018.
67. Hutt H. J., Bennerseid P., Thiel B., Arand M. Immunseneszenz und Impfungen im höheren Lebensalter. Ein Diskussionsbeitrag in the elderly. *Med. Klin. Munich*. 2010; 105, 802–807. doi:10.1007/s00063-010-1137-0.
68. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Pneumococcal Vaccination. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html> Cited 01/22/2018.
69. Home australian immunisation handbook the National immunisation program. Available at: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule> Cited 01/22/2018.
70. Vaccine recommendations and guidelines of the ACIP. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html> Cited 01/22/2018.
71. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T., Wichmann O., Glodny S., Hummers-Pradier E. et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsbl.* 2016; 59: 1623–1657. doi:10.1007/s00103-016-2466-9.
72. Houseman C. J., Hughes G., Chapman K. E., Wilson D., Gorton R. Increased invasive pneumococcal disease, North East England, UK. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23 (1): 122–126. doi:10.3201/eid2301.160897.
73. Form number 6 of the 2017. The Russian Federation. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Information on the contingent of children and adults vaccinated against infectious diseases as of December 31, 2017 (in Russian).
74. Pneumococcal Disease. Surveillance and Reporting. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> Cited 01/22/2018.
75. Briko N. I., Namazova-Baranova L. S., Kostinov M. L., Simonova E. G., Fedoseenko M. V. Epidemiology, clinic and prevention of pneumococcal infection. *Interdisciplinary manual for doctors* Ed.: Briko N. I. Moscow: Remedium Povolzh'e; 2017: 112 (in Russian).
76. Recommendations of the standing committee on vaccination (STIKO) at the Robert Koch institute – 2017/2018. Available at: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34_2017_engl.pdf?__blob=publicationFile Cited 01/22/2018.
77. Schedule of vaccinations and vaccination recommendations 2017. April 2017. Available at: https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2017.pdf Cited 01/22/2018 (in France).
78. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf> Cited 01/22/2018.
79. Form N 2. Information on infectious and parasitic diseases for 2016. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (in Russian).
80. Infectious and parasitic morbidity in Moscow in 2016. News bulletin. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (in Russian).
81. Matosova S. V., Mironov K. O., Platonov A. E., Shipulina O. Yu., Nagibina M. V., Vengerov Yu. Ya. et al. Molecular-biological monitoring of *Neisseria meningitidis* in the territory of Moscow in the period from 2011 to 2015. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy*. [Epidemiology and infectious diseases. Current issues]. 2016; 2: 4–9 (in Russian).
82. O'Flanagan D., Cotter S., Mereckiene J. Finalised report on the decision making process, modalities of implementation and current country status for the introduction of human papillomavirus and rotavirus vaccination into national immunization programmes in Europe. *VENICE II Work package. No. 3*; 2010. **Доступно на:** http://venice.cineca.org/Venice2_WP3_Report_December2010.pdf.
83. Meshera D., Soldan K., Howell-Jones R., Panwar K., Manyenga P., Jit M., et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013; 32 (1): 26–32. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.085.
84. Machalek D. A., Garland S. M., Brotherton J. M. L., Bateson D., McNamee K., Stewart M. et al. Very low prevalence of vaccine human papillomavirus (HPV) types among 18 to 35 year old Australian women, nine years following implementation of vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*, 2018 Feb 7. doi: 10.1093/infdis/jiy075.
85. Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A. E., Regan D. G., Ali H. et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (1): 39–44. doi:10.1016/S1473-3099(10)70225-5.
86. Ali H., Donovan B., Wand H., Read T. R., Regan D. G., Grulich A. E. et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346: f2032. doi: 10.1136/bmj.f2942.
87. Dochez C., Bogers J. J., Verhelst R., Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*. 2014; 32 (14): 1595–1601. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.081.
88. Bollerup S., Baldur-Felskov B., Blomberg M., Baandrup L., Dehlendorff C., Kjaer S. K. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sexually Transmitted Diseases*. 2016; 43 (4): 238–242. doi:10.1097/OLQ.0000000000000418.
89. Blomberg M., Dehlendorff C., Munk C., Kjaer S. K.. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 57 (7): 929–934. doi:10.1093/cid/cit436.
90. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 № 125n On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications (as amended on April 13, 2017) Available at: <http://base.garant.ru/70647158/> Cited 22.01.2018 (in Russian).
91. Maksimova N. M., Yakimova T. N., Markina S. S., Yatskovskii K. A., Aduguyezlov S. E. Diphtheria in Russia in the 21st Century. *Epidemiologia i Vакцинопрофилактика (Epidemiology and Vaccinal Prevention)*. 2017; 5 (96): 4–15 (in Russian).
92. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2017 (in Russian).
93. Kostinov M. P. Possibilities for improving vaccine prevention in modern Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2016; 4: 60–65 (in Russian).
94. Fel'dblyum I. V. Modern problems of vaccine prevention (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2017; 2 (63): 20–27 (in Russian).
95. Measles in Russia: the problem of elimination. Ed.: Onishchenko G. G., Popova A. Yu., Aleshkina V. A. Moscow: Dinastiya; 2017: 552 (in Russian).
96. Labor and employment in Russia. 2017: Statistically Digest. Rosstat; 78, Moscow, 2017 (in Russian).
97. Flu. Newsletter, November 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/> Cited 01/22/2018 (in Russian).

98. WHO information. Low vaccination coverage against seasonal influenza in Europe. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 1 (98), 17: 47 (in Russian).
99. Muller D., Szucs T. D. Influenza vaccination coverage rates in 5 European countries: a population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection* 2007; 35 (5): 308–319. doi:10.1007/s15010-007-6218-5
100. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: On the results of the epidemic season for influenza and ARVI in 2016–2017». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456098070> Cited 01/22/2018 (in Russian).
101. Karpova L. S., Stolyarova T. P., Popovtseva N. M., Stolyarov K. A., Danilenko D. M. Differences Depending on the Etiology of Influenza Epidemics in 2014–2017. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2018; 1 (98): 13–20 (in Russian).
102. Johnson R. W., Alvarez-Pasquin M., Bijl M., Clara J. G., Labetoulle M., Michel J.-P. et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *TherAdv Vaccines*. 2015; 4: 109–120. doi:10.1177/2051013615599151.
103. Baranov A. A., Briko N. I., Namazova-Baranova L. S., Fedoseenko M. V. Legal and ethical bases of informed consent for vaccination in Russia: the need to change the approach. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. [Pediatric pharmacology]. 2016; 13 (2): 116–130 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

5 апреля - Всемирный день борьбы с малярией

Пресс-релиз

25 апреля 2018 г. мировая общественность в двенадцатый раз отмечает Всемирный День борьбы с малярией под девизом «Готовность победить малярию».

Выбранная тема воздает должное коллективной энергии всемирного сообщества борцов с малярией и их стремлению объединиться во имя общей цели – освобождение мира от этой болезни.

По информации ВОЗ, ежегодно регистрируются свыше 215 млн новых случаев малярии и 445 тыс. летальных исходов.

Наибольший уровень заболеваемости и смертности приходится на регионы Африканского континента, расположенные южнее Сахары. Имеется риск заражения и в Юго-Восточной Азии, в основном в Индии, Афганистане, Таиланде.

В 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 93 завозных случая малярии в 30 субъектах РФ против 100 случаев малярии в 35 субъектах в 2016 г.

Наибольшее число случаев малярии завезено из Нигерии (10 случаев), Конго (9 случаев) и Кении (8 случаев), из Анголы, Камеруна, Судана – по 4 случая, по 3 случая – из Гвинеи, Мадагаскара, Сьерра-Леоне, Уганды, Центральной Африканской Республики, по 2 случая – из Ганы, Кот-д'Ивуара, Мали, Чада, по 1 случаю – из Бенина и Либерии. Из Индии завезено 11 случаев малярии (в 2016 г. – 18 случаев), из них 6 случаев из популярного среди российских туристов штата Гоа.

К сожалению, в 2017 г. в России зарегистрировано 5 летальных исходов от малярии.

В 2017 г. Роспотребнадзор в рамках Всемирного дня борьбы с малярией провел на базе Института прикладной биологии Гвинеи для гвинейских специалистов обучающий семинар по эпидемиологии, клинике, диагностике малярии на французском языке.

Как известно, болезнь легче предупредить, чем лечить, поэтому за неделю до выезда в «тропики» следует начинать регулярный прием противомаларийного препарата, который обеспечит защиту организма. Прием препарата необходимо продолжать весь период пребывания в тропических странах и один месяц после возвращения на родину. Выбор лекарства зависит от страны пребывания, а его доза определяется врачом.

Также рекомендуется использовать средства защиты от укусов комаров: смазывать открытые части тела отпугивающими средствами (репеллентами), засетчивать окна и двери сеткой или марлей, обрабатывать помещения аэрозольными инсектицидами.

Тропическая малярия способна привести к смерти менее чем за 48 часов после появления первых симптомов и чем точнее будет выполняться правила профилактики малярии, тем меньше вероятность заболеть этой болезнью!

Источник: <http://www.rosпотребнадзор.ru/>

Глубокоуважаемые коллеги!

Обращаем Ваше внимание, что 18–19 октября 2018 г. в Москве состоится в соответствии с планом научно-практических мероприятий Минздрава России организованная ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России и НП «НАСКИ» конференция с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней»

В ходе Конференции будут рассмотрены следующие вопросы:

1. История, достижения и перспективы развития эпидемиологии
2. Актуальные вопросы общей эпидемиологии и доказательной медицины
3. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней
4. Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными и неинфекционными болезнями
5. Актуальные вопросы клинической эпидемиологии
6. Проблемы вакцинопрофилактики инфекционных болезней на современном этапе
7. Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных болезней
8. Проблемы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи
9. Современная парадигма преподавания эпидемиологии
10. Современные технологии, формы и методы преподавания эпидемиологии
11. Компьютерные и интернет технологии в преподавании эпидемиологии
12. Современные подходы к изучению различных разделов (модулей) эпидемиологии.

Материалы конференции планируется опубликовать в журнале «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА». ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ МАТЕРИАЛЫ СЛЕДУЕТ ПРИСЫЛАТЬ НЕ ПОЗДНЕЕ 1 ИЮНЯ 2018 г. через сайт <http://www.epidemvac.ru> в раздел «КОНФЕРЕНЦИЯ».

Распространенность РС-вирусной инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей и взрослых в регионах России в 2014–2016 годах

Л. С. Карпова (epidlab@influenza.spb.ru), Е. А. Смородинцева, Т. И. Сысоева, Т. П. Столярова, Н. М. Поповцева, К. А. Столяров, Д. М. Даниленко, Л. М. Цыбалова
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10002

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Проведена оценка распространенности респираторно-синцитиальной (РС) инфекции в разных возрастных группах и расположенных в различных климатических зонах регионах России. Показана среднегодовая заболеваемость гриппом и ОРВИ, РС-вирусной и рино-вирусной инфекциями, парагриппом и адено-, бока-, метапневмо- и корона-вирусными инфекциями населения в целом и по возрастным группам. Представлена структура суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ населения. Выявлено увеличение доли ОРВИ не гриппозной этиологии с уменьшением возраста особенно РС-инфекции у детей 0–2 лет (до 16,2%). Установлены различия суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ и РС-инфекцией по возрастным группам, в округах и городах, и в различные годы. Определено более раннее начало подъема заболеваемости РС-инфекцией и наступления пика в г. Хабаровске и г. Чите, чем в г. Екатеринбурге и Санкт-Петербурге во все 3 сезона наблюдения.

Ключевые слова: заболеваемость гриппом и ОРВИ, РС-вирусная инфекция, города и Федеральные округа

The Spread of RS-virus Infection and other ARVI not Influenza Etiology in Children and Adults in the Regions of Russia from 2014 to 2016

L. S. Karpova, (epidlab@influenza.spb.ru), E.A.Smorodintseva, T.I. Sysoeva, T. P. Stolyarova, N. M. Popovtseva, K. A. Stolyarov, D. M. Danilenko, L. M. Tsybalova
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10002

Federal State Budgetary Institution «Research Influenza Institute» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading viral cause of acute lower respiratory tract infections in infants and young children in whom this virus is the cause of the primary infection.

Goal. The aim of the study is to study the spread of diseases with MS infection in federal districts of Russia

Materials and methods. The Federal Influenza Center collects and automates the processing of weekly information from 24 cities on the number of influenza and acute respiratory viral infections in the total and diagnosed cases (according to polymerase chain reaction) of influenza, RS virus and other acute respiratory viral infections in children (0-2, 6, 7-14 years) and adults (15 years and older).

Results. The average annual incidence of influenza and ARVI, RS virus and Rhino-viral infections, Paragripp and Adenovirus, Boca, Meta and coronas-viral infections in total and in age groups is shown. The structure of the total incidence of influenza and ARVI in the population is presented. An increase in the proportion of acute respiratory viral infections not influenza etiology with a decrease in age, especially, in children 0–2 years old (up to 16.2%) is shown.

Conclusions. Differences in the total incidence of influenza and ARVI and RS infections by age groups, in districts and cities, and in different years have been revealed

The earlier onset of incidence of RS infection and the onset of the peak in Khabarovsk and Chita are revealed earlier than in Yekaterinburg and St. Petersburg in all 3 observation seasons.

Key words: incidence of influenza and ARVI, RS-virus infection, cities and Federal Districts

Введение

Респираторно-синцитиальный вирус (РС), по ключению ВОЗ, является одним из важнейших возбудителей ОРВИ, и связан с развитием тяжелой острой респираторной инфекции и высоким риском летальных исходов, особенно у детей до года [1–9].

Цель исследования – оценка распространенности РС-вирусной инфекцией в возрастных

группах населения и в регионах России, расположенных в различных климатических зонах.

Материалы и методы

В Федеральном центре по гриппу осуществляется сбор и автоматизированная обработка еженедельной информации из 24 городов о числе заболеваний гриппом и ОРВИ в сумме

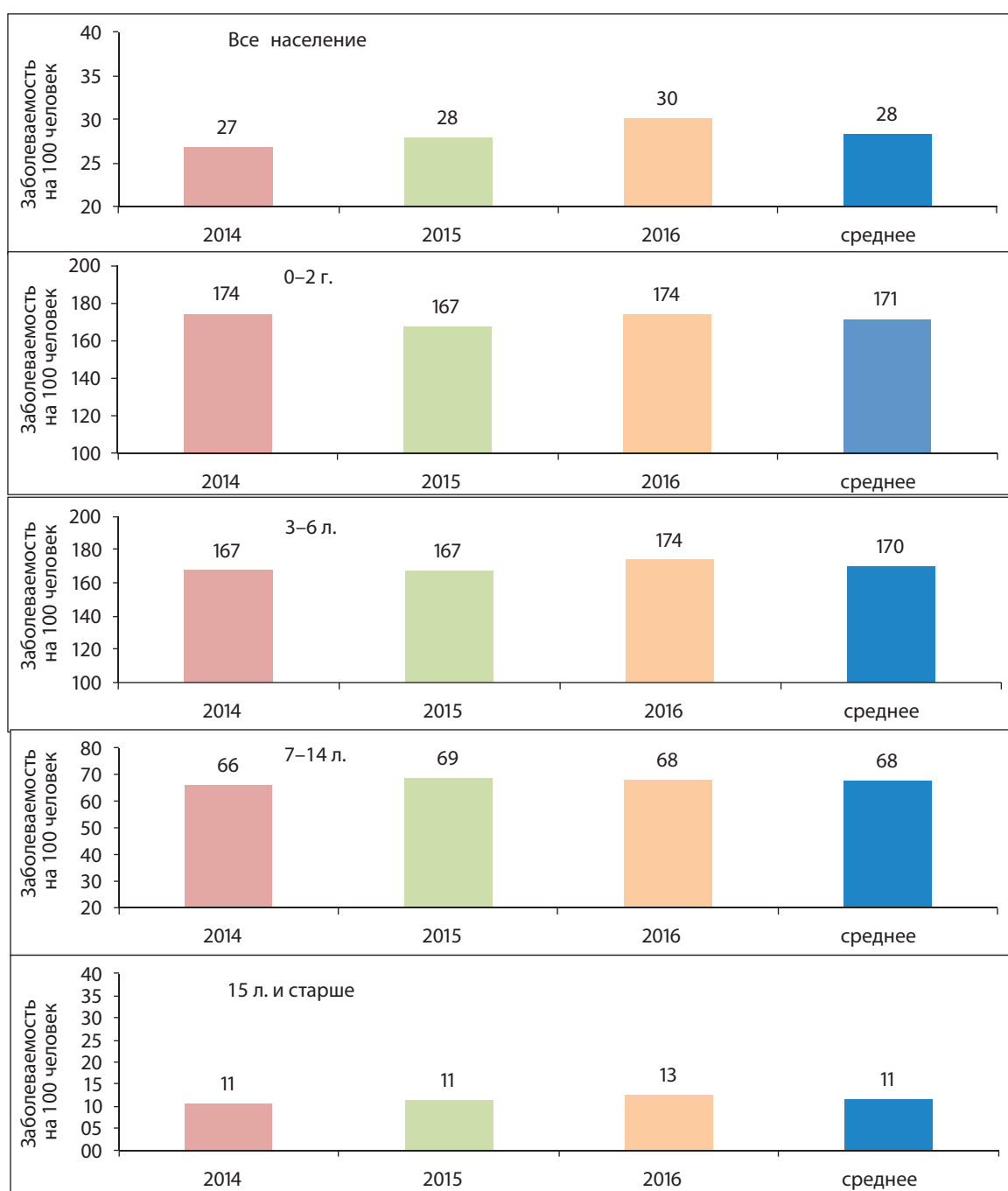
и диагностированных случаях (по результатам полимеразной цепной реакции) гриппа, РС-вирусной и других ОРВИ у детей (0–2, 3–6, 7–14 лет) и взрослых (15 лет и старше).

Проведен анализ данных заболеваемости гриппом и ОРВИ в сумме и отдельно гриппом, РС-вирусной инфекцией в 24 городах, расположенных в 7 Федеральных округах (ФО) России с различными климатическими условиями, общей численностью населения около 20 млн человек.

При расчете показателей заболеваемости отдельно гриппом типа А и В, РС-вирусной, парагриппом, адено-, рино-, бока-, метапневмо-, корона-вирусными инфекциями использовали процент лабораторного подтвержденного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) случая каждой инфекции от числа обследованных больных гриппом и ОРВИ. Полученный процент лабораторного подтверждения экстраполировался на всех заболевших гриппом и ОРВИ,

Рисунок 1.

Заболеваемость гриппом и ОРВИ (в сумме) по годам и возрастным группам населения 24 городов РФ с 2014 по 2016 г.



как если бы обследовали всех заболевших гриппом и ОРВИ.

X=	a . c
	b . d

Расчет проводили по формуле:

где X – заболеваемость инфекцией на 100 человек

a – число лабораторно подтвержденной инфекции

b – число обследованных больных гриппом и ОРВИ

c – число заболевших гриппом и ОРВИ

d – численность населения

Результаты и обсуждение

Среднегодовая заболеваемость гриппом и ОРВИ (в сумме) по годам и возрастным группам населения

С 2014 по 2016 г. среднегодовая заболеваемость гриппом и ОРВИ населения составила 28,3% (рис. 1). При этом заболеваемость детей 0–2 и 3–6 лет была почти одинаковой, и составляла в среднем за год 171,4 и 169,7% соответственно, т. е. дети дошкольного возраста болели около 2-х раз за год. Заболеваемость в возрастной группе 7–14 лет составила 67,8%, среди лиц старше 15 лет – 11,5%. По сравнению с лицами старше 15 лет, дети 7–14 лет болели в 5,9 раза, а дети 0–2 и 3–6 лет – в 14,9 и 14,8 раза соответственно больше. В 2016 г. заболеваемость населения была выше суммарного среднего показателя за 3 года во всех возрастных группах, за исключением группы 0–2 лет (в 2014 г. заболеваемость превышала среднюю суммарную).

Структура суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ по возрастным группам населения

В структуре суммарной заболеваемости населения в целом основная доля приходилась на заболевания гриппом: A(H3N2) 10,6%, A(H1N1)pdm09 9,9%, гриппом B 3,5%. С уменьшением возраста доля гриппа в структуре заболеваний сокращалась. Так, в возрастной группе детей 0–2 лет по сравнению со взрослым населением снизилась доля заболеваний гриппом A(H1N1)pdm09 с 10,2 до 7,4%, гриппом A(H3N2) с 12,0 до 6,3% и гриппом B с 5,0 до 1,4% (рис. 2). Среди изученных ОРВИ не гриппозной этиологии в суммарной заболеваемости населения основное место принадлежало риновирусной инфекции (13,5%), на втором месте была РС-вирусная инфекция (8,0%), третьем и четвертом месте – парагрипп и аденовирусная инфекция (4,4 и 4,1% соответственно), далее идут бока-, метопневмо- и корона-вирусные инфекции (2,4, 2,0 и 1,5% соответственно). Среди взрослого населения доля ОРВИ не гриппозной этиологии была меньше: риновирусной – 9,2%, аденовирусной – 3,0%, РС-2,8%, парагриппа – 2,1% и метопневмо-, корона- и бока-вирусных инфекций – 1,2–0,6%. Среди детей раннего

возраста ОРВИ не гриппозной этиологии распределялись следующим образом: РС-вирусная инфекция – 16,2%, риновирусная инфекция – 13,5%, заняла, парагрипп – 6,6%, аденовирусная – 4,9% и бокавирусная – 4,6%, метопневмовирусная – 2,5% и корона-вирусная – 2,1%.

Таким образом, с уменьшением возраста снижалась доля заболеваний гриппом в суммарной заболеваемости и увеличивалась ОРВИ не гриппозной этиологии. Особенно выросла доля РС-вирусной инфекции в суммарной заболеваемости детей раннего возраста (до 16,2%), в 2 раза по сравнению с детьми 3–6 лет (8,0%), в 5,6 раза – с детьми 7–14 лет (2,9%) и в 5,8 раза по сравнению лицами старше 15 лет (2,8%).

Заболеваемость гриппом и ОРВИ (в сумме) по округам РФ

Анализ суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ по Федеральным округам выявил, что наибольшие средние за 3 года показатели заболеваемости населения были в ФО: Северо-Западном (32,6%), Приволжском (30,1%), Уральском (29,4%), меньше была заболеваемость в Сибирском (26,5%), Дальневосточном (25,3%) и Центральном (23,4%) и наименьшей – в Южном (20,6%) (рис. 3).

Наиболее значительные показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ были в Северо-Западном ФО во всех возрастных группах: 0–2 лет – 189,0%, 3–6 – 211%, 7–14 – 85,3% и в старше 15 лет – 15,2%, достаточно высокие – в Уральском ФО среди детей 0–2 лет (184,0%), в Дальневосточном ФО – среди детей 3–6 лет (176%), школьников (65,5%), взрослых (11,3%). Более низкие показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ отмечены среди лиц старше 15 лет (7,1%) в Южном ФО, среди школьников 7–14 лет (56,3%) в Сибирском ФО и среди детей 0–2 и 3–6 лет (136,0 и 133,0% соответственно) в Центральном ФО. Таким образом, выявлены различия в заболеваемости гриппом и ОРВИ по округам. Заболеваемость взрослого населения в округах с самыми высокими и низкими показателями отличалась в 2,1 раза, детей 3–6 и 7–14 лет – в 1,5 раза и детей 0–2 лет – в 1,4 раза.

Заболеваемость ОРВИ не гриппозной этиологии по возрастным группам

Среди ОРВИ не гриппозной этиологии за весь период наблюдения на первом месте по заболеваемости населения в целом была риновирусная инфекция (3,8 на 100 чел.), на втором месте – РС-инфекция (2,3 на 100 чел.), затем парагрипп, аденовирусная инфекция (1,3 и 1,2 на 100 чел. соответственно), бока-, метапневмо-, корона-вирусные инфекции (0,7 0,6 и 0,4 на 100 чел. соответственно). По сравнению с риновирусной инфекцией, показатели заболеваемости другими ОРВИ были меньше: РС-вирусной инфекцией – 1,6 раза, парагриппом и аденовирусной – соответственно в 3,0

Рисунок 2.
Структура суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ не гриппозной этиологии взрослых 15 лет и старше и детей 0–2 в среднем за 2014–16 годы (%)

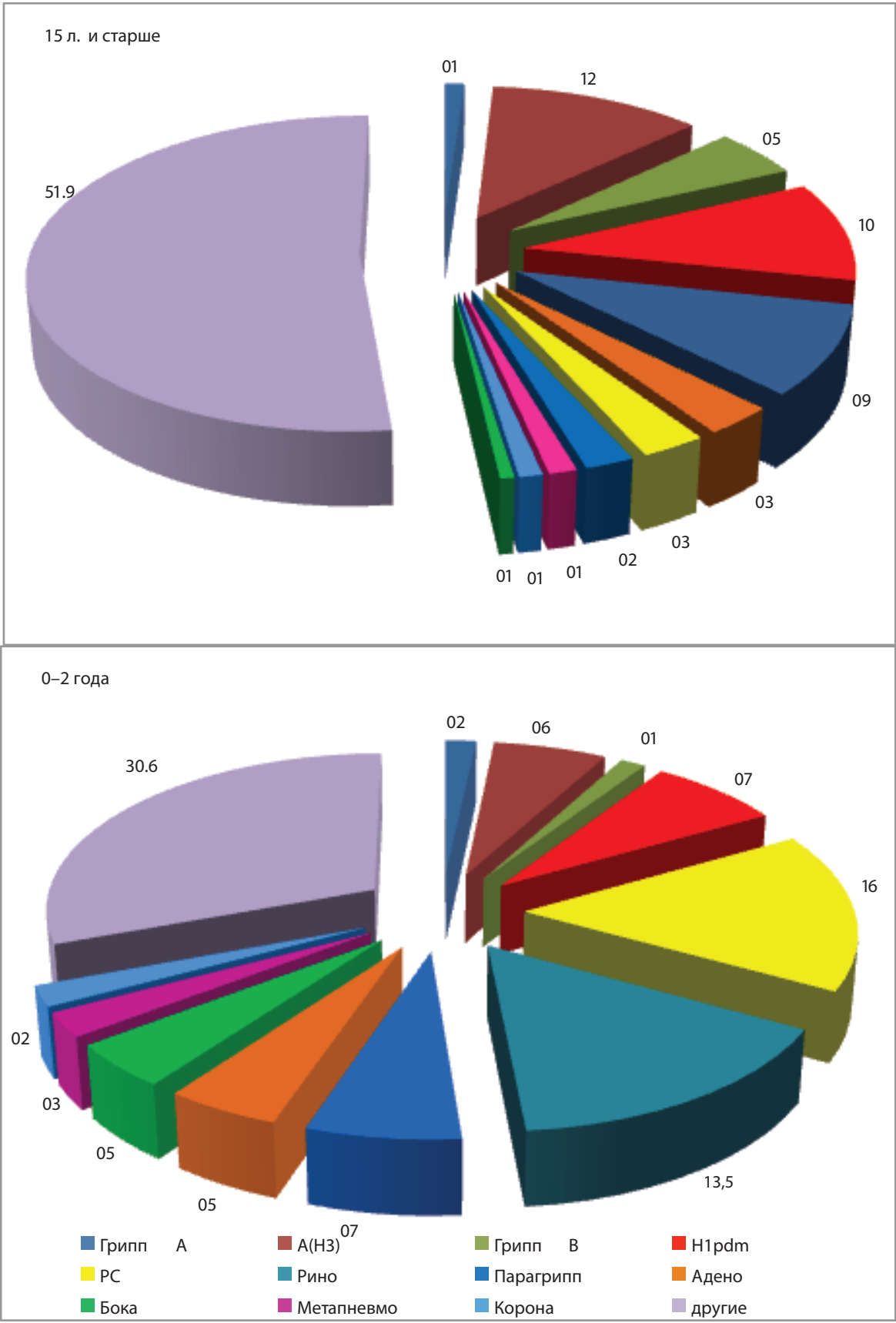
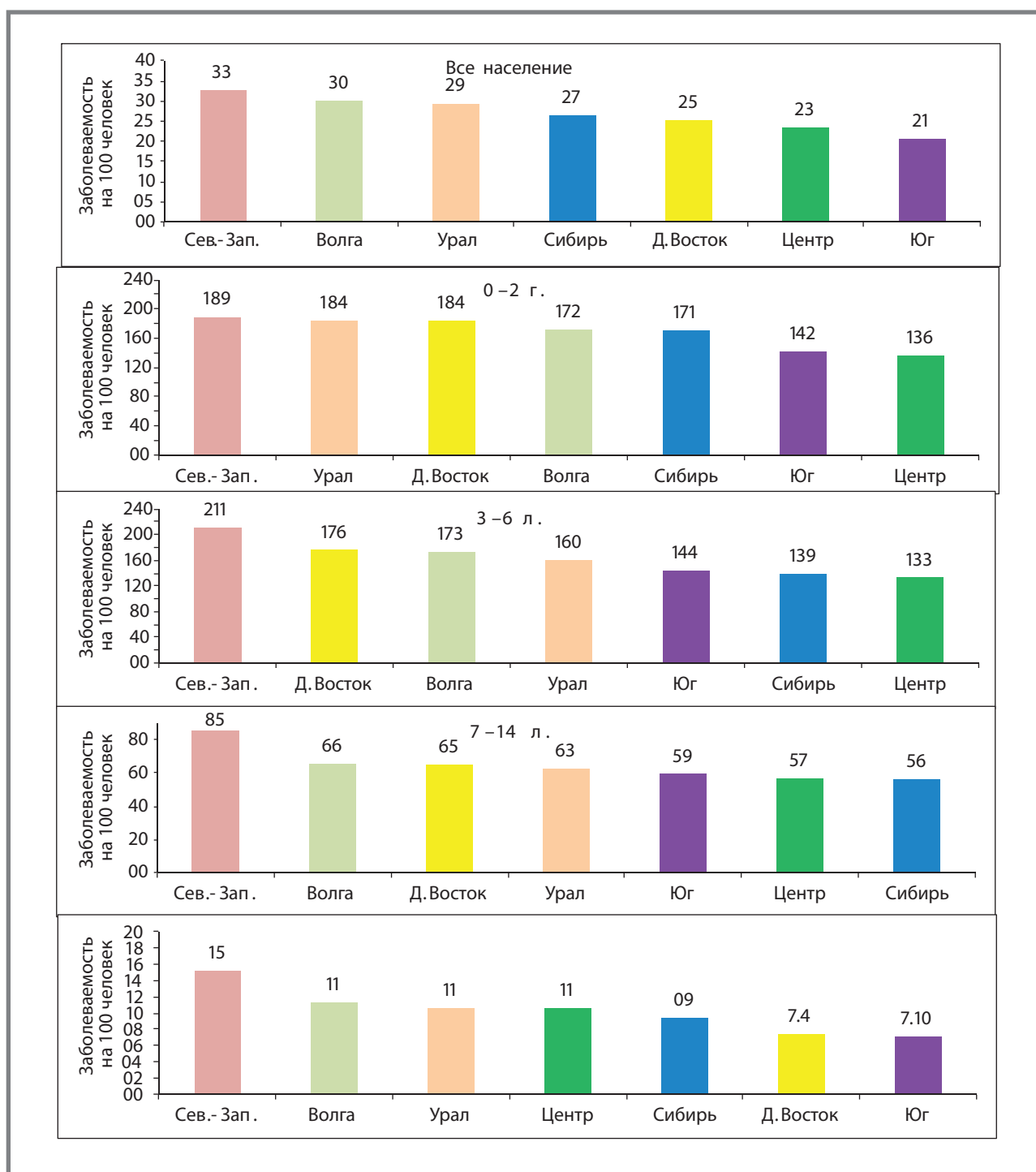


Рисунок 3.

Заболеваемость гриппом и ОРВИ детей и взрослых по округам РФ в среднем с 2014 по 2016 годы



и 3,2 раза, бока-, метапневмо-, коронавирусными в 5,6–8,8 раза (рис. 4).

Заболеваемость всеми ОРВИ не гриппозной этиологии увеличивалась по мере уменьшения возраста. Заболеваемость риновирусной инфекцией была выше, чем другими ОРВИ не гриппозной этиологии во всех возрастных группах, кроме детей раннего возраста (0–2 лет). Среди них заболеваемость РС-вирусной этиологии была больше не только по сравнению с другими возрастными группами, но и по сравнению с другими ОРВИ не гриппозной

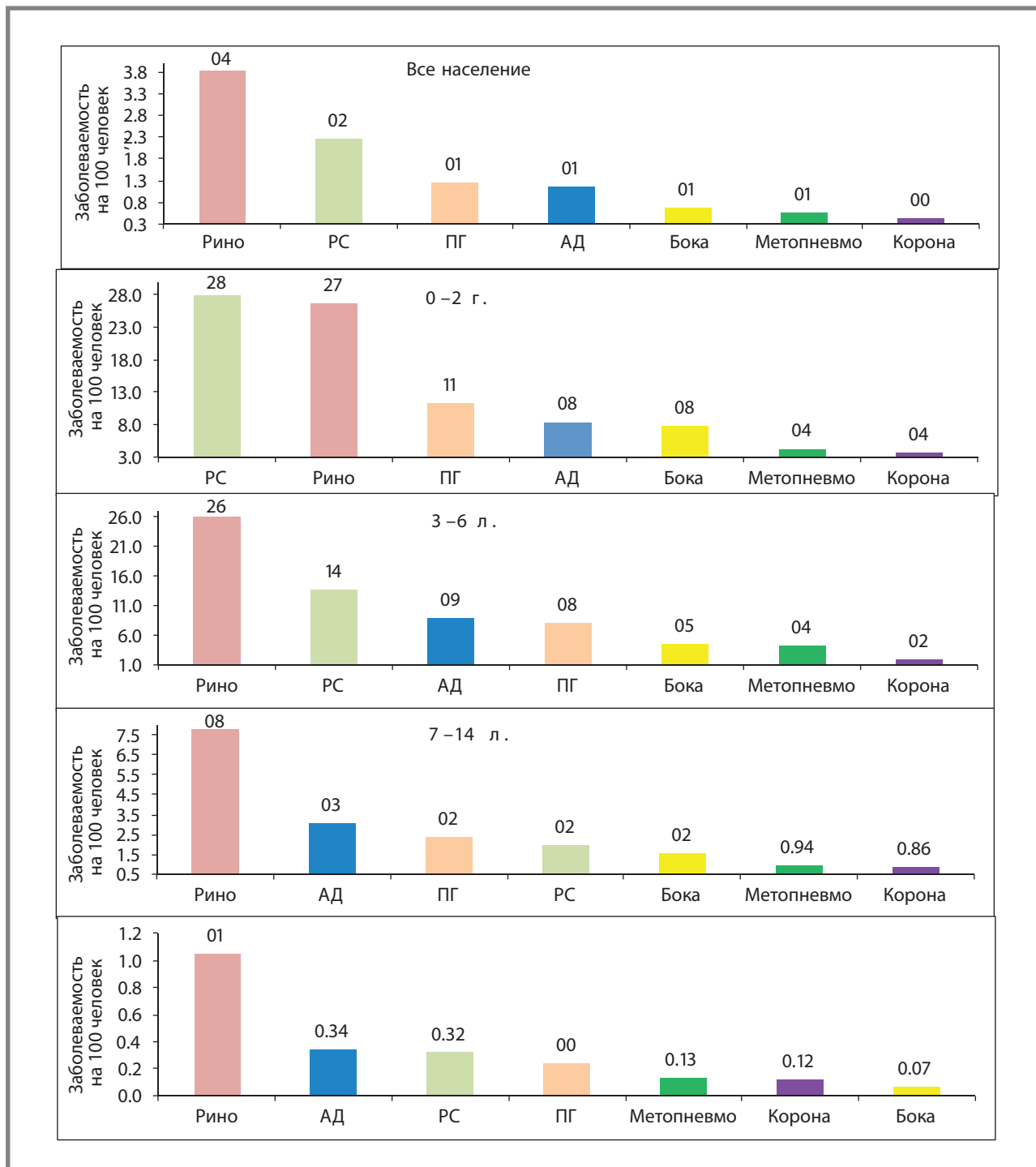
этиологии, составив 28,0 на 100 чел. Это больше, чем заболеваемость риновирусной инфекцией в 1,05 раза, парагриппом – в 2,5 раза; адено- и бока-инфекциями – соответственно в 3,3 и 3,6 раза, метапневмо- и корона-вирусной инфекции – в 6,6 и 7,6 раза соответственно.

Заболеваемость РС-вирусной инфекцией по округам

За 3 года в среднем заболеваемость населения РС-вирусной инфекцией была больше

Рисунок 4.

Заболеваемость ОРВИ не гриппозной этиологии населения 24 городов РФ



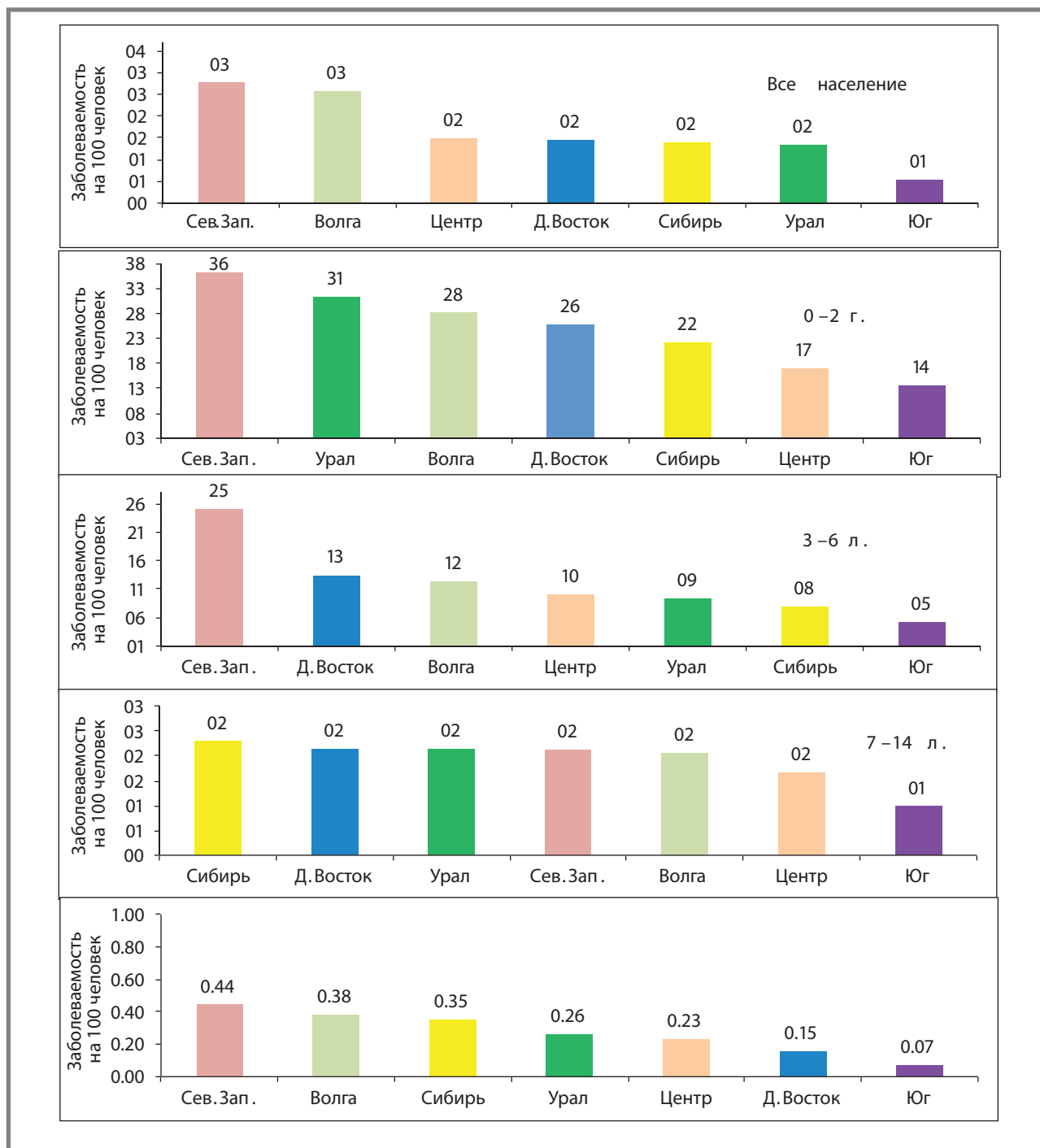
в Северо-Западном ФО (3,1 на 100 чел.) и Приволжском (2,9 на 100 чел.), значительно меньше в других округах от 1,8 (Центральный ФО) до 1,6 (Уральский) и наименьшей – 0,8 (Южный ФО) (рис. 5).

В среднем за 3 года наиболее высокие показатели заболеваемости РС-инфекцией были в Северо-Западном ФО, как среди населения в целом (3,1 на 100 чел.), так и в возрастных группах: детей 0–2 лет (36,2 на 100 чел.), 3–6 лет (25,1 на 100 чел.) и лиц старше 15 лет (0,44 на 100 чел.). Исключение составили дети

7–14 лет, у которых заболеваемость была выше в Сибирском ФО (2,3 на 100 чел.). Наименьшие показатели РС вирусной инфекции регистрировали в Южном ФО, как среди взрослого населения (0,07 на 100 чел.), так и во всех детских возрастных группах 0–2 года (13,5 на 100 чел.), 3–6 лет (5,2 на 100 чел.) и 7–14 лет (1,0 на 100 чел.). Заболеваемость РС-инфекцией населения между округами с максимальной заболеваемостью (Северо-Западный) и минимальной (Южный ФО) отличалась в 3,7 раза, по сравнению с округами со средней заболеваемостью – в 2,2–3,5 раза.

Рисунок 5.

Заболеваемость РС-вирусной инфекцией в возрастных группах населения по округам РФ в среднем за 2014–2016 годы



Различия заболеваемости РС-инфекцией по округам снижались с возрастом. Среди взрослого населения заболеваемость по округам отличалась в 6 раз, среди детей 3–6 лет в 4,9 раза и детей 0–2 лет в 2,7 раза, школьного возраста в 2,3 раза.

Заболеваемость РС-инфекцией в округах в разные годы

Заболеваемость РС-вирусной инфекцией отличалась в округах и по годам. Наибольшие

колебания заболеваемости РС-вирусной инфекцией по годам отмечались в округах с высокой заболеваемостью населения: в Северо-Западном – от 3,5 до 2,4 на 100 человек и Приволжском ФО – 4,0 до 1,7 на 100 человек и минимальные колебания в Южном ФО – от 1,0 и 0,7 на 100 человек (рис. 6).

Колебания по годам заболеваемости РС-вирусной инфекцией в ФО отмечались в различных возрастных группах (табл. 1). Колебания связаны с изменением интенсивности циркуляции возбудителя. Оценить периодичность (цикличность)

Рисунок 6.
Заболеваемость РС-вирусной инфекцией населения в целом в округах по годам

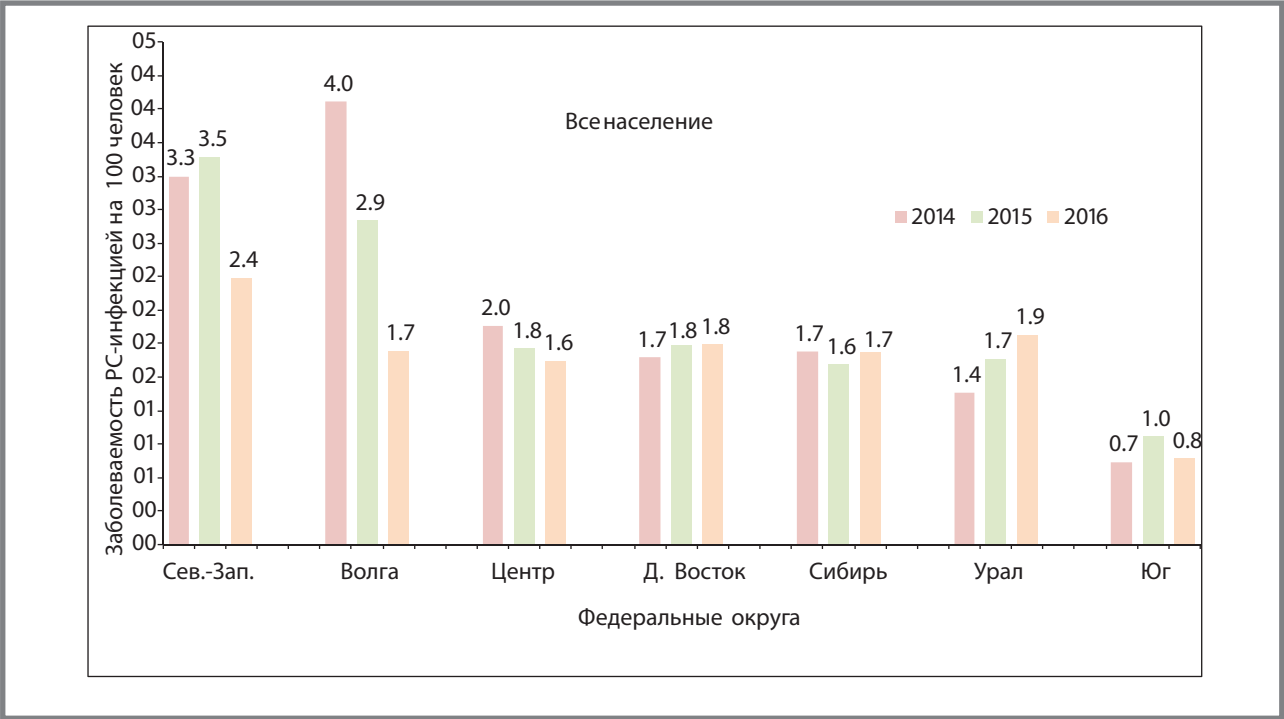


Таблица 1.
Годовая заболеваемость РС-вирусной инфекцией в Федеральных округах

Возрастные группы	Годы	Заболеваемость РС-инфекцией в округах (на 100 чел.)						
		Сев-Зап.	Волжский	Центральный	Д.-Восточный	Сибирский	Уральский	Южный
0–2 года	2014	44,8	42,2	17,9	19,7	26,3	30,7	15,5
	2015	35,8	25,1	16,9	28,5	18,3	29,2	14,3
	2016	27,9	17,1	16,1	29,0	21,7	34,0	10,8
3–6 лет	2014	28,2	16,5	11,7	14,5	7,1	6,7	2,6
	2015	30,3	8,4	10,0	10,2	8,3	11,0	7,3
	2016	16,9	12,1	8,5	15,6	8,2	10,3	5,6
7–14 лет	2014	1,9	2,4	1,6	3,3	2,0	1,5	0,3
	2015	2,7	1,8	2,9	0,8	3,1	2,5	1,5
	2016	1,8	2,0	0,4	2,3	1,9	2,4	1,2
15 лет и старше	2014	0,30	0,6	0,1	0,17	0,30	0,23	0,05
	2015	0,33	0,25	0,3	0,15	0,27	0,23	0,06
	2016	0,70	0,25	0,2	0,10	0,50	0,30	0,09

РС-инфекции можно только при изучении много-
летней динамики.

Годовая заболеваемость
РС-вирусной инфекцией в городах

В Санкт-Петербурге заболеваемость РС-
вирусной инфекцией в 2014 и 2015 гг. была

выше, чем в городах Хабаровск, Екатеринбург
и Чита во всех возрастных группах населения
(табл. 2). В 2015 г. в Санкт-Петербурге заболе-
ваемость РС-инфекцией увеличилась во всех воз-
растных группах, кроме детей 0–2 лет, у которых
она уменьшилась (с 48,2 до 36,8 на 100 чел.),
но осталась выше, чем в 3-х других городах.

Таблица 2.
Годовая заболеваемость РС-вирусной инфекцией в городах (на 100 чел.)

Возрастные группы	Годы	Города			
		С.-Петербург	г. Екатеринбург	г. Чита	г. Хабаровск
Все население	2014	3,5	1,4	0,5	1,4
	2015	3,5	1,7	0,4	2,0
	2016	2,2	1,9	0,2	1,7
0–2 года	2014	48,2	30,7	3,3	16,1
	2015	36,8	29,2	3,3	31,8
	2016	26,8	34,0	3,6	29,3
3–6 лет	2014	32,4	6,7	4,6	14,7
	2015	35,8	11,0	3,3	10,1
	2016	19,3	10,3	2,0	16,9
7–14 лет	2014	1,7	1,5	0,6	1,3
	2015	3,4	2,5	0,3	0,5
	2016	1,5	2,4	0,13	2,5
15 лет и старше	2014	0,31	0,23	0,06	0,16
	2015	0,33	0,23	0,10	0,19
	2016	0,80	0,30	0,02	0,1

В 2016 г. заболеваемость РС-вирусной инфекцией в Санкт-Петербурге стала меньше во всех возрастных группах, кроме взрослого населения, у которых она увеличилась более чем в 2 раза (0,8 на 100 чел.) и стала больше, чем в других городах (0,3, 0,15 и 0,02 на 100 чел. соответственно). Заболеваемость среди детей 0–2 и 7–14 лет в г. Екатеринбурге (34,0 и 2,4 на 100 чел. соответственно) и г. Хабаровске (29,3 и 2,5 на 100 чел. соответственно) стала больше, чем в Санкт-Петербурге и в г. Чите. В г. Чите за все 3 года наблюдения отмечена минимальная заболеваемость РС-вирусной инфекцией во всех возрастных группах населения.

Динамика заболеваемости РС-вирусной инфекцией в городах

В Санкт-Петербурге пик заболеваемости РС-инфекцией отмечен среди детей 3–6 лет в марте 2014 и 2015 гг. (8,2 и 5,6 на 100 чел. соответственно) и декабре 2015 г. (5,8 на 100 чел.); среди детей 0–2 лет – в апреле 2014 и 2015 гг. (7,7 и 7,3 на 100 чел.) и марте 2016 (7,6 на 100 чел.). В г. Екатеринбурге пик заболеваемости РС-инфекцией среди детей 3–6 лет был в феврале 2014 г. (2,8 на 100 чел.), апреле (2,3 на 100 чел.) и декабре 2015 г. (2,7 на 100 чел.); среди детей 0–2 лет – в марте 2014 г. (7,4 на 100 чел.), апреле 2015 г. (6,6 на 100 чел.) и январе 2016 г. (4,5 на 100 чел.). В г. Хабаровске максимальная заболеваемость РС-инфекцией отмечена среди

детей 0–2 лет в январе 2014 г. (5,9 на 100 чел.), феврале 2015 г. (7,3 на 100 чел.) и январе 2016 г. (7,8 на 100 чел.); среди детей 3–6 лет – в феврале 2014 г., феврале (6,0 и 3,1 на 100 чел.) и декабре 2015 г. (4,9 на 100 чел.). В г. Чите пик заболеваемости РС-инфекцией среди детей 0–2 лет был в феврале 2014 г. (1,0 на 100 чел.), марте (0,8 на 100 чел.) и декабре 2015 г. (1,2 на 100 чел.); среди детей 3–6 лет – в феврале 2014 г. (1,7 на 100 чел.), марте 2015 г. (1,0 на 100 чел.) и январе 2016 г. (1,2 на 100 чел.) (рис. 7).

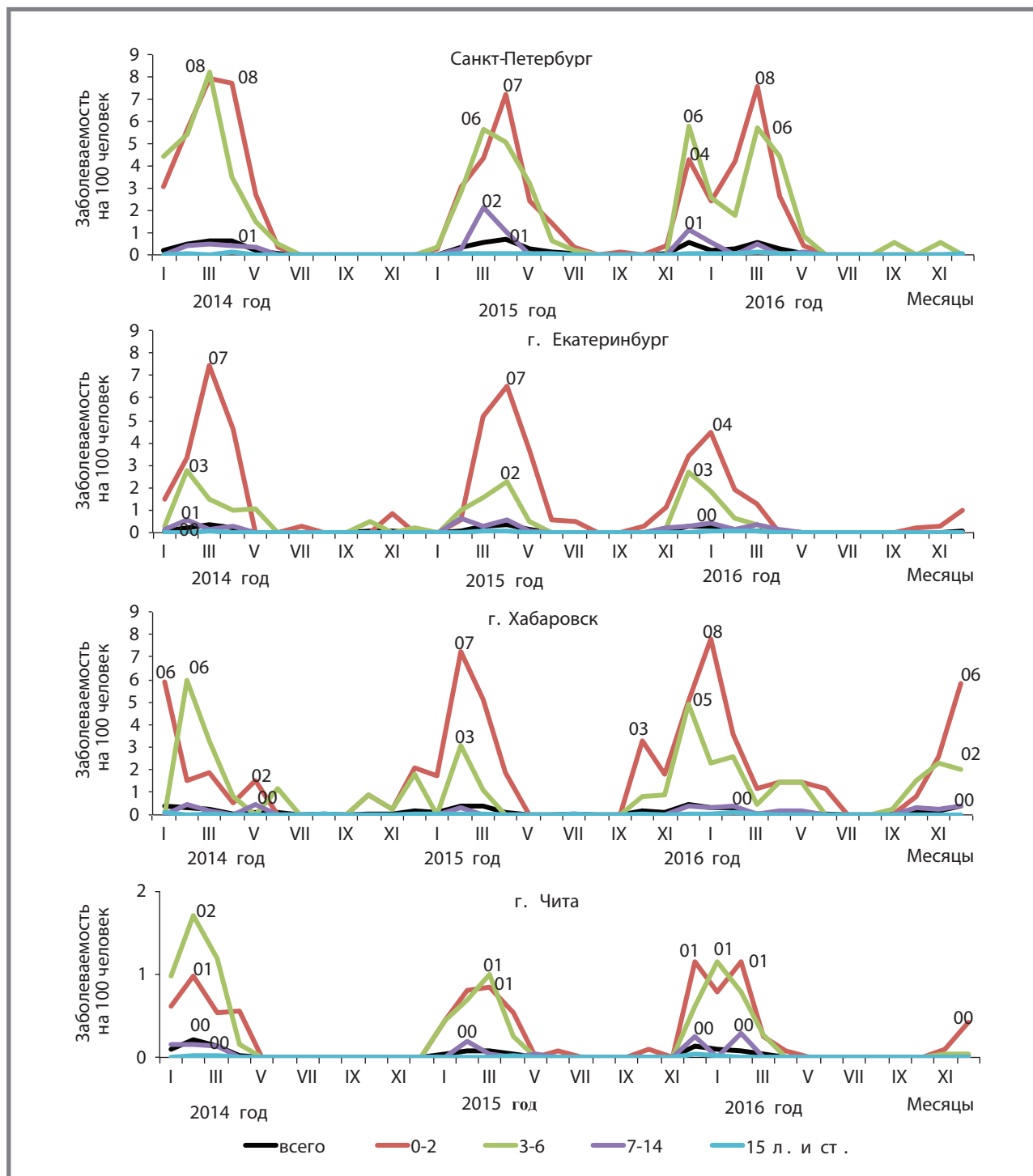
Таким образом, РС-вирусной инфекции присуща зимне-весенняя сезонность, что подтверждается и другими исследованиями [10–13].

Выводы

1. Анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ показал, что с 2014 по 2016 г. среднегодовая заболеваемость гриппом и ОРВИ населения в целом составила 28,3%, детей 7–14 лет – 67,8%, и лиц старше 15 лет – 11,5%. Заболеваемость детей 0–2 и 3–6 лет была почти одинаковой, они болели в среднем два раза за год.
2. В структуре заболеваемости населения гриппом и ОРВИ основная роль принадлежала гриппу. Среди ОРВИ не гриппозной этиологии было больше случаев риновирусной (13,5%) и РС-инфекции (8,0%), доля других инфекций была меньше (парагрипп – 4,0%, и аденовирусная – 4,1%, бока-, мета- и корона-инфекции – от 2,4 до 1,5%).

Рисунок 7.

Динамика заболеваемости РС-вирусной инфекцией в возрастных группах населения Санкт-Петербурга, г. Екатеринбурга, г. Хабаровска и г. Читы с 2014 по 2016 год



- Доля ОРВИ не гриппозной этиологии в общей структуре ОРВИ с уменьшением возраста увеличивалась, особенно РС-инфекции у детей 0–2 лет (до 16,2%).
- Выявлены различия по округам, как суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ, так и РС-инфекцией. Заболеваемость была самой высокой в Северо-Западном ФО, как гриппом и ОРВИ, так и РС-инфекцией, во всех возрастных группах, кроме детей 7–14 лет,

у которых заболеваемость РС-инфекцией была выше в Сибирском ФО. Заболеваемость РС-инфекцией населения в целом отличалась между округами с максимальной (Северо-Западный) и минимальной (Южный ФО) заболеваемостью в 3,7 раза. Различия суммарной заболеваемости ОРВИ и РС-инфекцией между округами были больше у взрослых, чем у детей.

- Заболеваемость РС-инфекцией в округах отличалась в разные годы. Наибольшие колебания

по годам были в округах с высокой заболеваемостью (Северо-Западный и Приволжский ФО) и минимальные – в Южном ФО.

6. Заболеваемость РС-инфекцией в Санкт-Петербурге была больше, чем в других городах во всех возрастных группах, кроме детей 0–2

и 7–14 лет, которые в 2016 г. чаще болели в г. Екатеринбурге и г. Хабаровске. В Чите заболеваемость была самой низкой во все 3 года наблюдения.

7. Подтверждена зимне-весенняя сезонность РС-инфекции.

Литература

1. WHO Informal Consultation on Surveillance of RSV on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Platform, 25–27 March 2015. Доступно на: http://www.who.int/influenza/resources/publications/report_rsv_meeting/en/
2. WHO expert working group meeting on RSV surveillance based on the GISRS Platform 2–3 February, 2016. Geneva, Switzerland. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252625/1/WHO-OHE-PED-GIP-2016.7-eng.pdf>
3. WHO technical meeting on piloting RSV surveillance based on the global influenza surveillance and response system. June 2016, Geneva, Switzerland. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252617/1/WHO-OHE-PED-GIP-2016.6-eng.pdf>
4. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the global influenza surveillance and response system (GISRS). Geneva, Switzerland, 2017. Доступно на: <http://www.who.int/influenza/rsv/>.
5. Wright M., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46 (4): 324–347.
6. Nair H., Nokes D. J., Gessner B. D., Dherani M., Madhi S. A., Singleton R. J. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9725): 1545–1555.
7. Tregoning J. S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (1): 74–98.
8. Walsh E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32 (4): 423–432.
9. Welliver R. C., Checchia P. A., Bauman J. H., Fernandes A. W., Mahadevia P. J., Hall C. B. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (9): 2175–2181.
10. Кривицкая В.З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция.
11. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (2): 35–43.
12. Hon K. L., Leung T. F., Cheng W. Y., Ko N. M., Tang W. K., Wong W. W. et al. Respiratory syncytial virus morbidity, premorbid factors, seasonality, and implications for prophylaxis. *J. Crit. Care.* 2012; 27 (5): 464–468.
14. Haynes A. K., Prill M. M., Iwane M. K., Gerber S. I. Respiratory Syncytial Virus – United States, July 2012–June 2014. *MMWR*, December 5 2014; 63 (48): 1133–1136.
15. Цыбалова Л. М., Смородинова Е. А., Карпова Л. С., Столяров К. А., Сысоева Т. И., Киселев О. И. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста. *Лечащий врач.* 2015; 4: 56–60.

References

1. WHO Informal Consultation on Surveillance of RSV on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Platform, 25–27 March 2015. Available at: http://www.who.int/influenza/resources/publications/report_rsv_meeting/en/
2. WHO expert working group meeting on RSV surveillance based on the GISRS Platform 2–3 February, 2016. Geneva, Switzerland. Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252625/1/WHO-OHE-PED-GIP-2016.7-eng.pdf>
3. WHO technical meeting on piloting RSV surveillance based on the global influenza surveillance and response system. June 2016, Geneva, Switzerland. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252617/1/WHO-OHE-PED-GIP-2016.6-eng.pdf>
4. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the global influenza surveillance and response system (GISRS). Geneva, Switzerland, 2017. Available at: <http://www.who.int/influenza/rsv/>.
5. Wright M., Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46 (4): 324–347.
6. Nair H., Nokes D. J., Gessner B. D., Dherani M., Madhi S. A., Singleton R. J. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9725): 1545–1555.
7. Tregoning J. S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23 (1): 74–98.
8. Walsh E. E. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32 (4): 423–432.
9. Welliver R. C., Checchia P. A., Bauman J. H., Fernandes A. W., Mahadevia P. J., Hall C. B. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (9): 2175–2181.
10. Krivitskaya V. Z. Respiratory syncytial virus infection. Pathogenesis, strategy of prevention and treatment. *Voprosi sovremennoi pidiatrii*. [Issues of Modern Pediatrics].
11. 2013; 12 (2):35–43 (in Russian)..
12. 11. Hon K. L., Leung T. F., Cheng W. Y., Ko N. M., Tang W. K., Wong W. W. et al. Respiratory syncytial virus morbidity, premorbid factors, seasonality, and implications for prophylaxis. *J. Crit. Care.* 2012; 27 (5): 464–468.
13. 12. Haynes A. K., Prill M. M., Iwane M. K., Gerber S. I. Respiratory Syncytial Virus – United States, July 2012–June 2014. *MMWR*, December 5 2014; 63 (48): 1133–1136.
14. 13. Tsybalova L. M., Smorodintseva E. A., Karpova L. S., Stolyarov K. A., Sysoeva T. I., Kiselev O. I. The value of RS-virus infection in the epidemiology and etiology of viral respiratory infections in younger children *Lechaschii Vrach*. [Medical Journal]. 2015; 4: 2–7 (in Russian).

Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя

М. С. Щербинина^{1,2} (klimova-mary@mail.ru), С. М. Скрынник³, Л. С. Левина¹,
С. Г. Герасимов¹, Н. Г. Бочкова¹, А. Н. Лисенков⁴, А. А. Ишмухаметов¹, В. В. Погодина¹
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10003

¹ ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва

² ФГБНУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрав России, Москва

³ ГБУ «Курганская областная специализированная больница», г. Курган

⁴ ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва

Резюме

Введение. Современные инаktivированные культуральные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) при привитости не менее 70% населения, проживающего на территории природного очага КЭ, дают высокий эпидемиологический эффект. Не решенными являются вопросы упрощения громоздкой схемы вакцинации, оптимального числа ревакцинаций, защитного титра антител против сибирского подтипа вируса КЭ (ВКЭ) доминирующего на территории России.

Цель этой работы изучение состояния поствакцинального иммунитета у населения высокоэндемичной территории Зауралья.

Материалы и методы. Исследовано 1381 сыворотка крови населения, привитого от 3 до 13 раз вакцинами КЭ: Исследовано 1381 сыворотка крови населения, привитого от 3 до 13 раз вакцинами КЭ: неконцентрированная культуральная инаktivированная из штамма дальневосточного подтипа № 205 ВКЭ производства НПО «Вирион», г. Томск, «ЭнцеВир» производства НПО «Микроген», г. Томск, из штамма «Софьин» производства ФГУП ИПВЗ им. М.П. Чумакова.

Для выявления специфических антител – IgG, IgM, антигена ВКЭ применялись наборы реагентов ИФА производства ЗАО «Вектор-Бест». Нейтрализующую активность сывороток определяли по показателю индекса нейтрализации с 4 штаммами сибирского подтипа ВКЭ.

Результаты. Иммунная прослойка среди вакцинированного населения 10 районов Курганской области, различающихся по эпидемиологической напряженности, составляет от 69,9 до 94,6%. Напряженность гуморального иммунитета варьировала по титрам IgG в ИФА от 1:100–1:200 до 1:3200 (редко 1:6400).

Длительность и напряженность иммунитета зависит от кратности прививок и числа пропущенных отдаленных ревакцинаций. Сохранность и напряженность иммунитета с достоверностью $P = 95\%$, выше у лиц привитых 6–10кратно сравнительно с группой привитых трехкратно. У лиц, имевших 4–8 ревакцинаций, иммунитет сохранялся в течение 15–19–36 лет при титре IgG не более 1:100.

Изучена нейтрализующая активность сывороток вакцинированных лиц с титрами антител от 1:100 до 1:6400 в отношении сибирского подтипа ВКЭ. Определена степень защиты вакцинированного населения от доз вируса, встречающихся в индивидуальных клещах. От доз вируса наиболее часто встречающихся в клещах защищено 57% вакцинированного населения, а от дозы 105 – 8%. Предложены рекомендации, по тактике ревакцинации населения в зависимости от уровня иммунитета.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, вирус клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика, поствакцинальный иммунитет, иммуноферментный анализ, реакция нейтрализации, сибирский подтип, защитный титр антител, ревакцинация

The Condition of Post-Vaccination Immunity to the Tick-Borne Encephalitis Virus in the Population Highly Endemic Area with Siberian Subtype Domination

M. S. Shcherbinina^{1,2} (klimova-mary@mail.ru), V. V. Pogodina¹, S. M. Skrynnik³, L. S. Levina¹, N. G. Bochkova¹, S. G. Gerasimov¹,
A. N. Lisenkov⁴, A. A. Ishmyhametov¹

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10003

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³State Budgetary Institution «Kurgan regional hospital», Kurgan

⁴Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences Moscow

Abstract

Relevance. Modern inactivated culture vaccines against tick-borne encephalitis (TBE) with at least 70% of the population living in the natural foci of the FE give a high epidemiological effect. Unresolved issues are the simplification of the cumbersome vaccination scheme, the optimal number of revaccinations, the protective titer of antibodies against the Siberian subtype of the TBE virus dominant in Russia.

Goal of this work is to study the state of postvaccinal immunity in the population of the highly endemic area of the Trans-Urals. Materials and methods. 1381 blood serum of the population vaccinated from 3 to 13 times with vaccines was studied: unconcentrated culture inactivated from strain No. 205 of the TBE virus produced by «Virion», Tomsk, «EnceVir» produced by «Microgen», Tomsk, produced by Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian. To identify specific antibodies – IgG, IgM, antigen of TBE virus, sets of reagents of ELISA from «Vector-Best» were used. Neutralizing activity of sera was determined by the index of neutralization index with 4 strains of the Siberian subtype of TBE virus.

Results. The immune layer among the vaccinated population in 10 districts of the Kurgan region, which differ in epidemiological tension, ranges from 69.9% to 94.6%. The intensity of humoral immunity varied according to IgG titers in ELISA from 1: 100 – 1: 200 to 1: 3200 (rarely 1: 6400).

The duration and intensity of immunity depends on the number of vaccinations and the number of missed remote revaccinations. Preservation and intensity of immunity with reliability $P = 95\%$, higher in persons vaccinated 6–10 times compared with the group of vaccinated 3 times. In persons who had 4–8 booster dose of vaccine, the immunity persisted for 15–19–36 years with an IgG titer of not more than 1: 100.

The neutralizing activity of the sera of vaccinated individuals with antibody titers from 1:100 to 1: 6400 was studied for the Siberian subtype of BCE. The degree of protection of the vaccinated population against the doses of the virus found in individual mites is determined. From the doses of the virus, 57% of the vaccinated population are most often found in mites, and from the dose of 105–8%. Recommendations are proposed on the tactics of revaccination of the population, depending on the level of immunity.

Key words: tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, vaccination, post-vaccination immunity, ELISA, neutralization, siberian subtype, protective antibody titer.

Введение

Современные инактивированные цельновирионные культуральные очищенные концентрированные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) сходны по технологии производства, но различаются по вакцинным штаммам. Вакцины, производимые ФГУП «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» и «ЭнцеВир», готовятся из штаммов «Софьин» и «205» дальневосточного подтипа ВКЭ, зарубежные вакцины «ФСМЕ-Иммун Инжент» и «Энцепур» – из штаммах Neudorfl, K-23 европейского подтипа.

В Свердловской области, несмотря на генетические отличия вакцинных штаммов от природных штаммов вируса КЭ (ВКЭ), относящихся к сибирскому подтипу, достигнут высокий эпидемиологический эффект вакцинопрофилактики. При 78% охвате прививками подлежащего иммунизации населения эпидемиологическая эффективность составила 98,1% [1, 2].

В настоящее время рассматривается задача упрощения схемы вакцинации. Одним из путей решения этой задачи может быть удлинение интервалов между ревакцинациями. В Австрии введены интервалы между отдаленными ревакцинациями 5 лет вместо 3 лет, в Швейцарии 10 лет [3]. Результаты исследований, проведенных в Свердловской области, обосновывают возможность удлинения интервала между прививками до 6 лет при титре IgG в ИФА 1:100 [4], который оценивается по-разному: как защитный титр антител, как нижний порог серопозитивности или как свидетельство иммунологической памяти [5–8].

В последние годы произошли изменения в заболеваемости КЭ – чаще стало болеть городское население. Так, среди больных КЭ в Челябинской области доля городских жителей составляет $83,7 \pm 0,3\%$ [8]. При этом состояние вакцинального иммунитета у данной категории граждан изучено недостаточно. Нет сведений о специфическом иммунитете у населения высокоэндемичной территории.

Между тем, формирование вакцинального иммунитета и его динамика у населения постоянно проживающего на эндемичной по КЭ территории имеют свои особенности, в частности, во время вакцинации и в поствакцинальный период не редки повторные контакты с возбудителем КЭ. Неизвестно оптимальное число ревакцинаций. В инструкциях по применению вакцин нет указаний на ограничение числа ревакцинаций. Это приводит к тому, что население, постоянно проживающее на эндемичной территории, может ревакцинироваться в течение всей жизни.

Вопрос о защитном титре антител важен для понимания причин заболеваемости привитых. В Свердловской области в 2012 г., среди больных КЭ число вакцинированных составляло 8,7% [2]. В Челябинской области 3,7% больных КЭ были привиты, причем большинство из них были иммунизированы препаратом «ЭнцеВир» [9]. Заболевания могли быть связаны с заражением сибирским подтипом ВКЭ, доминирующим на указанных территориях. В литературе отсутствуют сведения о защитном титре антител против сибирского подтипа возбудителя.

Таким образом, имеются не решенные и дискуссионные вопросы относительно тактики

вакцинопрофилактики, состояния вакцинального и поствакцинального иммунитета, особенно у населения высокоэндемичных территорий, где распространен сибирский подтип ВКЭ.

Цели исследования – изучение состояния поствакцинального иммунитета у сельского и городского населения различных районов Курганской области; определение влияния числа прививок и отдаленных ревакцинаций на продолжительность и напряженность поствакцинального иммунитета; установление нейтрализующей активности сывороток привитых в отношении современных штаммов ВКЭ сибирского подтипа.

Материалы и методы

Проведен мониторинг состояния поствакцинального иммунитета населения Курганской области, привитого отечественными вакцинами в 1983–2010 гг. Выбор данной территории был обусловлен, прежде всего тем, что: эпидемиологическая ситуация по КЭ в данном регионе изучается на протяжении 30-ти лет (1983–2016 гг.) [11–13]; известен интенсивный показатель заболеваемости за ряд лет (в 2001 г. – 17,7 на 100 тыс. населения, в 2005 г. – 20,5, 2011 г. – 8,8); доминирование сибирского подтипа ВКЭ как и на других территориях УФО [13]; наиболее высокий процент заболеваемости среди привитых [14].

В 2007 – 2011 гг. из 601 больного с диагнозом «КЭ» 143 человека были вакцинированы ($23,79 \pm 2,41\%$), при этом большинство были привиты вакциной «ЭнцеВир» 76,9% [15]. Масштабы вакцинации возросли с 33,6% (2013 г.) до 39,3% (2017 г.). Образцы сывороток крови привитых лиц предоставлены лечебно-профилактическими организациями Курганской области (Департамент здравоохранения, Центр Роспотребнадзора по г. Курган, ГКБ). Кровь привитых для исследования была взята в 2013–2014 гг., всего исследовано 1381 сыворотка.

Критериями отбора вакцинированных для взятия крови были: возраст не моложе 18 лет на момент обследования; наличие прививочного сертификата; отсутствие заболевания КЭ в прошлом и инфекционных заболеваний в настоящем.

Для иммунизации использовались: вакцина производства ФГУП НПО «Вирион», г. Томск, (вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сорбированная жидкая (неконцентрированная) на основе штамма № 205, в дозировке 1,0 мл), вакцины клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная в дозировке 0,5 мл производства НПО «Микроген» (ЭнцеВир®) и производства ФГУП «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова» (ИПВЭ им. М. П. Чумакова). Для проведения реакции иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления IgG, IgM, антигена ВКЭ применялись наборы реагентов ИФА производства ЗАО «Вектор-Бест». Сыворотки

с титром 1:100 и выше считали положительными. Регистрация результатов ИФА проводилась на приборе Bio-RAD iMARK Microplate reader с компьютерным обеспечением учёта результатов.

В реакции нейтрализации (РН) использованы 4 штамма ВКЭ сибирского подтипа, в том числе 3 современных штамма (штамм Курган 267 – 2007 г. (изолированный из клеща *I. persulcatus* на территории Каргопольского района Курганской области. Geenbank-FJ214-129 Kurgan 267 – 07; Курган штамм 118 – 2010 г. (изолированы из мозга многократно вакцинированной больной, развившейся в Каргопольском районе Курганской области. Geenbank-KY319395/Kurgan-Bakh); штамм Челябинск – Абд-2013г. (изолированный из мозга невакцинированного больного острым КЭ. Geenbank-KJ936631/Chelabinsk-ABD-12). Кроме того, использован штамм Айна/1448 (Geenbank-AF091006), изолированный в 1963 г. в Иркутской области из ликвора больной хроническим КЭ. В РН применялся также штамм Софьин (Geenbank-X07755 – Sofjin), дальневосточного подтипа ВКЭ, изолированный в 1937 г. из мозга умершего больного в Приморском крае. Все вышеуказанные штаммы ВКЭ были получены из коллекции вирусов ИПВЭ им. М.П. Чумакова.

РН проводили путем заражения в мозг белых мышей массой 6 – 8 г. Вирус использовали в разведении 10^{-3} – 10^{-9} , соединяли в равном объеме с нормальной и испытуемой сывороткой взятой в разведении 1:8. Смесью заражали белых мышей или перевиваемую культуру клеток СПЭВ. Учитывали разницу титров вируса в контроле и опыте и выражали ее по показателю логарифма индекса нейтрализации в единицах Lg_{IN} LD_{50} , $TCID_{50}$. Позитивными считали сыворотки при $Lg_{IN} \geq 1,6$.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Microsoft® Office Excel 2007. Вычисляли значение средних величин (M), стандартной ошибки (m) среднеквадратического отклонения (δ), доверительный интервал, χ^2 критерий Пирсона различных групп привитых, номограммы Клоппера–Пирсона для оценки доверительных границ наблюдаемых относительных частот, критерий Манна–Уитни для сравнения групп привитых в зависимости от титра IgG, выявление зависимости доли серопозитивных от числа прививок методом ранговой корреляции [16, 17.] Для определения различий в уровне иммунитета в ряде группах привитых, использован порядковый критерий, в частности критерий знаков с достоверностью $P = 95\%$ [18].

Результаты и обсуждение

Состояние поствакцинального иммунитета сельского и городского населения Курганской области

Изучено состояние гуморального иммунитета к КЭ у привитого от 3 до 10 раз населения 10 районов.

Как видно из таблицы 1 в исследованных районах Курганской области имеются различия в числе иммунных лиц среди вакцинированных против КЭ. Количество иммунных лиц среди привитых колебалось от 69,6 до 94,6%. Максимальное число иммунных лиц приходится на группу северо-западных районов (Шатровский, Белозерский, Катайский, Далматовский, Каргопольский). Особенностью этих районов является более напряженная эпидемиологическая ситуация: уровень заболеваемости до 156 на 100 тыс. населения, что превышает среднемноголетний уровень заболеваемости в данной области. На этой территории высокий уровень иммунной прослойки (15–20%). На территории северо-западных районов из клещей *I. persulcatus* выделены многочисленные штаммы ВКЭ: 23 штамма в 1983–1990 гг., 2007 г. – 9 штаммов и 46 изолятов РНК ВКЭ. В 2010 г. из мозга умершей больной (жительница Каргопольского района), многократно вакцинированной против КЭ, был изолирован ВКЭ. Все штаммы и изоляты РНК отнесены к сибирскому подтипу ВКЭ, как к азиатскому топоварианту, так и европейской разновидности сибирского подтипа, в частности, штамм Курган 269, выделенный из *I. persulcatus* и штамм Курган -118-2010, выделенный из мозга умершей больной.

К группе районов, где высок процент иммунных лиц среди привитых (86,7%), относится также Мокроусовский район.

Среди вакцинированного населения, проживающего на территории с более низким уровнем заболеваемости или со спорадической заболеваемостью (Лебяжье-вский, Шумихинский и Софакулевский районы), число иммунных лиц среди привитых составляло 69,6%. В Варгашинском районе 77,2% вакцинированных лиц имели специфические антитела к ВКЭ. Иммунная прослойка

среди невакцинированного населения находилась в пределах 3–8%.

Напряженность гуморального иммунитета к ВКЭ варьировала по титрам IgG в ИФА от 1:100–200 до $\geq 1:800$. Обращает на себя внимание факт значительного числа лиц с невысоким уровнем иммунитета (1:100–200): в Катайском районе – 44,1% и в районах с меньшей напряженностью эпидемического процесса КЭ (Сафакулевский, Шумихинский, Лебяжье-вский) – 52%.

Как известно, антитела в титре 1:100 выявляются либо на ранних этапах вакцинации у исходно серонегативных лиц, либо как анамнестические антитела в отдаленные сроки (11–19 лет) после ревакцинации [19, 20]. Представленные результаты вероятнее всего отражают поствакцинальный иммунитет в отдаленные сроки.

По данным ИФА, специфические IgG в титре 1:400 регистрировались у 18,6 – 28,8% населения. Максимальное число высокоиммунных лиц (IgG от 1:800 до 3200) отмечалось, в северо-западных районах – 42,1–59,3%, минимальное – в Софакулевском, Шумихинском, Лебяжье-вском районах (27,2%). Среди высоко иммунных сывороток ($\geq 1:800$), с одинаковой частотой встречались сыворотки с титрами IgG 1:800 и 1:1600 (38 и 36,6%), вдвое реже с титром 1:3200 (18,3%). Исключительно редки были сыворотки с титром 1:6400 – 5 образцов (7%), взятых у вакцинированных лиц Далматовского, Каргопольского, Шатровского районов.

Обследование вакцинированного населения г. Курган выявило ряд особенностей. Население города имеет преимущественно ограниченное количество прививок: от трех до пяти с отсутствием одной–двух отдаленных ревакцинаций. Вакцинация населения начиналась в 2004–2010 гг., преимущественно препаратом «ЭнцеВир»,

Таблица 1.
Состояние поствакцинального иммунитета к ВКЭ у городского и сельского населения Курганской области

Районы	Число сывороток	Кратность прививок	Позитивные сыворотки (абс.)	Позитивные сыворотки (%)	Титр IgG (%) среди позитивных сывороток		
					1:100 – 200	1:400	1:800 и выше
г. Курган	185	3 – 5	165	89,1	40,0	27,2	32,7
Шатровский Белозерский	79	3 – 10	76	94,6	31,5	25	42,1
Катайский	130	3 – 10	120	92,3	44,1	26,6	29,1
Каргапольский р-н. Далматовский	107	3 – 10	86	80,3	22,1	18,6	59,3
Сафакулевский Шумихинский Лебяжье-вский	89	3 – 10	62	69,6	52	28,8	27,2
Мокроусовский	53	3 – 7	47	86,7			
Всего	643	3 – 10	556	86,4			

лицам в возрасте 30 и 40 лет. Имелись различия в напряженности специфического иммунитета к ВКЭ у лиц, получивших основной курс прививок, и у лиц, имевших дополнительно две ревакцинации (табл. 2). Преобладание антител в низком титре 1:100–200 у трехкратно привитых отражает снижение иммунитета в течение трех лет и указывает на необходимость ревакцинации.

Высокий уровень заболеваемости КЭ регистрируется среди невакцинированного населения – 49,6% всей популяции (2012 г.). Изучение состояния иммунитета у привитого населения показало, что число иммунных лиц варьирует от 69,9 – 94,6% при титрах IgG от 1:100 до 1:3200.

Уровень гуморального иммунитета при разной кратности ревакцинаций

За 30-летний период (с 1983 г.) для активной иммунизации населения Курганской области использовались вакцины II (производства НПО «Вирион») и III (производства ИПВЭ им. М. П. Чумакова и «ЭнцеВир») поколения. Вакцины II поколения: вакцина КЭ (вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сорбированная жидкая (неконцентрированная) на основе штамма № 205, в дозировке 1,0 мл). Вакцины III: вакцины клещевого энцефалита, очищенные концентрированные инактивированные сорбированные, в дозировке 0,5 мл. С 2004 г., в Курганской области для профилактики КВЭ применялась вакцина

«ЭнцеВир», г. Томск, а с 2007 г. вакциной производства ФГУП «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАН. Анализ прививочных сертификатов выявил нарушения официальных схем вакцинации: укорочение интервала между ревакцинациями до 1–2 лет, вместо 3-х лет предусмотренных инструкциями, а также отсутствие отдаленных ревакцинаций. Указанные нарушения наблюдались в основном при смене вакцинных препаратов, а также из-за сложной схемы прививок, предполагающей несколько ревакцинаций, и по социально-бытовым причинам.

В таблице 3 показана устойчивость и напряженность поствакцинального иммунитета у лиц, привитых от 3 до 10 раз при интервале ревакцинаций 3 года. Учитывалось общее число прививок, в том числе ревакцинации, а также число пропущенных отдаленных ревакцинаций. После основного курса состоящего из 2-х прививок, 3-я прививка принималась за первую ревакцинацию [1]. Вторая и последующая ревакцинации относили к отдаленной ревакцинации. В том случае, если ревакцинации не проводились в течение: 5 лет, считали, что отсутствовала первая ревакцинация, 6–8 лет – 2 ревакцинации, 9–11 лет – 3 отдаленные ревакцинации.

В таблице 3 показана устойчивость и напряженность иммунитета в зависимости от общего числа прививок, включая ревакцинации. Устойчивость (сохранность) иммунитета оценивали по числу (проценту) серонегативных лиц, напряженности иммунитета, по соотношению титров IgG от минимальных

Таблица 2.

Состояние поствакцинального иммунитета у жителей г. Курган в зависимости от числа прививок

Город	Число сывороток	Кратность прививок	позитивные сыворотки (абс.)	позитивные сыворотки (%)	Титр IgG (%) среди позитивных сывороток		
					1:100 – 200	1:400	1:800 и выше
Курган	129	3	113	87,5	44,2	28,3	27,4
	56	5	52	92,8	30,7	25	44,2

Таблица 3.

Устойчивость и напряженность поствакцинального иммунитета у лиц, привитых от 3 до 10 раз

Группы	Число сывороток	Число прививок		Пропущено RV	Титры IgG			
		Всего	RV		0	100–200	400	≥800
1.	87	3	1	1	17 (19,5 ± 4,25%)	36 (41,4 ± 5,3%)	21 (24,1 ± 4,6%)	13 (14,9 ± 3,8%)
2.	66	3	1	2–3	18 (27,2 ± 5,5%)	20 (30,3 ± 5,66%)	12 (18,2 ± 4,75%)	16 (24,3 ± 5,3%)
3.	47	4–5	2–3	1	8 (17,0 ± 5,48)	11 (23,4 ± 6,2%)	20 (42,6 ± 7,2%)	8 (17,0 ± 5,48%)
4.	42	4–5	2–3	2–3	10 (23,8 ± 6,57%)	10 (23,8 ± 6,57%)	14 (33,3 ± 7,27%)	8 (19,1 ± 6,1%)
5.	83	6–10	4–8	1	4 (4,8 ± 2,3%)	36 (43,3 ± 5,4%)	28 (33,7 ± 5,2%)	15 (18,1 ± 4,2%)
6.	58	6–10	4–8	2–3	6 (10,3 ± 4%)	15 (25,9 ± 5,75%)	20 (34,5 ± 6,2%)	17 (29,3 ± 6%)
Всего	383	–	–	–	–			

(1:100–200) до высоких (1:800 и выше) значений. Как видно из таблицы 3, среди лиц привитых трехкратно после одной пропущенной отдаленной ревакцинации, число серонегативных лиц составляет $19,5 \pm 4,25\%$, после пропущенных двух, трех ревакцинаций $27,2 \pm 5,5\%$. У многократно привитых (6–10 прививок, включая 4–8 отдаленных ревакцинаций) лишь $4,8 \pm 2,3\%$ были серонегативны после одной пропущенной ревакцинации, $10,3 \pm 4\%$ у лиц, пропустивших 2–3 ревакцинации. По доле серонегативных лиц группа привитых 6–10 раз отличается от остальных групп ($P = 95\%$). Как при трехкратной вакцинации, так и при многократной с увеличением числа пропущенных ревакцинаций возрастает доля серонегативных сывороток.

У лиц сохранивших специфический иммунитет уровень IgG варьировал от 1:100 до $\geq 1:800$ (до 1:3200). Обращает на себя внимание значительный процент вакцинированных с низким IgG (1:100) – 41–43%. При сравнении уровня иммунитета в обследованных группах учитывалось значение среднего геометрического титров (СГТ) IgG. Различия по уровню иммунитета по величине СГТ между группами с разным числом ревакцинаций статистически достоверны ($P = 80\%$ и по критерию Пирсона). Напряженность иммунитета выше при 4–5-кратной вакцинации, чем при трехкратной ($P = 95\%$, по критерию Манна–Уитни). Статистически значимых различий по показателю СГТ IgG между группами 4–5-кратно привитых и 6–10-кратно привитых не выявлено.

Высокий процент лиц с титром IgG 1:100 у трехкратно привитых может быть объяснен недостаточной устойчивостью иммунитета при ограниченном числе прививок. Причины столь

же высокого процента лиц, имеющих антитела IgG 1:100 среди многократно привитых не ясны.

Известно, что избыточная иммунизация может вызывать снижение титра вплоть до нулевых значений [22]. Нам удалось проверить данный эффект на группе лиц, с максимальным, документально подтвержденным числом прививок 11–13, в том числе 9–11 отдаленных ревакцинаций (табл. 4). Все лица относились к иммунологически активному возрасту, сыворотки были взяты через 4–5 лет после последней прививки, т. е. была пропущена первая отдаленная ревакцинация. Из 11 обследованных лиц только один привитой был серонегативным, у двоих IgG были в титре 1:100, а у восьми – 1:400 до 1:6400. Таким образом, среди обследованных лиц с 11–13-кратной вакцинацией не выявило негативного эффекта. Устойчивость иммунитета установлена с достоверностью $P = 95\%$. При малой выборке ($n = 11$) среди лиц вакцинированных 11–13 раз только один был серонегативный [18], не были выявлены лица, привитые более, чем 13 раз, хотя у постоянно проживающих на эндемичных территориях число прививок может достигать до 20 и более. Вопрос о предельно допустимом числе ревакцинаций требует дальнейшего изучения и увеличения числа наблюдений.

Среди обследованного населения эндемичной территории выявлены 65 человек с удлинением до 5 лет интервалом между ревакцинациями. Изучена напряженность иммунитета в пятилетний интервал между ревакцинациями. Если удлиненный интервал приходился между RV1 – RV2, то СГТ IgG был 1:220, если между RV2 – RV3 – 1:570, между RV3 – RV4 – 1:481. Полученные результаты показывают, что при удлинении интервала между ревакцинациями до 5 лет у всех привитых

Таблица 4.
Состояние иммунитета к ВКЭ при 11-13-кратной вакцинации

Шифр сыворотки	Возраст привитого*	Число прививок		Годы после последней ревакцинации	Титр IgG
		Всего	RV		
Д-1	10	11	9	4	1:1600
Д-5	12	11	9	5	1:800
Д-25	32	11	9	4	1:6400
Д-29	18	11	9	5	1:800
Д-54	24	11	9	5	1:800
Ш-11	25	11	9	5	негативн
Д-73	22	12	10	4	1:1600
Ш-43	26	12	10	4	1:3200
Б-27	19	12	10	4	1:100
Д-86	27	13	11	4	1:1600
Б-32	6	13	11	4	1:100

сохраняется специфический иммунитет. СГТ титр IgG был более высоким тогда, когда удлинённый интервал был после RV2 – RV3. Таким образом, целесообразно вводить удлинённый интервал после RV2, что соответствует рекомендациям австрийских авторов [23].

Длительность поствакцинального иммунитета

Для уточнения длительности прививочного иммунитета были дополнительно обследованы 19 человек, имевших перерыв между последней ревакцинацией и взятием крови от 10 до 19 и 36 лет, то есть не получивших от 3 до 12 отдалённых ревакцинаций. Два человека, имевшие 3 и 4 прививки (одна и две ревакцинации), через 11 и 15 лет полностью утратили специфические иммуноглобулины. Иммунитет сохранился у 17 из 19 обследованных лиц (89,4%). У привитых 5 раз IgG были в титре 1:100–1:200 через 11 и 15 лет. У получивших 6–7 прививок IgG в титре 1:100 выявлены через 10, 11, 12, 15, 17 и 19 лет. В одном случае обследование проведено через 36 лет после 8-кратной вакцинации (отсутствовали 12 отдалённых RV), антитела IgG выявлены в титре 1:100. Обнаружение специфических антител в столь отдалённые сроки может быть показателем В-клеточной иммунологической памяти, что совпадает с данными литературы. У лиц привитых вакцинами II-ого поколения антитела могут сохраняться в течение 34 лет, при этом преобладают антитела в титре 1:100 [24].

У жителей эндемичной по КЭ территории не редки контакты с клещами, инфицированными ВКЭ, что может влиять на состояние вакцинального иммунитета. Для подтверждения возможного контакта с возбудителем, проведено обследование населения Курганской области с целью выявления IgG, IgM, антигена ВКЭ. Из 220 образцов сывороток крови в 7 (3,1%) выявлены антитела IgM, в 4 (1,8%) выявлен антиген ВКЭ. Сыворотки положительные на антиген ВКЭ содержали IgM в титре 1:200–1:3200, при этом титр IgG от 1:800 до 1:3200. Отсутствие заболеваний среди указанной группы лиц, свидетельствует об их защите от КЭ при уровне вакцинального иммунитета 1:800 – 1:3200.

Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа ВКЭ

Определение защитного титра антител важно для решения тактики вакцинации и понимания причин заболеваемости КЭ среди вакцинированного населения. Особое значение имеет оценка титра IgG 1:100, встречающегося у 52% вакцинированных лиц в отдельных районах эндемичной территории (табл. 1) и частота выявления титра такого уровня нарастает на фоне отсутствия отдалённых ревакцинаций (табл. 3). Титр IgG 1:100 оценивается по разному: как нижний порог серопозитивности в ИФА, как защитный титр, как нижний порог серопозитивности

в ИФА, как показатель иммунологической памяти [4–6]. Нет четких данных о степени защиты от ВКЭ при титрах IgG 1:400 и выше. Не изучена степень защиты вакцинированного населения от сибирского подтипа ВКЭ, доминирующего на территории РФ.

Нами изучена нейтрализующая активность сывороток привитых с титрами IgG от 1:100 до 1:6400 в РН с современным штаммом сибирского подтипа ВКЭ (Челябинск – Абд-2012 г.) (табл. 5).

Сыворотки с титром 1:100 не обладали значимой нейтрализующей активностью в отношении штамма сибирского подтипа, так как нейтрализовали вирус только в дозе 1,0–1,5 ЛД₅₀. При титре 1:200 была нейтрализация с показателем LgИН 1,7 – 1,9, при титре 1:400 – LgИН 2,0–2,5. Сыворотка с титром 1:1600 нейтрализовала вирус LgИН 3,0, с титром 1:6400 – LgИН 4,0. При использовании в РН различных современных штаммов сибирского подтипа показатели LgИН различались на 0,5–0,7 с максимальной величиной 4,8 LgИН.

Защитный титр антител может быть оценен в реальной ситуации в зависимости от титра вируса в клещах. Концентрация ВКЭ в индивидуальных имаго *I. persulcatus* колеблется в течение одного и в разные сезоны в пределах 10²–10⁷ ЛД₅₀ (БОЕ/мл) и более. На географически отдалённых эндемичных территориях преобладают клещи с относительно невысокой концентрацией вируса 10²–10^{4,9} БОЕ. В Хабаровском крае в разные сезоны доля клещей с такой концентрацией вируса находилась в пределах 87–90% от общего числа инфицированных особей, в Удмуртии 56–71%. Доля клещей с высокой дозой ВКЭ (10⁵–10^{6,9}) в Хабаровском крае наблюдалась в 8–12% особей, в Удмуртии – в 8–32%. В Курганской области наиболее часто методом ИФА выявлялся антиген ВКЭ соответствующий дозе вируса 10³–10⁴ БОЕ/мл. В теле самцов *I. persulcatus*, собранных в природе, концентрация ВКЭ может достигать 10⁹–10¹⁰ БОЕ/мл.

Мы определили степень защиты вакцинированного населения Курганской области от различных доз ВКЭ сибирского подтипа (штамм Айна), и дальневосточного подтипа (штамм Софьин). Были учтены представленные выше результаты РН.

В РН со штаммом Айна сибирского подтипа ВКЭ изучено 120 сывороток взятых у привитых 5–8 раз вакцинами КЭ II–III поколения. По нейтрализующей активности сывороток (LgИН), оценивали степень защищённости населения от доз вируса, присутствующих в индивидуальных клещах. Из 120 сывороток вакцинированных лиц 23 (19,1%), защищали от крайне низких доз вируса 10^{1,0}–10^{3,5} ЛД₅₀. Эти дозы не являются эпидемиологически значимыми. Наибольшее число вакцинированных лиц (57%) были защищены от доз вируса 10²–10^{3,9} ЛД₅₀, т. е. от концентраций вируса, наиболее часто встречающихся в клещах (см. табл. 5). От более высоких концентраций вируса (10⁴–10⁵ ЛД₅₀) были защищены всего 8,3% вакцинированных.

Таблица 5.
Степень защищенности вакцинированного населения от различных доз ВКЭ сибирского подтипа

Доза вируса ЛгЛД ₅₀	Число сывороток (абс.)	Число сывороток (%)	Оценка защищенности от доз вируса
1,0–1,5	23	19,1	Крайне низкая степень защиты, минимальные дозы вируса
1,6–1,9	18	15	Минимальная степень защиты, невысокие дозы вируса
2,0–2,9	42	35	Средняя степень защиты, субэпидемиологические дозы
3,0–3,9	27	22	Защита от эпидемиологически значимых доз
4,0–4,6	6	5	Защита от эпидемиологически значимых доз
5,0	4	3,3	Высокая доза
6,0–9,0	0	0	Сверх высокие дозы, защита отсутствует
Итого	120		

Не выявлены сыворотки способные нейтрализовать высокие и сверхвысокие дозы вируса (10^6 – 10^9 ЛД₅₀). Полученные результаты определяют в качестве защитного от ВКЭ сибирского подтипа уровень IgG от 1:400 до 1:6400. Однако необходимо указать на редкость выявления IgG в титрах 1:6400, как и редкость защиты от вируса в дозе 10^5 БОЭ/мл.

Таким же способом была оценена степень защищенности вакцинированного населения от различных доз ВКЭ дальневосточного подтипа. В РН со штаммом Софьин исследованы 205 образцов. Из 205 сывороток, 35 обладали крайне низкой нейтрализующей активностью и не защищали от эпидемиологически значимых доз вируса. 24 сыворотки (11,7%) защищали только от минимальной дозы вируса $10^{1,6}$ – $10^{1,9}$ ЛД₅₀. От дозы вируса 10^2 – $10^{2,9}$ ЛД₅₀ были защищены 32% обследованных лиц (66 сывороток), а от дозы вируса 10^3 – $10^{3,9}$ ЛД₅₀ – 26,3% (54 сывороток). 26 сывороток (12,6%), защищали от высоких доз вируса 10^4 – $10^{6,0}$ ЛД₅₀.

Результаты исследования показывают, что 58% обследованного населения защищено от наиболее распространенных в природе доз ВКЭ в клещах, что совпадает с уровнем защищенности от ВКЭ сибирского подтипа (57%). Более высокая степень защиты от дальневосточного подтипа ВКЭ проявилась в большем количестве сывороток реагирующих с высокими дозами вируса ВКЭ (4,0–4,6 ЛгИН), и способности защищать от вируса в дозе 10^5 ЛД₅₀, тогда как защита от сибирского подтипа ограничивалась нейтрализацией дозы 10^5 ЛД₅₀.

От эпидемиологически значимых доз (10^2 – 10^5) ВКЭ сибирского подтипа защищено 65% вакцинированного населения, от доз 10^2 – 10^6 ВКЭ дальневосточного подтипа – 70%.

В исследовании с использованием РН оценивалось значение различных титров IgG в ИФА. При титре 1:100 не наблюдается нейтрализация

эпидемиологически значимых доз ВКЭ. Титр 1:400 оценивается как защитный титр против ВКЭ сибирского подтипа в его дозах 10^2 – $10^{2,5}$. Титры IgG 1:800–1:3200 являются защитными от сибирского подтипа ВКЭ в дозах 10^3 – $10^{4,5}$. Титр IgG 1:6400 способен защищать от дозы 10^5 ВКЭ сибирского подтипа.

Таким образом, можно сделать следующие заключения по тактике вакцинации населения, проживающего на высокоэндемичной территории по КЭ:

1. При титре IgG 1:100 необходима ревакцинация до начала сезона активности клещей.
2. При титре IgG 1:400 показана ревакцинация в пределах интервала предусмотренного инструкциями по применению препаратов.
3. При титрах IgG 1:800 – 3200–1:6400, возможна отсроченная ревакцинация под контролем состояния гуморального иммунитета к ВКЭ.

Полученные результаты могут быть использованы для индивидуальной схемы вакцинации.

Выводы

1. В районах, различающихся по напряженности эпидемиологической ситуации, иммунная прослойка среди вакцинированного населения составляет 69,9–94,6%, при уровне иммунитета по показателю титра IgG в ИФА от 1:100 до 1:3200 (максимум). В обследованных районах Курской области доля вакцинированных с минимальным титром IgG 1:100 варьирует от 22,1 до 52%.
2. Длительность и напряженность поствакцинального иммунитета зависит от числа прививок и числа пропущенных отдаленных ревакцинаций. При отсутствии трех отдаленных ревакцинаций на протяжении 9 лет устойчивость и напряженность иммунитета выше

- у лиц, получивших 6–10 прививок сравнительно с группой лиц привитых 3-кратно ($P = 95\%$ по СГТ IgG).
3. Поствакцинальный иммунитет к ВКЭ сохраняется в течение 15, 19, 36 лет при отсутствии 5, 6 и 12 ревакцинаций, однако титр IgG не превышает 1:100.
 4. У серопозитивных вакцинированных лиц с частотой 3,1% выявляются IgM, 1,8% антиген к ВКЭ, что свидетельствует об инфицировании ВКЭ в следствие учтенного или не учтенного контакта с зараженным клещом. Отсутствие заболеваний, у данной категории вакцинированных указывает на защитный эффект поствакцинального иммунитета при титрах IgG 1:800–1:3200.
 5. Впервые изучена нейтрализующая активность сывороток привитых в отношении сибирского подтипа ВКЭ с использованием в РН современных штаммов вируса и оценкой результатов в LgIH. Определена степень защиты вакцинированного населения от различных доз ВКЭ, присутствующих в клещах. 65% населения защищено от доз 10^2 – 10^5 ВКЭ сибирского подтипа. Не выявлены сыворотки вакцинированных, способные нейтрализовать высокие дозы ВКЭ сибирского подтипа, присутствующие в клещах (10^6 – 10^9).
 6. Рекомендации по тактике ревакцинации основаны на определении состояния специфического иммунитета. Независимо от числа прививок при титре IgG 1:100 для лиц проживающих на эндемичных территориях показана обязательная ревакцинация перед началом эпидемического сезона. При титре IgG 1:400 рекомендуется ревакцинация в пределах интервала предусмотренного инструкцией. При титре IgG 1:800–1:3200 – 1:6400 ближайшая отдаленная ревакцинация, а также последующие могут быть отсрочены под контролем уровня иммунитета.

Литература

1. Романенко В. В., Анкудинова А. В., Киячина А. С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2010; 21:125–132.
2. Есюнина М. С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Екатеринбург; 2015.
3. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Вакцины против клещевого энцефалита: документы по позиции ВОЗ. 2011; 86: С. 241 – 256. 5. 4. Есюнина М.С., Романенко В.В., Киячина А.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинации. Ж. Медицинская вирусология. 2015; 29 (2): 132.
5. Лучинина С. В., Степанова О. Н., Погодина В. В., Стенько Е. А., Чиркова Г. Г., Герасимов С. Г. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 2 (75): 32–37.
6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого энцефалита». Доступно на: Consultant.ru.
7. Леонова Г. Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем. Бюллетень СО РАМН. 2011;31(4). 79–85.
8. Лучинина С.В. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Челябинск; 2015.
9. Лучинина С. В., Семенова А. И., Степанова О. Н., Погодина В. В., Герасимов С.Г., Щербинина М.С. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 1 (86): 66–76.
10. Щербинина М. С., Скрынник С. М., Широкова Н. А., Бочкова Н. Г., Колясникова Н. М., Герасимов С. Г. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Курганской области (1983–2016 гг.). Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-ти летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». Москва. Медицинская вирусология. 2017; 31 (1): 55.
11. Погодина В. В., Щербинина М. С., Левина Л. С., Бочкова Н. Г. Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита у вакцинированного населения. Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-ти летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». Москва. Медицинская вирусология. 2017; 31 (1): 39.
12. Щербинина М. С., Скрынник С. М., Широкова Н. А., Герасимов С. Г., Погодина В. В. Поствакцинальный иммунитет к вирусу клещевого энцефалита у населения эндемичных территорий, значение числа ревакцинаций. Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-ти летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». Москва. Медицинская вирусология. 2017; 31 (1): 56.
13. Колясникова Н. М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008..
14. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации на 2012 год. Доступно на: 77.gospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec.
15. Погодина В. В., Левина Л. С., Скрынник С. М., Травина Н. С., Карань Л. С., Колясникова Н. М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (2): 33 – 37.
16. Закс Л. Статистическое оценивание. Москва: Статистика. 1976: 598.
17. Лисенков А. Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. Москва. Медицина; 1979.
18. Ашмарин И. П., Воробьев А. А.. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Медгиз. Ленинград; 1962.
19. Киячина А. С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения. Автореф. дисс. к.м.н., Москва; 2008.
20. Щербинина, М.С. Герасимов С.Г., Погодина В.В.. Персистенция антител к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) у вакцинированного населения эндемичной территории. Материалы конференции, посвященной 60-летию юбилею основания Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова. Медицинская вирусология. 2015; 29 (2): 92.
21. Медуницин Н. В. Коррекция развития иммунитета при вакцинации. Биопрепараты. 2010; 1 (37):18–24.
22. Медуницин Н. В., Миронов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцин. 2012; 51: 43–51.
23. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссл А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2008; 53 (2):19–27.
24. Щучинова Л. Д., Щучинов Л. В., Злобин В. И. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 2 (87): 72–75.

References

1. Romanenko V. V., Ankudinova A. V., Kilyachina A. S. Efficiency of the TBE vaccination program in Sverdlovsk region. Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki. [Journal of Ural Medical Academic]. 2010; 21: 125–132 (in Russian).
2. Esunina M. S. Modern tendention of TBE morbidity and different tactics of immunization. Doctorat of med. sci. Ekaterinburg; 2015 (in Russian).

3. Epidemiological Bulletin WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: documents in the WHO position. 2011; 86: 241–256 (in Russian).
4. Luchinina S. V., Stepanova O. N., Pogodina V. V., Sten'ko E. A., Chirkova G. G., Gerasimov S. G. et al. Modern epidemiologic situation of Tick-borne encephalitis in Chelyabinsk Region of Russia. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014; 2 (75): 32 – 37 (in Russian).
5. Esunina M. S., Romanenko V. V., Kilachina A. S. Duration of post-vaccination immunity against tick-borne encephalitis following booster doses. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2015; 29 (2): 132 (in Russian).
6. Sanitary and epidemiologic rules and regulations SP3.1.3.2352-08 «Tick-borne encephalitis prevention». Available at: Consultant.ru (in Russian).
7. Leonova G. N. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in the past, present and future. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2011; 31 (4): 79–85 (in Russian).
8. Luchinina S. V. Features of immunity to tick-borne encephalitis virus population in the natural focus in the southern Urals. Doctorat of med. sci. Chelyabinsk; 2015. (in Russian).
9. Luchinina S. V., Semenov A. I., Stepanova O. N., Pogodina V. V., Gerasimov S. G., Shcherbinina M. S. et al. Vaccinal prevention of Tick-Borne Encephalitis in chelyabinsk Region: Dynamics of Vaccination, population Immunity, Analysis of TBE cases in Vaccinated persons. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 15 (86): 66–76 (in Russian).
10. Shcherbinina M. S., Skrynnik S. M., Shirokova N. A., Bochkova N. G., Kolyasnikova N. M., Gerasimov S. G. et al. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the Kurgan region (1983–2016). Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 80th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis virus. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2017; 31 (1): 55 (in Russian).
11. Pogodina V. V., Shcherbinina M. S., Bochkova N. G., Levina L. S. Study of the protective titer of antibodies against the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus in the vaccinated population. Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 80th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis virus. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2017; 31 (1): 39 (in Russian).
12. Shcherbinina M. S., Skrynnik S. M., Shirokova N. A., Bochkova N. G., Kolyasnikova N. M., Gerasimov S. G. et al. Post-vaccination immunity to tick-borne encephalitis virus among the population of endemic areas, the number of revaccinate. Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 80th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis virus. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2017; 31 (1): 56 (in Russian).
13. Kolyasnikova N. M. Monitoring of TBE virus populations in Ural, West Siberian and Nord-Western regions of Russia (Virologic and molecular-biologic investigation): Doctorat of med. sci. Moscow; 2008 (in Russian).
14. The epidemiological situation and the prognosis of the incidence of tick-borne virus encephalitis in the Russian Federation in 2012. Available at: 77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec (in Russian).
15. Pogodina V. V., Levina L. S., Skrynnik S. M., Travin N. S., Karan L. S., Kolyasnikova N. M. et al. Tick-borne Encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Voprosi virusologii*. [Problems of Virology]. 2013; 58 (2): 33–37 (in Russian).
16. Zacs L. Statistical estimation. Moscow: Statistics; 1976: 598 (in Russian).
17. Lisenkov A. N. Mathematical methods of multi-factor planning of biomedical experiments. Moscow: Medicine; 1979 (in Russian).
18. Ashmarin I. P., Vorob'ev A. A. Statistical methods in microbiological research. Medgiz. Leningrad; 1962 (in Russian).
19. Kilachina A. S. Study of the effectiveness of mass vaccination of the population against tick-borne encephalitis vaccines of III generation. Abstract. Doctorat of med. sci. Moscow; 2008 (in Russian).
20. Shcherbinina M. S., Gerasimov S. G., Pogodina V. V. Persistens of antibodies to tick-borne encephalitis virus (TBE) in vaccinated population in endemic areas. Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 60th anniversary of the establishment of the Institute of poliomyelitis and viral encephalitis named after M. P. Chumakov. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2015; 29 (2): 92 (in Russian).
21. Medunitsin N. V., Correction to the development of immunity after vaccination. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*. [BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment]. 2010; 1 (37): 18–24 (in Russian).
22. Medunitsyn N. V., Mironov A. N. Vaccines. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety. *Voprosi virusologii*. [Problems of Virology]. 2012; 51: 43–51 (in Russian).
23. Heinz F., Holtzmann H., Essl A., Kundt M. J. Analysis of the efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. *Voprosi virusologii*. [Problems of Virology]. 2008; 53 (2): 19–27 (in Russian).
24. Shchuchinova L. D., Shchuchinov L. V., Zlobin V. I. The Analysis of the factors determining effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 2 (87): 72–75 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О региональном совещании по кори и краснухе

В Махачкале прошло двухдневное региональное совещание по вопросам мониторинга кори и краснухи в странах СНГ, совершенствования эпидемиологического надзора за корью и краснухой в Российской Федерации в период верификации их элиминации. Мероприятие прошло в рамках реализации программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016–2020 гг.) и в соответствии с приказом Роспотребнадзора № 865 от 14.02.2018 г. «О проведении региональных совещаний с участием специалистов стран СНГ».

В работе совещания приняли участие: 174 представителя из 45 регионов Российской Федерации, а также республик СНГ, заместитель начальника управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора А. А. Мельникова, руководитель Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой ФБУН «МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского» Н. Т. Тихонова и ведущий научный сотрудник О. В. Цвиркун, представитель Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения С. Э. Дешевой, руководители и специалисты 4 региональных центров по надзору за корью и краснухой (Московский, Санкт-Петербургский, Ростовский, Нижегородский), специалисты

Управлений Роспотребнадзора, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» из 45 субъектов Российской Федерации, прикрепленных к региональным центрам по надзору за корью и краснухой, здравоохранения, представители Управления Роспотребнадзора по Республике Дагестан, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Республике Дагестан».

На совещании были рассмотрены: современная эпидемиологическая ситуация по кори и краснухе в мире, странах европейского и азиатского регионов, ее влияние на эпидемиологическую ситуацию в Российской Федерации; Глобальная и Европейская стратегии элиминации кори и краснухи на современном этапе; результаты мониторинга кори и краснухи в странах СНГ; актуальные вопросы поддержания процесса элиминации кори и краснухи в Российской Федерации.

Руководителями региональных центров, а также участниками совещания Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации были представлены отчеты о реализации программы элиминации кори и краснухи, а также результаты эпидемиологического надзора за этими инфекциями в регионах.

Источник <http://www.rospotrebnadzor.ru/>

Современные подходы к способам создания фаговой основы лечебно-профилактического препарата бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa*

О. А. Польша¹ (polygatschoa@yandex.ru), Н. Н. Ворошилова¹ (reza08@mail.ru),
Н. В. Тикунова² (tikunova@niboch.nsc.ru), В. В. Морозова² (morozova@niboch.nsc.ru),
А. Ю. Тикунов² (arttik1986@gmail.com), В. Н. Крылов¹ (krylov.mech.inst@mail.ru),
А. А. Юнусова² (pretty_lie@mail.ru), А. Н. Дабижева³ (al77@inbox.ru)
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10004

¹ Филиал ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Уфа «Иммунопрепарат»,

³ ФГУП НПО «Микроген», Москва

² ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины»
Сибирского Отделения РАН, г. Новосибирск

Резюме

Лечебно-профилактические препараты бактериофагов применяются в качестве эффективного современного средства анти-микробной терапии синегнойной инфекции. Бактериофаги, входящие в состав препаратов должны быть изучены на предмет подтверждения их литических и генетических свойств, что обеспечивает безопасность и эффективность применения препаратов. В нашем исследовании для конструирования фаговой основы препарата были изучены биологические и морфологические свойства, определен спектр антибактериальной активности бактериофагов, выделенных в различных регионах России. Важнейшим этапом работы явилось проведение исследований по обеспечению генетической безопасности препаратов бактериофагов. В результате составлена композиция из 6 штаммов литических бактериофагов *P. aeruginosa* (PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 6, 7), относящихся по морфологии вирионов к семействам – Podoviridae и Myoviridae, порядка Caudovirales, к литическим генетическим группам phiKMV-likevirus, N4-likevirus, PB1-likevirus. Композиция обладает максимально широким спектром антибактериальной активности (90,7%) в отношении 818 эпидемиологически значимых госпитальных и клинических штаммов бактерий *P. aeruginosa*, а также достаточно универсальна для различных удаленных территорий России и стран СНГ.

Ключевые слова: бактерии *P. aeruginosa*, бактериофаги *P. aeruginosa*, препарат бактериофагов, антибактериальная активность

Modern Approaches to the Methods of Creating of Phage Basis for Treatment-Prophylactic a Drug of Bacteriophages *Pseudomonas aeruginosa*

O. A. Polygach¹ (polygatschoa@yandex.ru), N. N. Voroshilov¹ (reza08@mail.ru), N. V. Tikunova² (tikunova@niboch.nsc.ru),
V. V. Morozova² (morozova@niboch.nsc.ru), A. Y. Tikunov² (arttik1986@gmail.com), B. N. Krylov¹ (krylov.mech.inst@mail.ru),
A. A. Yunusova² (pretty_lie@mail.ru), A. N. Dabizheva³ (al77@inbox.ru)

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10004

^{1,3} The Federal State Unitary Enterprise «Scientific and Production Association for Immunological Preparations «Microgen» of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Abstract

Therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages are considered as an effective modern means of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection. Bacteriophages that are part of the drugs must be certified for confirmation of their lytic and genetic properties, which ensures the safety and effectiveness of the use of drugs. In our study, biological and morphological properties were studied for drug design, the spectrum of antibacterial activity of bacteriophages isolated in various regions of Russia was determined. The most important stage of the work was research on ensuring genetic safety of bacteriophage preparations. As a result, a composition of 6 strains of lytic bacteriophages of *P. aeruginosa* (PaUfa №№ 1, 2, 3, 4, 6, 7) composed of the morphology of the virions to the families Podoviridae and Myoviridae, the order of Caudovirales, phylogenetic genetic groups phiKMV-likevirus, N4-likevirus, PB1-likevirus. The composition has a wide spectrum of antibacterial activity (90.7%) with respect to 818 collisional, epidemiologically significant hospital and clinical strains of *P. aeruginosa* bacteria, and also quite versatile for various remote territories of Russia and CIS countries.

Key words: bacteria *P. aeruginosa*, bacteriophages *P. aeruginosa*, the bacteriophage preparation, antibacterial activity

Введение

Бактерии *Pseudomonas aeruginosa* обладают способностью поражать все органы и ткани макроорганизма, вызывают до 20% всех

внутрибольничных инфекций, считаются одними из основных возбудителей нозокомиальных пневмоний, приводят к тяжелейшим осложнениям при легочной форме муковисцидоза (61%)

и раневых инфекциях (10%), к нагноению ожоговых ран (10–30%) [1, 2]. Синегнойные бактерии характеризуются высокой смертностью (от 18 до 61%), поскольку бактерии *P. aeruginosa* обладают высокой резистентностью к большинству антибиотиков, в частности, пенициллинового (100%), тетрациклинового рядов, к аминогликозидам (60–85%), фторхинолам (77%), цефалоспорином (60–85%) [2, 3].

Исходя из выше приведенных данных, использование бактериофагов становится все актуальнее, а иногда единственным альтернативным способом антибактериальной терапии. В России для лечения и профилактики синегнойных инфекций производятся, широко и достаточно эффективно используются монопрепарат Бактериофаг синегнойный и поливалентные препараты бактериофагов, включающие компонент *P. aeruginosa*. Спектр антибактериальной активности существующих препаратов бактериофагов *P. aeruginosa* в отношении клинических и госпитальных штаммов бактерий гомологичного вида варьирует в значительных пределах, по данным Е. Г. Додовой – 43,0%, и Н. И. Габриелян – 61,5%, Т. А. Салминой – 90,0% [4–6].

Для расширения спектра антибактериальной активности препаратов бактериофагов по требованиям ГФ XIII ОФС «Бактериофаги» [7] в их состав должны вводиться новые литические бактериофаги, активные в отношении эпидемиологически значимых патогенных бактерий *P. aeruginosa* и имеющие генетические характеристики, свидетельствующие о литической природе бактериофагов. Кроме того, по требованиям «Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза от 06.05.17 г.» для обеспечения генетической безопасности терапевтического применения препаратов бактериофагов каждый штамм, используемый в препаратах, должен «быть изучен с помощью молекулярно-генетических методов (полногеномное секвенирование) для определения полной нуклеотидной последовательности ДНК с последующим биоинформационным анализом» [8].

Целью исследований – разработка способа конструирования фаговой основы лечебно-профилактического препарата бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa*, на основе бактериофагов, полученных из различных территориальных регионов, с изученной антибактериальной активностью, биологическими, морфологическими и генетическими свойствами.

Материалы и методы

С учетом современных знаний были изучены биологические, морфологические и генетические свойства бактериофагов для отбора и подтверждения литической природы (вирулентности) бактериофагов.

Для создания эффективной фаговой основы препарата использовалась эпидемиологически

значимая коллекция госпитальных и клинических штаммов бактерий *P. aeruginosa*, в том числе и антибиотикорезистентных. Исследовались семь штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* (PaUfa №№ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), выделенных и отобранных из различных источников внешней среды 34 городах России методом клонирования [9]. Штаммы были отобраны с учетом различия регионов, степени фаголизиса и особенностям морфологии негативных колоний.

Для выделения штаммов бактериофагов *P. aeruginosa*, а также сравнительного изучения спектра их антибактериальной активности использовали 818 эпидемиологически значимых госпитальных и клинических штаммов бактерий *P. aeruginosa* (в том числе, 244 свежевыделенных в 2016–2017 гг.) типичных по своим культуральным, морфологическим и биохимическим свойствам, 100% резистентных к одному или нескольким антибиотикам. Госпитальные и клинические штаммы бактерий *P. aeruginosa*, выделенных от больных с различной патологией, получены от санитарно-эпидемических служб и из стационаров 30 городов различных регионов России и стран СНГ (Казахстана, Украины, Туркменистана, Узбекистана), а также из Болгарии.

Широту спектра антибактериальной активности отдельных штаммов бактериофагов *P. aeruginosa*, их комбинаций определяли по методу Аппельмана [7] в разведении 10^{-1} на 818 выше указанных бактериальных штаммах *P. aeruginosa*.

Для культивирования бактерий и бактериофагов *P. aeruginosa* использовали мясо-пептонный бульон, мясо-пептонный агар (с 0,4, 0,7 и 1,5% содержания агара).

Особенности фаз взаимодействия штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* с бактериальными клетками гомологичного вида бактерий определяли в одиночном цикле размножения [9, 10]. Изучены степень и скорость адсорбции штаммов бактериофагов на бактериальных клетках гомологичного вида, длительность латентного периода их внутриклеточного размножения, величина выхода фагов из одной инфицированной бактериальной клетки (урожайность).

Изучение морфологии негативных колоний штаммов бактериофагов проводили при высеве их двухслойным методом Грация в 0,7% агаровой среде [7], определение свободного литического фермента штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* проходило на 1,5% агаровой питательной среде по методу В. А. Зуева [11]. Частоту образования фагоустойчивых мутантов определяли по методу, описанному У. Хейс [12].

Изучение морфологии вирионов выделенных нами штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* проведено методом электронной микроскопии. Суспензии бактериофаговых вирионов для электронной микроскопии очищали от бактериальных примесей методом ультрацентрифугирования в градиенте

хлористого цезия [13]. Таксономическую принадлежность изучали с использованием электронного микроскопа JEM-1400 (Jeol, Япония), оснащенного цифровой камерой бокового ввода Veleta (SIS, Германия).

Для проведения анализа генома штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* выделяли ДНК штаммов бактериофагов методом экстракции фенол-хлороформом с предварительной ферментативной обработкой РНКазой А, ДНКазой I и Протеиназой К (Thermo Fisher Scientific, США) [14]. Далее проводили гидролиз полученных фаговых ДНК различными эндонуклеазами рестрикции (HindIII, EcoRI, EcoRV, PciI, NcoI, HpaI, MfeI, DraI, NotI) производства НПО «СибЭнзим» с целью получения рестриционных профилей для каждого из типизируемых бактериофагов. Использовали маркер 50 kb (п.н.: 48502, 39 936, 24730, 15 206, 10 000, 8000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2500, 2000, 1500, 1000, 750, 500, 250) НПО «СибЭнзим». Реакцию вели при 37 °C в течение 2–3 часов. Результаты гидролиза оценивали методом гель-электрофореза в 0,8% агарозе.

Секвенирование библиотек ДНК проводили на платформе Illumina Miseq. Сборка нуклеотидных последовательностей *de novo* была выполнена с помощью пакета ABYSS. Поиск открытых рамок трансляции (OPT), таксономическая и функциональная идентификация этих OPT была проведена

с помощью программного обеспечения MG-RAST с использованием последовательностей ДНК, находящихся в базах данных GenBank и др.

Результаты и обсуждение

Из 34 проб сточной воды и почвы с использованием 818 эпидемиологически значимых госпитальных и клинических штаммов бактерий *P. aeruginosa* нами выделены 107 штаммов бактериофагов *P. aeruginosa*, из которых для дальнейших исследований с учетом разнообразия регионов выделения и особенностей морфологии негативных колоний были отобраны семь штаммов бактериофагов *P. aeruginosa*. Города и регионы, представлены районами Сибири, Дальнего востока, и Европейской территорией России: PaUfa № 1, 2 (г. Уфа), PaUfa № 3 (г. Хабаровск), PaUfa № 4 (г. Москва), PaUfa № 5 (г. Владивосток), PaUfa № 6 (г. Новосибирск), PaUfa № 7 (г. Иркутск).

Изучение биологических свойств семи отобранных штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* показало, что все штаммы PaUfa № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 в одиночном цикле внутриклеточного размножения в бактериальных клетках характеризуются литическим циклом развития, завершающимся фаголизисом бактерий и параметрами фаговой инфекции, приведенными в таблице 1.

Известно, что у многих литических бактериофагов фаголизис бактериальной клетки

Таблица 1.

Характеристики биологических свойств штаммов бактериофагов *P. aeruginosa**

Штаммы бактериофагов <i>P. aeruginosa</i>	Время максимальной адсорбции бактериофагов на клетках бактерий <i>P. aeruginosa</i> продуцентов фагов (мин)	Степень максимальной адсорбции бактериофагов на клетках бактерий <i>P. aeruginosa</i> -продуцентов фагов (%)	Константа скорости адсорбции бактериофагов на клетках бактерий <i>P. aeruginosa</i> -продуцентов фагов, (мл/мин)	Длительность латентного периода внутриклеточного размножения на клетках бактерий <i>P. aeruginosa</i> -продуцентов фагов, (мин)	Величина выхода фага из одной инфицированной бактериальной клетки <i>P. aeruginosa</i> (фаг. вирион/ бакт. кл)	Морфология негативных колоний штаммов бактериофагов <i>P. aeruginosa</i>		Наличие и активность литического фермента (Δ E, мм)	Спектр антибактериальной активности штаммов бактериофагов <i>P. aeruginosa</i> , и их композиции (% фагочувствительных штаммов бактерий <i>P. aeruginosa</i> (из 818), выделенных в России и СНГ)
						Диаметр негативной колонии (мм)	Ширина зоны неполного лизиса (мм)		
PaUfa- 1	5,9 ± 0,74	95,14 ± 0,84	(2,4 ± 0,14) × 10 ⁹	20 ± 0,7	82,6 ± 2,5	5,3 ± 0,44	1,24 ± 0,25	0,84 ± 0,08	51,0
PaUfa - 2	6 ± 0,61	95,9 ± 0,76	(2,95 ± 0,11) × 10 ⁹	19,3 ± 0,83	99,8 ± 1,3	6,1 ± 0,54	0,9 ± 0,1	0,78 ± 0,04	49,0
PaUfa - 3	9,1 ± 0,74	98,4 ± 0,58	(2 ± 0,12) × 10 ⁹	26,8 ± 3,5	11,6 ± 2,1	4,5 ± 0,5	0,96 ± 0,2	3,2 ± 0,27	11,4
PaUfa - 4	11 ± 0,89	90 ± 0,74	(6,79 ± 0,09) × 10 ⁸	35 ± 2	10 ± 1,6	2,3 ± 0,45	1,23 ± 0,24	2,8 ± 0,27	24,2
PaUfa - 5	11 ± 0,74	91,6 ± 2	(5,4 ± 0,2) × 10 ⁸	32,2 ± 4,1	10,8 ± 1,9	1,24 ± 0,25	0,4 ± 0,2	3,2 ± 0,27	53,1
PaUfa - 6	10 ± 1,14	89,3 ± 1,2	(1,53 ± 0,12) × 10 ⁹	30 ± 5	12 ± 1	2,18 ± 0,21	нет	нет	30,0
PaUfa - 7	7,7 ± 0,44	92,7 ± 0,98	(1,54 ± 0,1) × 10 ⁹	28,6 ± 2,2	19,6 ± 1,14	2,8 ± 0,21	1,8 ± 0,2	1,74 ± 0,29	17,4
Композиция из штаммов бактериофагов PaUfa № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7									91,7

Примечание: *С 1 по 9 столбец статистическую обработку проводили путем определения среднего значения и стандартного отклонения.

сопровождается образованием литического фермента, который участвует в растворении клеточной стенки изнутри в завершении латентного периода внутриклеточного размножения бактериофага. Степень образования литического фермента у вновь выделенных штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* различна – от 0 до $(3,2 \pm 0,27)$ мм (табл. 1).

Свидетельствующая о литической природе бактериофагов — низкая частота образования фагоустойчивых мутантов бактерий *P. aeruginosa* находилась для штаммов PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 6, 7 в пределах от $0,0133 \times 10^{-8}$ до $3,1 \times 10^{-8}$, что свидетельствует о достаточно высокой степени их антибактериальной активности. Наиболее активными были штаммы PaUfa № № 2, 3, 4 (табл. 2). Штамм бактериофага PaUfa № 5 был менее активен, на что указывала высокая частота образования фагоустойчивых мутантов бактерий *P. aeruginosa* от $3,19 \times 10^{-5}$ до $5,5 \times 10^{-6}$.

При изучении частоты образования фагоустойчивых мутантов под действием различных вариантов комбинаций штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* установлено, что наиболее эффективной была комбинация, включавшая все 7 штаммов бактериофагов PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, при действии которых наблюдалось снижение частоты образования фагоустойчивых мутантов на два–три порядка: до $2,13 \times 10^{-9}$ и 0 – без образования колоний вторичного роста (см. табл. 2).

Для введения в состав препаратов только строго литических бактериофагов, в геноме которых отсутствуют какие либо гены токсичности, лизогении, антибиотикоустойчивости и др. исследовались генетические свойства отобранных штаммов бактериофагов. Изучение рестрикционных профилей фрагментированных эндонуклеазами ДНК показало, что ДНК штаммов бактериофагов имеют различные сайты узнавания за исключением штаммов PaUfa № № 1, 2 (рис. 1). Полученные результаты

при сравнении сайтов узнавания в программе Vector NTI с гомологами из Genbank свидетельствуют о том, что бактериофаги PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 проявляют гомологию рестрикционных сайтов ДНК с некоторыми представителями четырех известных литических групп бактериофагов *P. aeruginosa* *phiKMV-likevirus*, *PB1-likevirus* и *N4-likevirus* и *phiKZ-likevirus*, имеющих литическую природу.

Наиболее информативная характеристика геномов бактериофагов была получена аннотацией нуклеотидных последовательностей, определенных посредством высокопродуктивного полногеномного секвенирования ДНК бактериофагов. Установлено, что шесть штаммов бактериофагов PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 6, 7 принадлежат к уже известным литическим генетическим группам: *phiKMV-likevirus*, *PB1-likevirus* и *N4-likevirus* и один штамм PaUfa № 5 к группе *phiKZ-likevirus* (табл. 3). В геноме штаммов бактериофагов PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 6, 7 отсутствуют гены антибиотикоустойчивости, токсичности, лизогении и рекомбиназ, что позволяет использовать их в качестве основы лечебно-профилактического препарата бактериофагов *P. aeruginosa*.

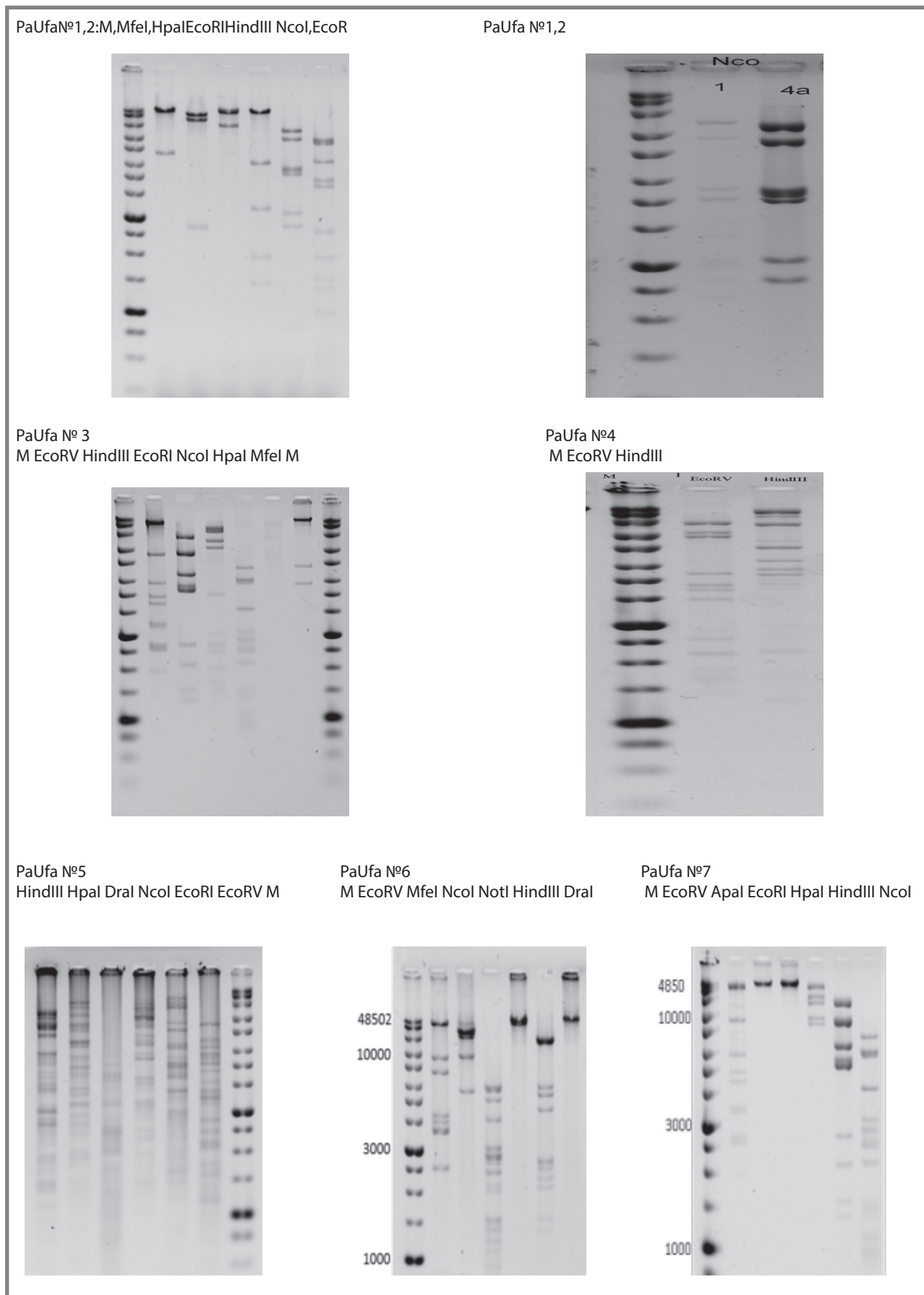
Аннотация нуклеотидной последовательности генома бактериофага PaUfa № 5 группы *phiKZ-likevirus* показала наличие в его геноме фаг-ассоциированной рекомбиназы. Проведенный с помощью сервера MG-RAST мониторинг геномов двух представителей литической группы *phiKZ* фагов депонированных в GenBank, в том числе секвенированных в начале 2000 гг., также показал наличие потенциальных фаговых рекомбиназ в депонированных геномах (табл. 4), а у штамма NC 007623 присутствие в геноме потенциального мобильного элемента белка. Присутствие в геноме потенциальных рекомбиназ предполагает, что в процессе бактериофаговой инфекции гипотетически возможен обмен нуклеотидными

Таблица 2.

Частота образования фагоустойчивых мутантов бактерий *P. aeruginosa* под действием штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

Количество бактериальных штаммов, n=21	Исследуемые штаммы бактериофагов							Совокупность штаммов бактериофагов PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 6, 7
	PaUfa-1	PaUfa-2	PaUfa-3	PaUfa-4	PaUfa-5	PaUfa-6	PaUfa-7	
Частота образования фагоустойчивых мутантов	От $0,0113 \times 10^{-8}$ до $6,93 \times 10^{-7}$	От $2,85 \times 10^{-6}$ до $6,9 \times 10^{-7}$	От $1,73 \times 10^{-6}$ до $3,1 \times 10^{-8}$	От $5,7 \times 10^{-6}$ до $2,7 \times 10^{-7}$	От $3,19 \times 10^{-5}$ до $5,5 \times 10^{-6}$	От $2,21 \times 10^{-6}$ до $3,4 \times 10^{-7}$	От $1,55 \times 10^{-6}$ до $7,1 \times 10^{-7}$	От $7,1 \times 10^{-8}$ до 0

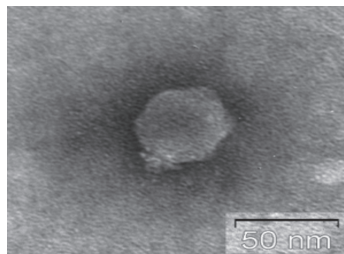
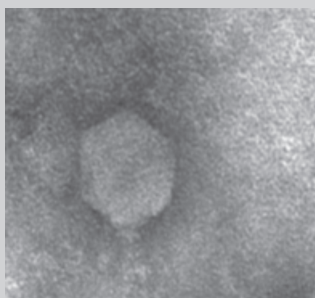
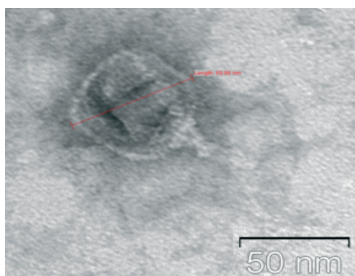
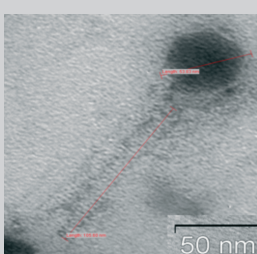
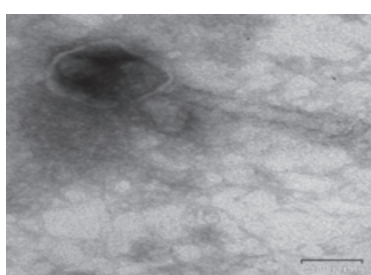
Рисунок 1.
Рестрикционные профили ДНК бактериофагов PaUfa №1,2,3,4 5,6,7.
M – ДНК маркер 50 Kb производства НПО «СибЭнзим»



Примечание: Названия использованных эндонуклеаз рестрикции указаны над соответствующими дорожками.

Таблица 3.

Морфологические и генетические характеристики штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* - таксономическая и функциональная идентификация штаммов бактериофагов по аналогии и с использованием последовательностей ДНК, находящихся в базах данных GenBank, IMG, PATRICK, SEED, SwissProt, RefSeq, TrEMBL, KEGG, KO, COG, NOG и морфология фаговых вирионов

№ штамма бактериофага <i>P. aeruginosa</i>	Количество предполагаемых открытых рамок трансляции	Таксономическая принадлежность бактериофагов по результатам анализа генома	Наличие генов рекомбинации генов кодирующих токсины	Таксономия и морфология фаговых вирионов (по данным электронной микроскопии)	
PaUfa -1	48	Семейство <i>Podoviridae</i> , phiKMV-like-virus, наиболее близкий геном фага PT5 (EU056923)	Отсутствуют	Семейство <i>Podoviridae</i> , капсид 48–55 нм, хвост 12–14 нм.	
PaUfa -2	48	Семейство <i>Podoviridae</i> , phiKMV-like-virus, наиболее близкий геном фага vB_Pae-TbilisiM32 (JQ307386)	Отсутствуют	Семейство <i>Podoviridae</i> , капсид 48–55 нм, хвост 12–14 нм.	
PaUfa -3	89	Семейство <i>Podoviridae</i> , N4-likevirus, наиболее близкий геном фага RWG (KM411958)	Отсутствует	Семейство <i>Podoviridae</i> , капсид 60–65 нм, хвост 12.5 нм	
PaUfa -4	67	Семейство <i>Myoviridae</i> , PB1-like, наиболее близкий геном фага vB_PaeM_C1-14_Ab28 (LN610589)	Отсутствует	Семейство <i>Myoviridae</i> , капсид 50–55 нм, хвост 100–105 нм	
PaUfa -5	306	Семейство <i>Myoviridae</i> , phiKZ-likevirus, наиболее близкий геном фага phiKZ (AF399011)	Присутствует ген фаговой рекомбиназы	Семейство <i>Myoviridae</i> , капсид 115 нм, хвост 153 нм, размер воротничка 37 нм	

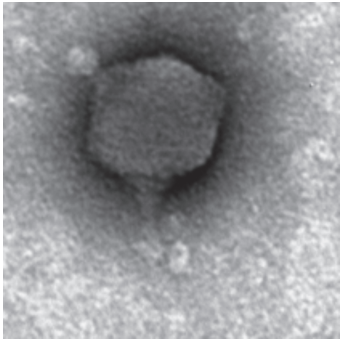
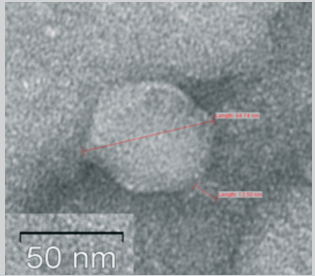
№ штамма бактериофага <i>P. aeruginosa</i>	Количество предполагаемых открытых рамок трансляции	Таксономическая принадлежность бактериофагов по результатам анализа генома	Наличие генов рекомбинации генов кодирующих токсины	Таксономия и морфология фаговых вирионов (по данным электронной микроскопии)	
PaUfa -6	89	Семейство <i>Podoviridae</i> , N4-likevirus, наиболее близкий геном фага PA26 (JX194238)	Отсутствует	Семейство <i>Podoviridae</i> , капсид 60–65 нм, хвост 12.5 нм	
PaUfa -7	61	Семейство <i>Podoviridae</i> , N4-likevirus, наиболее близкий геном фага vB_PaeP_C2-10_Ab09 (HG962375)	Отсутствует	Семейство <i>Podoviridae</i> , капсид 50–60 нм, хвост 12,5 нм	

Таблица 4.
Гены рекомбиназ у различных бактериофагов - представителей группы *phiKZ* –likevirus

Бактериофаги группы <i>phiKZ</i>	Присутствие phage-associated recombinase у представителей группы <i>phiKZ</i> -likevirus
PaUfa -5	atgaataaaccagaattactttaccatggttctctttataacaagatgaattaatgccaggatttaaagatctggtgaactgttatgtgggatgg tattgagtctaaccaatacctatatgcaacgctcatctgaaaaagatgcattctatttaggtattggtagcgctatcgaaaagttattgatagtgatag atatgctactgttgataggatattacaatctattgtcaaaaataatcgataaaaagtgatattttaaaaatggttggtatgtttataccattccattta gggactctgacaaatggattaagaataataatcctcacaatagcattgatactgagtggtgattacgaaaaacactatccatgatgttactgtaaggaa attagatattggtgaatttttaaagggtgctcgcttaactgtcactaaagcaccagtggtgattgattccattaacatcatgtcacaatatcggttcagta acagagcggttatctgttttaa
NC_004629	atgaataaaccagaattactttaccatggttctctttataacaagatgaattaatgccaggatttaaagatctggtgaactgttatgtgggatgg tattgagtctaaccaatacctatatgcaacgctcatctgaaaaagatgcattctatttaggtattggtagcgctatcgaaaagttattgatagtgatag atatgctactgttgataggatattacaatctattgtcaaaaataatcgataaaaagtgatattttaaaaatggttggtatgtttataccattccattta gggactctgacaaatggattaagaataataatcctcacaatagcattgatactgagtggtgattacgaaaaacactatccatgatgttactgtaaggaa attagatattggtgaatttttaaagggtgctcgcttaactgtcactaaagcaccagtggtgattgattccattaacatcatgtcacaatatcggttcagta acagagcggttatctgttttaa
NC_028999	atgccagggtttaaacgctctggtcaactatcggtgtggatggtgttgagtctaacttaactctacgcaaccaccagtaaggaggaagcggtac gacctagggtcggttcagctactgagaagaactatgactcggttcaccacgatcgatgggaatatctgggtttctgccagaagccgatt gatatacgcgaatggttacagatggagcttactgctacactatttcatttcgtgaaacggatggttggttaagaacaagaacccgtacaacaaca ttgatactgagtggtactactgtaagactgttcacaatgtcagtggtgagcaagtagacatgcgtaccggtgctcaaagggtcgttcgtaacgatcac acaagcgctatggacgtcagatctgtcactactcgtgaagtaccgggacgttacgaaagttaccatatctaa

комбинациями с гомологичным бактериофагом и/или бактерией хозяином, что может предшествовать возникновению приобретения новых свойств, в том числе лекарственной устойчивости и др. [15]. Поэтому на данный момент включение в состав препарата бактериофагов группы *phiKZ*- likevirus не представляется целесообразным, а требует дальнейшего изучения.

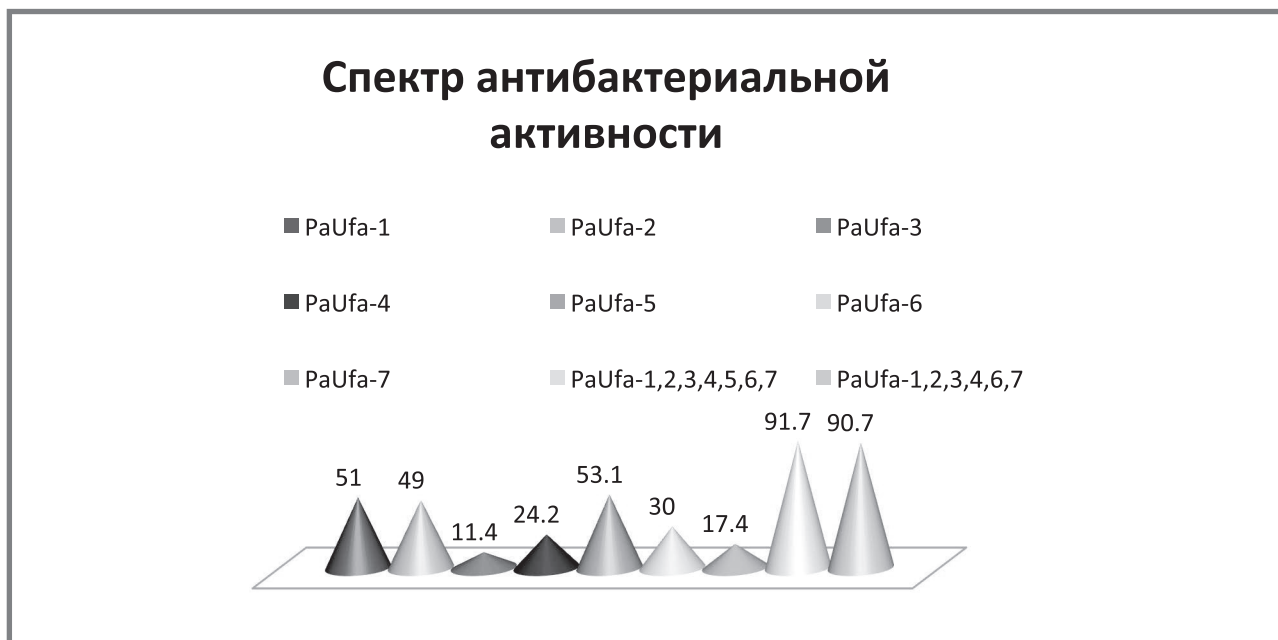
По данным электронно-микроскопическо- го исследования, описана морфология вирионов

бактериофагов *P. aeruginosa* PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 6, 7 (см. табл. 3) и показана их принадлежность к двум семействам – *Podoviridae* и *Myoviridae*, порядка *Caudovirales*.

Изучение в тесте Аппельмана в разведении 10⁻¹ (рис. 2) спектра антибактериальной активности отобранных и изученных штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* на 818 госпитальных и клинических штаммах бактерий показало, что штаммы группы *phiKMV*-likevirus имели наиболее широкий спектр

Рисунок 2.

Сравнительные данные изучения спектра антибактериальной активности штаммов бактериофагов *P. aeruginosa*, их композиций и официального препарата Бактериофага *Pseudomonas aeruginosa* (% фагочувствительных штаммов из 818 госпитальных и клинических бактериальных штаммов бактерий *P. aeruginosa*, выделенных в России, странах СНГ, Болгарии и Грузии, в том числе:



Примечание: № 1–7 отдельные вновь выделенные штаммы бактериофагов *P. aeruginosa* - PaUfa 1,2,3,4,5,6,7; № 8 – композиция штаммов бактериофагов PaUfa 1,2,3,4,5,6,7; № 9 – композиция штаммов бактериофагов PaUfa 1,2,3,4,6,7.

антибактериальной активности: штамм PaUfa № 1 активен в отношении 51%, штамм PaUfa № 2 – 49,0%. Несмотря на то, что штаммы бактериофагов *P. aeruginosa* PaUfa № № 6, 7, 3 (группа N4-likevirus) характеризовались менее широким спектром антибактериальной активности соответственно 30,0, 17,4 и 11,4% и штамм бактериофага PaUfa № 4 (PB1-like группа) – 24,2% штаммов, они реципрокно дополняли друг друга и со штаммами группы phiKMV-likevirus суммарно обеспечивали антибактериальную активность в отношении 90,7% из 818 клинических и госпитальных штаммов бактерий *P. aeruginosa* (см. рис. 2, см. табл. 3).

В результате проведенного отбора получена высокоэффективная композиция – фаговая основа препарата, содержащего компонент *P. aeruginosa*. Добавление штамма PaUfa № 5 (phiKZ-likevirus) в композицию из 6 штаммов бактериофагов незначительно, всего на 1% – до 91,7%, расширило спектр антибактериальной активности композиции штаммов бактериофагов PaUfa № № 1, 2, 3, 4, 6, 7 (см. рис. 2).

Установлено отсутствие региональной специфичности широты спектра антибактериальной активности 7 отобранных штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* и их комбинаций. Так, штаммы бактериофагов *P. aeruginosa*, выделенные в различных регионах РФ, обладали антибактериальной активностью в отношении штаммов бактерий *P. aeruginosa* из других достаточно удаленных регионов РФ и СНГ. Штаммы PaUfa № № 3, 5,

выделенные из образцов, полученных из городов Дальнего Востока (г. Хабаровск, г. Владивосток), были активны в отношении бактерий *P. aeruginosa*, выделенных в регионах Дальнего Востока, Сибири, на европейской территории России, в Болгарии, Украине и Грузии. Штаммы бактериофагов PaUfa № № 6, 7, выделенные из образцов, полученных из г.Новосибирск и г. Иркутск были активны в отношении бактерий *P. aeruginosa*, выделенных в регионах Сибири, Дальнего Востока, на европейской территории России, в Туркменистане, Узбекистане, Казахстане. Штаммы PaUfa № № 1, 2, 4, выделенные в г. Уфа и Москва, были активны в отношении бактерий *P. aeruginosa*, выделенных в регионах Сибири, Дальнего Востока, на европейской территории России, в Казахстане, Болгарии, Украине, Грузии.

Приведенные данные свидетельствуют, что использование разработанного нами способа создания фаговой основы препарата бактериофага *P. aeruginosa* и максимальное расширение географии регионов поиска и выделения высокоактивных литических бактериофагов *P. aeruginosa* (34 региона) и патогенных бактерий *P. aeruginosa* (30 регионов) позволяет избежать территориальной привязки антибактериального спектра действия препарата бактериофагов *P. aeruginosa* и позволяет создать фаговую основу препарата бактериофагов *P. aeruginosa* высоко эффективную по спектру антибактериальной активности в отношении эпидемиологически значимых госпитальных

и клинических штаммов бактерий *P.aeruginosa* и достаточно универсальную для различных удаленных территорий России и СНГ.

Заключение

В результате проведенных исследований разработаны новые способы создания фаговой основы препарата бактериофагов *P.aeruginosa*, обеспечивающие широкий спектр его антибактериальной активности, высокую эффективность и генетическую безопасность терапевтического использования – создана высокоэффективная бактериофаговая композиция из 6 штаммов литических бактериофагов *P. aeruginosa* – PaUfa №№ 1, 2, 3, 4, 6, 7, вновь выделенных нами в различных регионах России, относящихся по морфологии вирионов к семействам – *Podoviridae* и *Myoviridae*, порядка *Caudovirales*, к литическим генетическим группам *phiKMV-likevirus*, *N4-likevirus*, *PB1-likevirus*, обладающая максимально широким

спектром антибактериальной активности (90,7%) в отношении 818 эпидемиологически значимых госпитальных и клинических штаммов бактерий *P. aeruginosa*.

Установлено отсутствие региональной территориальной зависимости спектра антибактериальной активности вновь выделенных, изученных штаммов бактериофагов *P. aeruginosa* и региона выделения клинических и госпитальных штаммов патогенных бактерий *P. aeruginosa*, что позволило максимально расширив географию регионов поиска для выделения высокоактивных литических бактериофагов *P. aeruginosa* и патогенных бактерий *P. aeruginosa* создать фаговую основу препарата высокоэффективную по спектру антибактериальной активности в отношении эпидемиологически значимых госпитальных и клинических штаммов патогенных бактерий *P. aeruginosa* и достаточно универсальную для различных удаленных территорий России и стран СНГ.

Литература

1. Кузнецова М. В. Распространенность возбудителя и разнообразие нозологических форм синегнойной инфекции. Здоровье семьи – 21 век. 2014; 2: 84–112.
2. Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015; том 17 (3): с:170–187.
3. Тикунова Н. В., Ворошилова Н. Н. В. Тикунова, В. В. Морозова, А. Ю. Тикунов, А. М. Курильщикова. Генетическая характеристика и спектр антибактериальной активности бактериофагов, входящих в состав промышленно серий лекарственного препарата Пиобактериофаг поливалентный очищенный. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 2 (87): 93–100.
4. Додова Е. Г., Горбунова Е. А., Аполихина И. А. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия. Медицинский совет. 2015; 11:49–53.
5. Габриэлян Н. И., Горская Е. М., Спирина Т. С., Прудникова С. А., Ромашкина Л. Ю. Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 3: 26–32.
6. Салмина Т. А., Цыгипало А. И., Шкода А. С. Опыт применения пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами. Трудный пациент. 2016; 10 – 11: 5–11.
7. Общая фармакопейная статья Бактериофаги. ОФС.1.7.1.0002.15. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том II.
8. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза от 06.05.17г, решение №89 от 03.11.2016 г. Доступно на: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89.
9. Адамс М. Н. Бактериофаги. Москва: Издательство иностранной литературы; 1961: 527.
10. Zhenhui Cao, Jiancheng Zhang, Yan D. Niu, Isolation and Characterization of a «phiKMV-Like» Bacteriophage and Its Therapeutic Effect on Mink Hemorrhagic pneumonia. PLoS One. Jan 23 2015; 10 (1): e0116571.
11. Зуев А. В. Литическая активность бактериальных вирусов. Москва: Медицина; 1969: 177.
12. Сборник методик по генетике микроорганизмов. Москва: Медицина; 1970.
13. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение. Пер. с англ. Москва: Научный мир; 2012: 640.
14. Bacteriophage and its vectors. Ed.: Sambrook J., Russell D. Molecular Cloning. Cold Spring Harbour Laboratory Press. 2001.
15. Zelin Cui, Xiaokui Guo, Ke Dong, Safety assessment of Staphylococcus phages of the family Myoviridae based on complete genome sequences. PMC Journals. Jan 24. 2017; 7: 41259.

References

1. Kuznetsova M. V. The prevalence of the pathogen and the variety of nosological forms of *Pseudomonas aeruginosa* infection. Zdorov'ye Sem'i – 21 vek. [Family Health – the 21 Century]. 2014; 2: 84–112 (in Russian).
2. Lazareva A. V., Chebotar I. V., Kryzhanovskaya O. A., Chebotar V. I., Mayanskiy N. A. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity, pathogenesis and pathology. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2015;tom 17 (3): 170–187 (in Russian).
3. Tikunova N. V., Voroshilova N. N., Genetic Characteristics and Range of Antibacterial Activity of the Bacteriophages, which are a part of manufactured serie of drugs – Pyobacteriophage Polyvalent Purified. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 2 (87): 93 –100 (in Russian).
4. Dodova E. G., Gorbunova E. A., Apolikhina I. A. Post-antibiotic era: bacteriophages as a curative strategy. Meditsinskiy sovet. 2015; 11: 49–53.
5. Gabrielyan N. I., Gorskaya E. M., Spirina T. S., Prudnikova S. A., Romashkina L. Yu. Investigation of sensitivity of nosocomial microbial strains isolated from clinical transplant patients to antibiotics and phages. Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov. [Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs]. 2011; XIII (3): 26–32 (in Russian).
6. Salmina T.A., Tsygipalo A.I., Shkoda A.S. Experience in the use of a polyobenthic pyobacteriophage for treatment of purulent wounds with long-term and ineffective treatment with antibacterial drugs. Trudny patsiyent. [Difficult Patient]. 2016; 10–11: 5–11 (in Russian).
7. General pharmacopoeial article «Bacteriophages, OFS.1.7.1.0002.15» State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. Volume II (in Russian).
8. Rules for conducting studies of biological medicinal products of the Eurasian Economic Union of 06.05.17g, decision No. 89 of 03.11.2016g. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89 (www.eaeunion.org)
9. Bacteriophages. Mark H. Adams. Moskva: Izdatelstvo inostrannoy literatury; 1961.
10. Zhenhui Cao, Jiancheng Zhang, Yan D. Niu, Isolation and Characterization of a «phiKMV-Like» Bacteriophage and Its Therapeutic Effect on Mink Hemorrhagic pneumonia. PLoS One. Jan 23 2015; 10(1): e0116571.
11. Zuyev A. V. Letic activity of bacterial viruses. Moscow: Meditsina; 1969: 177 (in Russian).
12. Collection of techniques for the genetics of microorganisms. Moscow: Meditsina; 1970.
13. Katter E., Sulakvelidze A. Bacteriophages: Biology and Practical Applications. Moscow: Nauchnyy mir; 2012: 640.
14. Bacteriophage and its vectors. Ed.: Sambrook J., Russell D. Molecular Cloning. Cold Spring Harbour Laboratory Press. 2001.
15. Zelin Cui, Xiaokui Guo, Ke Dong, Safety assessment of Staphylococcus phages of the family Myoviridae based on complete genome sequences. PMC Journals. Jan 24. 2017; 7: 41259.

Иммуногенные свойства препаратов клеточных стенок *Francisella tularensis* разных подвидов в условиях экспериментальной туляремии (сообщение 2)¹

А. В. Корнева, В. Б. Николаев, Т. А. Иванова,
В. И. Дубровина (dubrovina-valya@mail.ru), Г. Б. Мухтургин, Е. Ю. Марков,
Т. П. Старовойтова, А. В. Мазепа, Т. Т. Шкаруба, С. В. Балахонов
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10005

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора

Резюме

В работе исследованы иммуногенные свойства препаратов клеточных стенок (КС) туляремиального микроба четырех подвидов. Показано, что препараты, полученные из мочевиновых лизатов *Francisella tularensis*, не являются токсичными для экспериментальных животных. Кроме того, КС *F. tularensis* A-61 subsp. *mediasiatica* и *F. tularensis* B-399 A-Cole subsp. *tularensis* обладают иммуногенной активностью при экспериментальной туляремии, вызванной *F. tularensis* 306 subsp. *holarctica*.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, туляремия, вакцина, клеточные стенки, иммуногенная активность.

Immunogenic Properties of Cell Wall Preparations of *Francisella tularensis* Different Subspecies in Experimental Tularemia

A. V. Korneva, V. B. Nikolaev, T. A. Ivanova, V. I. Dubrovina (dubrovina-valya@mail.ru), G. B. Mukhturgin, E. Yu. Markov, T. P. Starovoitova, A. V. Mazepa, T. T. Shkaruba, S. V. Balakhonov

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10005

Irkutsk Antiplague Research Institute of of Federal Service of Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Wellbeing

Abstract

Immunogenic properties of cell wall (CW) preparations of *Francisella tularensis* four subspecies are investigated. It is shown that the preparations from *F. tularensis* urea lysates are not toxic for experimental animals. Besides, CW of *F. tularensis* A-61 subsp. *mediasiatica* and *F. tularensis* B-399 A-Cole subsp. *tularensis* possess immunogenic activity in experimental tularemia caused by *F. tularensis* 306 subsp. *holarctica*.

Keywords: *Francisella tularensis*, tularemia, vaccine, cell wall, immunogenic activity.

Введение

Туляремия – зоонозная инфекция, природные очаги которой широко распространены во всем Северном полушарии в пределах умеренного климатического пояса, в том числе на территории Российской Федерации, и приурочены к различным климатическим зонам с разнообразными ландшафтами. Возбудитель туляремии *Francisella tularensis* изолирован от 200 видов млекопитающих, птиц, рептилий и рыб [1], однако главным природным резервуаром туляремиального микроба являются грызуны и зайцеобразные. Заражение происходит контактным, трансмиссивным, алиментарным и аспирационным путями.

Внутри вида *Francisella tularensis* выделяют четыре подвида: *tularensis*, *holarctica*, *mediasiatica* и *novicida*. Перечисленные подвиды отличаются между собой по степени патогенности

и вирулентности. Наиболее вирулентен для человека подвид *tularensis*. На территории РФ в основном циркулируют и выделяются культуры голарктического (*holarctica*) подвида возбудителя туляремии, обладающие умеренной патогенностью для человека и животных и различающиеся по чувствительности к эритромицину, что позволяет дифференцировать штаммы туляремиального микроба на два биологических варианта: биовар I *Ery(s)* и биовар II *Ery(r)*. Согласно литературным данным, штаммы подвида *mediasiatica*, способные вызывать инфекцию у человека, до 2011 г. выделялись только на территории Средней Азии. В 2011 г. впервые были выделены штаммы туляремиального микроба среднеазиатского подвида на территории Алтайского края [2].

В связи с высокой вирулентностью и контагиозностью, а так же возможностью заражения

¹ Сообщение 1: Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 4 (77): 73–77.

трансмиссивным и аспирационным путем, *F. tularensis* внесена в список потенциально опасных агентов биотерроризма [3].

Одним из наиболее эффективных методов борьбы с туляремией является вакцинопрофилактика. В настоящее время для специфической иммунопрофилактики туляремии в РФ используется живая туляремийная сухая вакцина (ЖТВ) на основе клеток вакцинного штамма *F. tularensis* 15 линии НИИЭГ [4], ставшего прототипом для создания живой вакцины LVS, получившей распространение в США. При том, что ЖТВ одна из наиболее эффективных бактериальных вакцин, она имеет ряд недостатков, связанных, в первую очередь, с диссоциацией штамма при культивировании на питательных средах, а так же её остаточной вирулентностью.

Локализация антигенных детерминант (липолисахаридов, белков наружных мембран) на поверхности клеток туляремийного микроба, формирующих его характерную полиэпитопную антигенную структуру, а также данные о высокой протективной активности субклеточных фракций [5] и белков наружных мембран грамотрицательных бактерий [6, 7] обуславливают возможность использования при создании безопасных и эффективных иммунопрофилактических и диагностических средств в качестве антигенов структурные элементы клеток *F. tularensis*. Перспективным является способ получения препаратов субклеточных фракций возбудителя туляремии путем обработки микробной массы мочевиной и последующей инкубацией при 37 °C. Установлено, что обработка раствором мочевины живых туляремийных клеток позволяет получать специфически стерильные лизаты для выделения субклеточных фракций с высоким содержанием белков (от 43 до 78 % сухой массы) и сохранением их иммунобиологических свойств [8, 9].

Цель исследования – изучение иммуногенной активности препаратов клеточных стенок туляремийного микроба разных подвигов у белых мышей, зараженных вирулентным штаммом *F. tularensis* 306 subsp. *holarctica*.

Материалы и методы

В работе были использованы шесть штаммов живых культур: *F. tularensis* Utah 112 subsp. *novicida* (авирулентен для белых мышей в дозах 10–100 м. к.), *F. tularensis* A-61 subsp. *mediasiatica* (ЛД₅₀ для белых мышей – 1 м. к.), *F. tularensis* B-399 A-Cole subsp. *tularensis*, *F. tularensis* 21/400 subsp. *holarctica*, *F. tularensis* 306 subsp. *holarctica*, *F. tularensis* 15 НИИЭГ subsp. *holarctica* (вакцинный, ЛД₅₀ для белых мышей – 2 × 10⁶ м. к.), полученных из музея живых культур Иркутского научно-исследовательского противочумного института.

Препараты клеточных стенок (КС) получали лизисом живых клеток *F. tularensis* раствором мочевины с последующим дифференциальным

центрифугированием [8]. Содержание белка определяли по методу Лоури с соавт. или в его модификациях, углеводов – в реакции с фенолом после гидролиза препаратов в 2 н. H₂SO₄ в течение 2 часов при 95 °C.

Экспериментальные исследования были выполнены на животных, полученных в лаборатории подопытных животных ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора от маточного поголовья сертифицированных беспородных белых мышей из НПО «Вектор».

Опыты по исследованию токсичности препарата проводили согласно основным положениям РД 42-28-8-89 «Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов».

Для расчета полуэффективной дозы (ЕД₅₀) КС туляремийного микроба мышей массой 18–20 г обоих полов (по шесть особей в группе) иммунизировали препаратами исследуемых штаммов *F. tularensis* подкожно в область правого бедра в дозах 23,75, 47,5 и 95,0 мкг/мышь в объеме 0,5 мл физиологического раствора. Контрольной группой служили мыши, получившие подкожно по 0,5 мл физиологического раствора. На 14-е и 28-е сутки после иммунизации проводили заражение животных вирулентным штаммом *F. tularensis* 306 subsp. *holarctica* подкожно в область левого бедра дозой 100 DCL. Животные после заражения находились под наблюдением в течение 14-ти дней. Для определения иммунобиологических свойств препарата оптимальной была выбрана доза иммунизации 95,0 мкг/мышь.

Работа с животными проводилась в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ СССР от 12.08.1977 г. №755 и Приложения к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708н. Животных выводили из эксперимента в соответствии с «Правилами лабораторной практики», утвержденных Приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 и «Принципами надлежащей лабораторной практики» (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009).

Величину средней эффективной дозы (ЕД₅₀) испытуемых препаратов вычисляли по методу Кербера в модификации И. П. Ашмарина и А. А. Воробьева.

Реакцию лейкоцитоллиза проводили по стандартной методике [10].

Результаты исследования

Для оценки реактогенности исследуемых препаратов велось наблюдение за изменением температуры тела и веса иммунизированных лабораторных животных. Температура тела животных опытных групп не превышала значения таковой у контрольных животных. В течение семи

суток после иммунизации была отмечена только положительная динамика изменения веса. Привес в контрольной группе составил 4,4 г, у животных опытных групп – от 3,4 до 7,0 г.

Во все сроки эксперимента патологоанатомические изменения на месте введения препаратов при наружном осмотре выявлены не были. При вскрытии у животных, иммунизированных препаратами *F. tularensis* 306 subsp. *holarctica* и *F. tularensis* 21/400 subsp. *holarctica*, в тканях и паренхиматозных органах изменения отсутствовали. При инокуляции препаратов *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112, *F. tularensis* subsp. *tularensis* B-399 A-Cole и *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-61 изменения регистрировались только в селезенке и регионарном лимфатическом узле, что, возможно, указывает на иммунную перестройку макроорганизма.

Результаты экспериментов показали, что исследуемые препараты в дозах 6,3; 19,0; 57,0 и 100,0 мкг не обладают токсичностью. Кроме того, ранее нами было установлено, что КС *F. tularensis* стимулируют продукцию ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-2, ГМ-КСФ и Г-КСФ иммунокомпетентными клетками экспериментальных животных в условиях *in vivo* [8, 11], а также оказывают влияние на активацию Т- и В-лимфоцитов клеток крови белых мышей [12].

Реакция специфического лейкоцитоза указывает на то, что только на ранних сроках наблюдения

(2–7-е сутки) происходит повышение индекса разрушения лейкоцитов, который к 21-м суткам существенно понижается и соответствует показателям в контрольной группе животных. Важно отметить, что изменения, вызванные введением КС *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-61 и *F. tularensis* subsp. *tularensis* B-399 A-Cole не вызывают аллергии организма экспериментальных животных. В то же время, увеличение числа эозинофилов и повышение коэффициента лейкоцитолита в случае применения КС *F. tularensis* 15 НИИЭГ и *F. tularensis* subsp. *holarctica* 306 можно расценивать как аллергическую реакцию организма на введение этих антигенов.

Определение величины ED_{50} для оценки иммуногенной активности исследуемых препаратов показало, что защиту лабораторных животных от гибели при экспериментальной туляремии, вызванной вирулентным штаммом голарктического подвида обеспечивали препараты КС *F. tularensis* A-61 subsp. *mediasiatica* при заражении на 14-е сутки после иммунизации, а также *F. tularensis* A-61 subsp. *mediasiatica* и *F. tularensis* B-399 A-Cole subsp. *tularensis* на 28-е сутки (табл. 1). Максимальной иммуногенной активностью обладал препарат КС, выделенный из клеток *F. tularensis* B-399 A-Cole subsp. *tularensis*. В контрольной группе животных была зарегистрирована 100% гибель на 5–6-е сутки.

Таблица 1.

Иммуногенная активность препаратов клеточных стенок штаммов *F. tularensis* разных подвигов мышей при заражении на 14-е и 28-е сутки после иммунизации

Препарат	ED_{50} (мкг/на животное) $(ED_{50}^{min} \div ED_{50}^{max}) = 23,8 \div 95,0$ павших/ выживших		Количество животных		Средняя продолжительность жизни животных павших/общая	
	14-е сутки	28-е сутки	павших/ выживших 14-е сутки	28-е сутки	14-е сутки	28-е сутки
КС <i>F. tularensis</i> 15 НИИЭГ subsp. <i>holarctica</i>	> 134,0	131,8	6/6	6/6	6,0/6,0	7,5/7,5
КС <i>F. tularensis</i> 21/400 subsp. <i>holarctica</i>	> 134,0	131,8	6/6	6/6	4,8/4,8	5,2/5,2
КС <i>F. tularensis</i> 306 subsp. <i>holarctica</i>	> 134,0	95,0	6/6	5/1	8,2/8,2	5,8/7,2
КС <i>F. tularensis</i> Utah 112 subsp. <i>novicida</i>	>134,0	118,0	6/6	6/6	5,0/5,0	5,0/5,0
КС <i>F. tularensis</i> A-61 subsp. <i>mediasiatica</i>	87,1	74,8	3/3	4/2	7,0/11,2	8,3/10,2
КС <i>F. tularensis</i> B-399 A-Cole subsp. <i>tularensis</i>	> 134,0	51,5	6/6	2/4	7,5/7,5	8,5/12,2
Физиологический раствор	–	–	6/6	6/6	5,0/5,0	5,8/5,8

Таким образом, экспериментальные препараты КС *F. tularensis* независимо от подвиговой принадлежности не являются токсичными для экспериментальных животных. Этот факт подтверждается результатами патоморфологических исследований органов белых мышей, иммунизированных этими препаратами, а также показателями жизнеспособности клеток крови при взаимодействии с КС *F. tularensis* в условиях *in vitro*.

Применяемые в большинстве исследований способы обеззараживания микробной массы (кипячение, обработка формалином или фенолом) и различные методы выделения субклеточных фракций в значительной степени оказывают деструктивное воздействие на биологические свойства клеточных структур, в том числе белков микробной клетки, что объясняет некоторые встречаемые противоречия в опубликованных данных о свойствах туляремийных наружных мембран и их составляющих [13, 14]. Поиск щадящих способов инактивации микробной массы, позволяющих получать специфически стерильные препараты субклеточных фракций, с сохранением биологических свойств, остается актуальным.

Выводы

1. Полученные из мочевиновых лизатов препараты КС *F. tularensis* A-61 subsp. *mediasiatica* и *F. tularensis* B-399 A-Cole subsp. *tularensis*, являясь комплексными антигенами со сложными физико-химическими свойствами [4], обладают иммуногенной активностью в отношении штамма *F. tularensis* subsp. *holarctica* 306.
2. Полученные новые данные свидетельствуют о возможности применения КС туляремийного микроба для повышения резистентности организма экспериментальных животных в отношении *F. tularensis*.
3. На основании результатов исследования существует необходимость дальнейшего комплексного изучения иммуногенных свойств КС *F. tularensis* subsp. *holarctica* 306, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-61 и *F. tularensis* subsp. *tularensis* B-399 A-Cole в качестве перспективных компонентов при конструировании вакцин против туляремии и диагностических препаратов.

Литература

1. Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007; 1105: 1–29.
2. Мокриевич А. Н., Тимофеев В. С., Кудрявцева Т. Ю., Уланова Г. И., Карбышева С. Б., Миронова Р. И. и др. Выделение среднеазиатского подвида туляремийного микроба на территории Алтайского края. Пробл. особо опасных инф. 2013; 1: 66–69.
3. Онищенко Г. Г., Сандахчиев Л. С., Нетесов С. В., Мартынюк Р. А. Биотерроризм: национальная и глобальная угроза. Вестник РАН. 2003; 3 (73): 195–204.
4. Волох О. А., Комиссаров А. В., Антонычева М. В., Лобовикова О. А., Авдеева Н. Г., Вахрушина Н. И. и др. Совершенствование технологии получения живой туляремийной вакцины. Пробл. особо опасных инф. 2016; 3: 81–84.
5. Марков Е. Ю., Николаев В. Б., Загоскина Т. Ю., Половинкина В. С., Иванова Т. А., Сатто С. Г. и др. Протективная активность субклеточных фракций *Yersinia pestis* при экспериментальной чуме у белых мышей. Бюлл. ВШЦ СО РАМН. 2004; 3 (64): 123–127.
6. Hickey A. J., Hazlett K. R. O., Kirimanjeswara G. S., Metzger D. W. Identification of *Francisella tularensis* outer membrane protein A (FopA) as a protective antigen for tularemia. Vaccine. 2011; 29 (40): 6941–6947.
7. Huntley J. F., Conley P. G., Rasko D. A., Hagman K. E., Apicella M. A., Norgard M. V. Native Outer Membrane Proteins Protect Mice Against Pulmonary Challenge with Virulent Type A *Francisella tularensis*. Infect. Immun. 2008; 76: 3664–3671.
8. Корнева А. В., Николаев В. Б., Ястремская К. Ю., Марков Е. Ю., Войткова В. В., Соловьев С. Ю. и др. Результаты изучения иммуногенной активности клеточных оболочек *Francisella tularensis* разных подвигов (сообщение 1). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 4 (77): 73–77.
9. Корнева А. В., Николаев В. Б., Козлов С. Н., Марков Е. Ю., Мазепа А. В., Попова Ю. О. Выявление мембрансвязанных протеаз *Francisella tularensis*. Бюлл. ВШЦ СО РАМН. 2016; 1(5): 155–159.
10. Практическое руководство. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Г. Г. Онищенко, В. В. Кутырев, ред. Москва: Медицина, Шико; 2009.
11. Корнева А. В., Николаев В. Б., Ястремская К. Ю., Марков Е. Ю., Войткова В. В., Соловьев С. Ю. и др. Результаты изучения иммуногенной активности клеточных оболочек *Francisella tularensis* разных подвигов (сообщение 2). Бюлл. ВШЦ СО РАМН. 2015; 1 (101): 63–66.
12. Balakhonov S. V., Dubrovina V. I., Voitkova V. V., Korytov K. M., Starovoitova T. P., Ivanova T. A. et al. Cell envelopes of *Francisella tularensis*: immunogenic activity and toxicity. J. Cell. Biology Cell. Metab. 2017; 4 (1): 14–17.
13. Huntley J.F., Conley P.G., Hagman K.E., Norgard M.V. Characterization of *Francisella tularensis* Outer Membrane Proteins. J. Bacteriol. 2007; 2(189): 561–574.
14. Кузнецова Е. М., Волох О. А., Шепелёв И. А., Никифоров А. К. Компонентный состав протективного антигенного комплекса туляремийного микроба. Мол. генетика, микробиол., вирусол. 2012; 3: 22–25.

References

1. Sjöstedt A. Tularemia: History, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007; 1105: 1–29.
2. Mokrievich A. N., Timofeev V. S., Kudryavtseva T. Yu., Ulanova G. I., Karbysheva S. B., Mironova R. I. et al. Isolation of central asian subspecies of tularemia agent in the altai territory. problems of particularly dangerous infections. 2013; 1: 66–69 (in Russian).
3. Onishchenko G. G., Sandakhchiev L. S., Netyosov S. V., Martynyuk R. A. Bioterrorism: national and global threat. bulletin of the russian academy of sciences. 2003; 73 (3): 195–204 (in Russian).
4. Volokh O. A., Komissarov A. V., Antonycheva M. V., Lobovikova O. A., Avdeeva N. G., Vakhrušina N. I. et al. Enhancement of the technology for live tularemia vaccine production. problems of particularly dangerous infections. 2016; 3: 81–84 (in Russian).
5. Markov E.Yu., Nikolaev V. B., Zagoskina T. Yu., Polovinkina V. S., Ivanova T. A., Sappo S. G. et al. Protective Activity of Subcellular Fractions of *Yersinia pestis* in Experimental Plague in White Mice. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2004; 3 (64): 123–127 (in Russian).
6. Hickey A. J., Hazlett K. R. O., Kirimanjeswara G. S., Metzger D. W. Identification of *Francisella tularensis* outer membrane protein A (FopA) as a protective antigen for tularemia. Vaccine. 2011; 29 (40): 6941–6947.
7. Huntley J. F., Conley P. G., Rasko D. A., Hagman K. E., Apicella M. A., Norgard M. V. Native outer membrane proteins protect mice against pulmonary challenge with virulent type A *Francisella tularensis*. Infect. Immun. 2008; 76: 3664–3671.
8. Korneva A. V., Nikolaev V. B., Yastremskaya K. Yu., Markov E. Yu., Voitkova V. V., Soloviev S. Yu et al. The Results of the study of the immunogenic activity of the cell membranes of *Francisella tularensis* of different subspecies (report 1). Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014; 4 (77): 73–77 (in Russian).
9. Korneva A. V., Nikolaev V. B., Kozlov S. N., Markov E. Yu., Mazepa A. V., Popova Yu. O. Detection of membrane-bound proteases of *Francisella tularensis*. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2016; 1 (5): 155–159 (in Russian).

10. Laboratory diagnostics of dangerous infectious diseases. Practical guidance. Ed.: G. G. Onishchenko, V. V. Kutirev. Moscow: Medicine: Shiko; 2009 (in Russian).
11. Korneva A. V., Nikolaev V. B., Yastremskaya K. Yu., Markov E. Yu., Voikova V. V., Soloviev S. Yu. et al. The Results of the study of the immunogenic activity of the cell membranes of *Francisella tularensis* of different subspecies (report 2). Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2015; 1 (101): 63–66 (in Russian).
12. Balakhonov S. V., Dubrovina V. I., Voikova V. V., Korytov K. M., Starovoitova T. P., Ivanova T. A. et al. Cell Envelopes of *Francisella tularensis*: Immunogenic Activity and Toxicity. J. Cell. Biology Cell. Metab. 2017; 4 (1): 14–17.
13. Huntley J. F., Conley P. G., Hagman K. E., Norgard M. V. Characterization of *Francisella tularensis* Outer Membrane Proteins. J. Bacteriol. 2007; 2(189): 561–574.
14. Kuznetsova E. M., Volokh O. A., Shepelev I. A., Nikiforov A. K. The components of *Francisella tularensis* protective antigene complex. Mol. Genetics, Microbiol., Virol. 2012; 3: 22–25 (in Russian).

Вспышка кори в Свердловской области в 2016 году

С. В. Скрыбина¹ (Skryabina_SV@66.rosпотребнадзор.ru), С. А. Ковязина¹,
С. В. Кузьмин¹, А. И. Юровских¹, О. В. Цвиркун² (o.tsvirkun@gabrich.ru),
А. Г. Герасимова², Н. Т. Тихонова², Л. Н. Малямова³, С. С. Смирнова³,
А. Н. Харитонов⁴, Э. А. Рыбинскова⁵
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10006

¹ Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург

² ФБУН «МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского», Роспотребнадзора, Москва

³ Министерство здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург

⁴ ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Екатеринбург

⁵ МАУ «Городской центр медицинской профилактики» г. Екатеринбург

Резюме

Вспышке кори, зарегистрированной в Свердловской области в октябре–декабре 2016 года, предшествовало 15-летнее эпидемическое благополучие. Вспышка сопровождалась формированием очагов кори разной степени интенсивности. Причиной формирования очагов, в т.ч. внутрибольничных, послужили пропущенные случаи кори, несвоевременная диагностика кори у больного с аллергическим заболеванием, и как следствие – неэффективные противоэпидемические мероприятия. Данные эпидемиологического расследования и единый генетический вариант циркулирующего генотипа D8, выделенный на разных этапах распространения кори, из разных очагов позволили объединить все случаи в одну вспышку.

Всего за период вспышки корью заболело 76 человек, преимущественно жителей г. Екатеринбурга. Среди заболевших преобладали дети (67%), как правило, не привитые против этой инфекции (90%). Все случаи кори были лабораторно подтверждены. Предполагаемые источники или место заражения были установлены в 90,8% случаев, что превысило индикатор качества эпидемиологического надзора, принятого ВОЗ (не ниже 80%). После лабораторного подтверждения четвертого случая кори, сложившаяся в регионе ситуация была расценена как начинавшееся эпидемическое неблагополучие, что потребовало организации масштабных противоэпидемических мероприятий. Вспышка показала, что корь даже при высоком охвате прививками декретированных групп населения требует постоянного внимания. Предупредить устойчивую вторичную передачу инфекции возможно только при высоком охвате прививками против кори всего населения.

Ключевые слова: вспышка, корь, очаг, эпидемический процесс

Measles Outbreak in Sverdlovsk Region

S. V. Skryabina¹ (Skryabina_SV@66.rosпотребнадзор.ru), S. A. Kovyazina¹, S. V. Kuzmin¹,
A. I. Yurovskikh¹, O. V. Tsvirkun² (o.tsvirkun@gabrich.ru), A. G. Gerasimova², N. T. Tikhonova²,
L. N. Malyamova³, S. S. Smirnova³, A. N. Kharitonov⁴, E. A. Rybinskova⁵
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10006

¹ The administration of Service of Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Wellbeing in the Sverdlovsk region, Ekaterinburg

² Federal Budgetary Institution of Science «Gabrichovsky Research Institute by Epidemiology & Microbiology», of Federal Service of Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

³ Ministry of Healthcare of the Sverdlovsk region, Ekaterinburg

⁴ State Budgetary Institution of Public Health of the Sverdlovsk region «Sverdlovsk Regional Center for AIDS Prevention and Control», Ekaterinburg

⁵ Municipal Autonomous Institution «City Center of Medical Prevention», Ekaterinburg

Abstract

Objective. In the Russian Federation on the background of the sporadic incidence of measles, the trend is not highly uniform distribution of morbidity on territories of the country with the formation of local outbreaks, including the result of nosocomial infection. Find out the causes of the outbreak, for example the territory, for 15 years keeping and epidemic well-being in relation to measles, high vaccination coverage in children and adults, to assess the capacity of health care organizations and epidemiology to prevent the spread of measles and the elimination of flash was the goal of this research.

Material and methods. A retrospective epidemiological analysis was held: the incidence of measles for the period 2001–2016 in the Sverdlovskiy region ; 76 «Cards epidemiological case investigation suspected measles», was from October to December 2016; the analysis of the extraordinary and final reports of the measles outbreak, reports on the activities carried out in the outbreak of measles.

Laboratory verification of cases suspected were examined the ELISA method in the Perm regional centre, on the basis of detection of specific IgM and/or IgG increase.

Molecular genetic research of 15 clinical specimens were performed at the Scientific-methodical centre on supervision of measles and rubella (Gabrichevsky Research Institute by Epidemiology & Microbiology», Moscow).

Results. During the period c from 40 to 51 week of 2016 measles ill 76 people, mostly (66 persons) residents of the city of Yekaterinburg. Prevailed among the infected children was 67% (51 persons), usually not vaccinated against this infection – 90% (46) of children had a measles vaccination. All cases were laboratory confirmed. Expected sources or place of infection was established in 90.8% of cases. Among cases and 72.4% (55 persons) amounted to unvaccinated against measles, 11.8 per cent (9 people) were vaccinated once, of 15.8% (12) had a two-fold vaccination.

In 8 hospitals was 8 foci of measles, 6 of which had spread. Among the cases of measles identified in health facilities, 35 children and 19 adults, including 5 health workers and 3 medical students. The formation of foci of nosocomial infection contributed to missed cases of measles, late diagnosis, significantly reduce the effectiveness of anti-epidemic measures. The results of molecular genetic studies of 15 clinical samples of patients selected at 42–44, and 47–49 weeks possible to establish the circulating strains of measles virus genotype D8. Epidemiological investigations and the common genetic variant circulating genotypes, selected at different stages of measles spread from different foci made it possible to combine all cases in one outbreak. Analysis of clinical manifestations of measles have testified to the fact that measles is proceeded typically in 92.2% of cases. Eleven drifts infection in educational institutions of Ekaterinburg was not accompanied by the secondary spread, indicating good collective immunity.

Conclusion. Thus, a retrospective epidemiological analysis of outbreaks of measles showed that in conditions of sporadic measles in doctors reduced vigilance against measles. Late diagnosis of measles and as a consequence of its failure to carry out anti-epidemic measures led to the spread of infection, as well as skid measles in other medicine organization, which consisted of nosocomial foci.

The present outbreak showed that measles requires constant attention, especially during her long absence in the region. It is only possible to prevent sustained secondary transmission if measles vaccination coverage is high for the entire population.

Key words: epidemic process, measles, outbreak

Введение

Процесс элиминации кори в Европейском регионе сопровождается регистрацией вспышек разной степени интенсивности. Чувствительный к этой инфекции контингент формируется преимущественно за счет непривитых по религиозным, морально-этическим соображениям, не охваченных системой медицинского обслуживания, не достигших прививаемого возраста и др. [1–8].

Благодаря поддержанию высокого охвата прививками детского и взрослого населения заболеваемость корью в Российской Федерации снизилась до спорадического уровня. При этом сохраняется тенденция крайне неравномерного распределения заболеваемости по территориям страны с формированием локальных вспышек, в том числе в результате внутрибольничного заражения.

Цель данного исследования – выяснить причины возникновения вспышки на примере территории, в течение 15 лет сохранявшей эпидемиологическое благополучие в отношении кори, с высоким охватом прививками детского и взрослого населения, определить возможности организаций здравоохранения и Роспотребнадзора

по предупреждению распространения кори и ликвидации вспышки.

Материалы и методы

Демографические показатели Свердловской области: численность населения – 4115 531 человек, в том числе детей от 0 до 14 лет – 763 394 человека; количество муниципальных образований – 94, в том числе муниципальные образования «закрытого» типа – 4.

Анализ коллективного иммунитета к кори населения Свердловской области проводился по данным формы федерального статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» и уровню охвата прививками населения области.

Ретроспективный анализ заболеваемости корью в области за 15 лет (2001–2016 гг.) осуществлялся по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и «Карт эпидемиологического расследования случая подозрительного на корь» Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой. Кроме того, были рассмотрены

76 «Карт эпидемиологического расследования случая подозрительного на корь», зарегистрированных с октября по декабрь 2016 г. и внеочередные и окончательные донесения о вспышке кори. В период вспышки наблюдение в очагах велось по календарным неделям.

Лабораторная верификация случая, подозрительного на корь, осуществлялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) в Пермском региональном центре, на основании выявления специфических IgM и/или нарастания IgG.

Молекулярно-генетические исследования 15 клинических образцов проводились в Национальном научно-методическом центре по надзору за корью и краснухой (ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского).

Результаты и обсуждение

Отмечен достигнутый уровень охвата прививками против кори: детей в возрасте 1 год (более 95%) поддерживается в области с 1999 г., с 2003 г. – охват двукратной иммунизацией детей 6 лет (более 95%), с 2012 г. – высокий (более 90%) охват прививками взрослых в возрасте 18–35 лет. В 2014 г. охват взрослых с 18 лет и старше двукратной иммунизацией против кори впервые превысил 40% и в 2016 г. достиг 51%.

До октября 2016 г. в Свердловской области регистрировались единичные случаи кори: с 2001 по 2015 г. – всего 20 случаев, из которых только 8 случаев были местные (этой характеристики нет в ф.1, но есть в «Картах расследования...», а 12 – завозные (из-за рубежа или с других территорий Российской Федерации). При этом вторичной передачи инфекции не наблюдалось. В частности, в апреле 2015 г. было зарегистрировано 3 случая кори, из которых один был завозной из Республики Кыргызстан, а два местных из семейного очага – мать и ребёнок, граждане Вьетнама, проживающие на территории Свердловской области. Источник местных случаев кори установить не удалось, в период возможного заражения семья за пределы области не выезжала и прямой контакт с инфекционным больным отрицали. При этом, на основании результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных в ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского и выявивших у заболевших штамм D8V вируса кори, циркулировавший в Республике Кыргызстан в 2014–2015 гг, можно заключить, что мог иметь место контакт лиц из семейного очага с заболевшим ребёнком, прибывшим из Республики Кыргызстан.

Эпидемиологическое благополучие по кори в Свердловской области было нарушено в 2016 г., когда в области стали регистрироваться случаи заболевания корью среди пациентов и персонала лечебно-профилактических организаций (в том числе среди студентов-медиков), среди неорганизованных и организованных (посещающих образовательные учреждения) детей, у работников предприятий

и учреждений, а также среди неработающих граждан. Вспышка сопровождалась формированием очагов кори разной степени интенсивности.

Первый случай кори был выявлен в октябре 2016 г.: заболел ребёнок в возрасте 1 года 10 месяцев, не привитой против кори из-за отказа родителей. За медицинской помощью обратились 25.09.2016, поставлен первичный диагноз ОРВИ. С появлением 05.10.2016 пятнисто-папулезной сыпи на фоне сохраняющейся лихорадки, ребёнок был госпитализирован 06.10.2016 в инфекционное отделение МАУ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга (далее ГКБ № 40) с предварительным диагнозом «корь», который был лабораторно подтвержден 12.10.2016. Источник заражения ребенка установить не удалось. Следующим в семье заболел четырехлетний брат, также не привитой против кори по причине отказа родителей (сыпь 15.10.2016). В данном семейном очаге вторичное распространение инфекции ограничилось двумя случаями заболевания корью.

В октябре 2016 г. на 40 неделе сформировался очаг кори в одном из отделений МАУ «Детская городская больница № 11» г. Екатеринбурга (далее ДГБ № 11), где на лечении находились дети с патологией органов дыхания, госпитализированные в экстренном порядке. Первой заболела девочка четырех лет не привитая против кори, находившаяся в ДГБ № 11 с 03.10.2016 по 14.10.2016 с диагнозом «бронхит». Сыпь, появившаяся 08.10.16, была расценена как герпетическая, а диагноз «корь?» был поставлен ретроспективно, только 02.11.2016 после расследования случая заболевания корью её 22-х летней матери, для которой она послужила источником заражения. Женщина двукратно привитая против кори, находилась в ГКБ № 40 в инфекционном отделении с 20.10.2016 с диагнозом ОРВИ. С появлением сыпи 20.10.2016 больная была обследована как пациентка с экзантемным заболеванием на наличие IgM к вирусу кори [9]. Положительный результат обследования на корь и клиническая симптоматика позволили поставить заболевшей окончательный диагноз – «корь нетипичная, средней тяжести, без осложнений». Источник заражения для ребенка установить не удалось. Несмотря на то, что случай кори у девочки выявлен ретроспективно, он был лабораторно подтвержден на 24 сутки от даты появления сыпи.

В том же отделении ДГБ № 11 на 41 неделе выявлен ещё один заболевший с экзантемной сыпью с 10.10.2016, не привитой против кори ребёнок четырех лет. Учитывая единое место заражения – отделение ДГБ № 11, время поступления и длительность пребывания детей в отделении, практически одновременное появление пятнисто-папулезной сыпи у детей, можно предположить наличие единого источника инфицирования, который не был установлен.

С 20.10.2016 (43 неделя) в ДГБ № 11 начали регистрироваться случаи вторичного заражения

восприимчивых лиц из числа пациентов и родственников, ухаживающих за больными детьми (см. рис. 1), что явилось следствием позднего проведения противоэпидемических мероприятий, в том числе: закрытие отделений на прием пациентов и максимальная их выписка, введение гамма-глобулина не привитым детям, которые не дали ожидаемого эффекта из-за несвоевременной диагностики кори у первых заболевших, при наличии клинических проявлений, подпадающих под стандартное определение случая кори.

Более того, случаи кори стали регистрироваться уже в нескольких отделениях стационара. Всего в стационаре с 40 по 47 неделю зарегистрировано 18 случаев кори: у 17 детей и у 6 взрослых.

С 43 недели стали регистрироваться случаи заноса инфекции в другие стационары. Внутрибольничное заражение корью наблюдалось ещё в 7-и лечебно-профилактических учреждениях трех муниципальных образований области, в том числе в г. Екатеринбурге:

- МАУ «Детская городская клиническая больница № 9» (г. Екатеринбург) – 1 случай заболевания ребенка в результате заражения в приемном отделении от больного корью ребенка;
- МАУ «Детская городская больница № 15» (г. Екатеринбург) – 2 случая кори: внутрибольничное инфицирование пациента в инфекционном отделении и персонала при контакте с больным корью ребенком;
- МАУ «Городская клиническая больница № 40» (г. Екатеринбург) – 12 случаев кори: внутрибольничное инфицирование 7 пациентов и 2 санита-

рок, 3 студенток ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

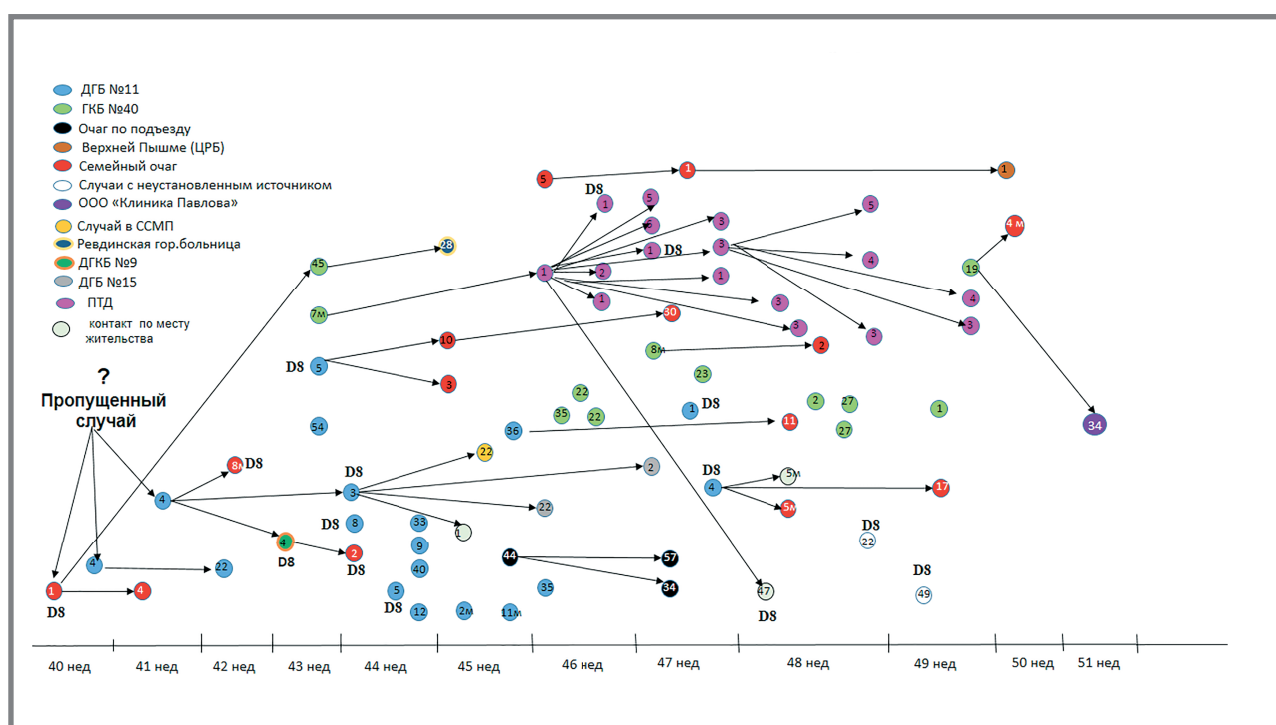
- ООО «Клиника Павлова» (г. Екатеринбург) – 1 случай кори: инфицирован фельдшер больницы при посещении больного на дому;
- ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер» (г. Екатеринбург) – 17 случаев кори: внутрибольничное инфицирование детей в детском фтизиатрическом отделении № 1;
- ГБУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П. Д. Бородин» (г. Верхняя Пышма) – 1 случай: внутрибольничное инфицирование ребенка в инфекционном отделении;
- ГБУЗ СО «Ревдинская городская больница» (г. Ревда) – 1 случай: медицинский работник заразился от пациента.

Таким образом, в 8-и лечебно-профилактических учреждениях зарегистрировано 8 очагов кори, из которых в 6 имело место распространение инфекции. Среди заболевших корью, заражение которых произошло в лечебно-профилактических организациях – 35 детей и 17 взрослых, в том числе 5 медицинских работников и 3 студента-медика.

На 44 неделе был отмечен занос кори в густонаселенный район г. Екатеринбурга, большую долю которого занимают оседлые цыгане, однако, благодаря своевременно проведенным противоэпидемическим мероприятиям, масштабного распространения заболеваемости в данной группе не наблюдалось – при общем количестве контактных 606 человек, в том числе 426 детей, заболел

Рисунок 1.

Схема распространения кори в Свердловской области в 2016 году



только один ребенок (1 г. 5 мес.), не привитой от кори из-за отказа родителей.

С 45 по 51 неделю случаи кори регистрировались также в городских округах Верхняя Пышма, Ревда и Невьянск (см. рис. 1). Заболело 5 человек, в том числе 3 ребёнка. Вторичное распространение инфекции наблюдалось только в г. Верхняя Пышма, где с 46 по 50 неделю сформировался очаг из 3 заболевших.

В период вспышки было сформировано 50 семейных очагов кори. Вторичное распространение инфекции наблюдалось в 10-ти домашних очагах, где из числа контактных лиц по месту жительства (3505 чел.) и в семьях (37 чел.) заболело – 14 человек. В образовательные учреждения г. Екатеринбурга было 11 заносов кори, не сопровождавшихся вторичным распространением инфекции, что свидетельствовало о высоком уровне коллективного иммунитета.

Результаты молекулярно-генетических исследований 15 клинических образцов, отобранных у пациентов на 42–44 и 47–49 недели, позволили установить циркуляцию штамма вируса кори генотипа D8. Данные эпидемиологического исследования и единый генетический вариант циркулирующего генотипа, выделенный на разных этапах распространения кори, из разных очагов позволили объединить все случаи в одну вспышку.

Всего за период вспышки корью в области заболело 76 человек, преимущественно (66 чел.) жители г. Екатеринбурга. Среди заболевших преобладали дети до 17 лет – 67% (51 чел.), в том числе один подросток 17 лет. Все случаи кори были лабораторно подтверждены. Предполагаемые источники

или место заражения были установлены в 90,8% случаев, что превысило индикатор качества эпидемиологического надзора ВОЗ (не ниже 80%).

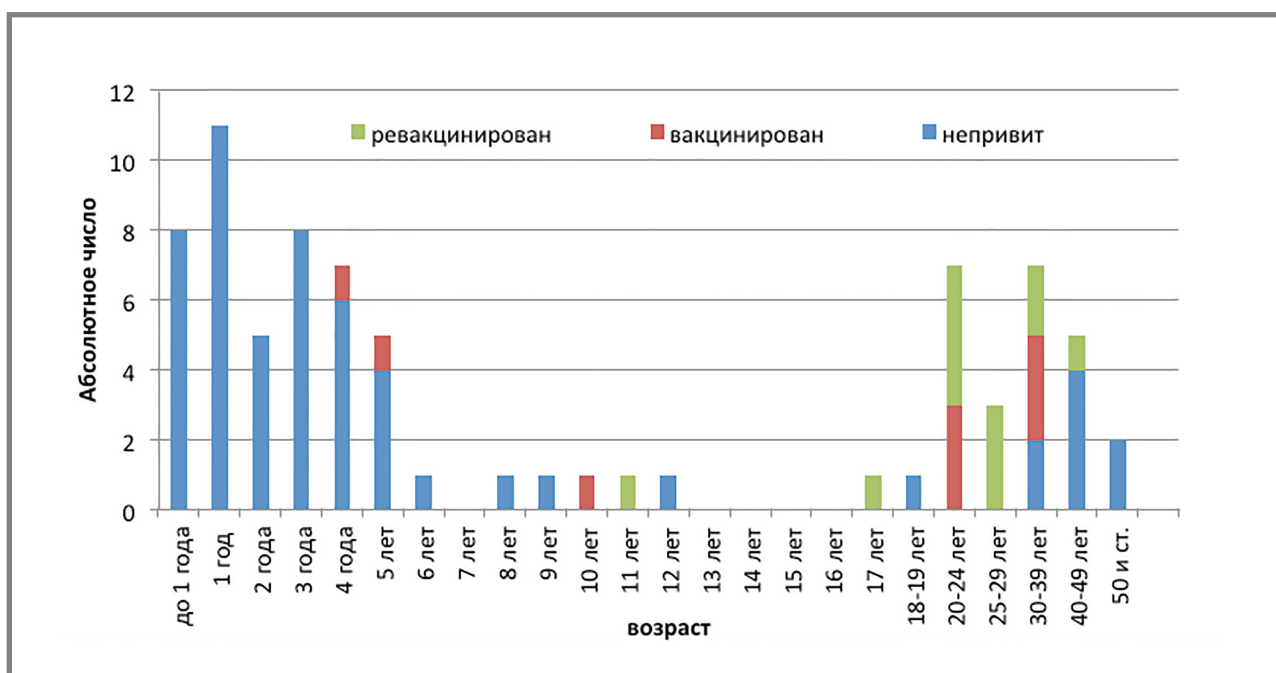
Среди заболевших 72,4% (55 чел.) не были привиты против кори, 11,8% (9 человек) были привиты однократно, 15,8% (12 человек) – двукратно. Дети болели корью преимущественно непривитые 90,2% (46 из 51), что косвенно свидетельствует о качестве профилактической работы и высоком популяционном иммунитете среди детского населения (рис. 2).

Анализ клинических проявлений заболевания корью показал, что болезнь протекала в основном типично (70 чел. – 92,2%), при этом преобладали среднетяжелые формы (63 чел. – 90%). У четырех непривитых детей в возрасте от 1 года до 4 лет среднетяжелое течение инфекции осложнилось пневмонией (8,7% от непривитых). Легкая форма кори зарегистрирована у двух непривитых (семи-месячный ребёнок и взрослый 33 лет) и у пяти привитых взрослых в возрасте от 22 до 45 лет. Максимальный срок от последней прививки до заболевания составил 28 лет. Ведущими симптомами были пятнисто-папулезная сыпь (100% случаев) и лихорадка (98,6% случаев). Патогномоничный для кори признак – пятна Филатова-Коплика – наблюдался у 69,7% заболевших. Кашель отмечался у 86,8% пациентов, ринит – у 72,3%, конъюнктивит – 46%, энантема – у 46%, пигментация – у 92,1% больных корью.

Атипичные формы кори наблюдались у 6 пациентов (2 детей в возрасте 4–5 лет и 4 взрослых в возрасте 22–57 лет) из которых трое взрослых имели две прививки против кори, один ребенок 5 лет одну прививку, двое не были привиты (ребенок 4 лет

Рисунок 2.

Характеристика случаев кори (абс. числах) в Свердловской области в 2016 году по возрастам и прививочному анамнезу



и взрослый 57 лет). Атипичность в четырех случаях проявлялась отсутствием этапности высыпаний, в двух – температура либо отсутствовала, либо держалась на уровне 37,5 °С в течение одного дня.

После регистрации четвертого лабораторного подтверждения случая кори сложившуюся в регионе ситуацию расценили как начинавшееся эпидемическое неблагополучие и с 28.10.2016 г. были введены правовыми актами Управления Роспотребнадзора по Свердловской области ограничительные мероприятия в масштабах г. Екатеринбурга и области, которые включали в себя: временный не допуск граждан не болевших корью, не привитых против кори, привитых однократно, не имеющих документального подтверждения прививок против кори в образовательные и оздоровительные организации; не допуск к работе медицинских работников и студентов-медиков, а также педагогов. В лечебно-профилактических учреждениях организованы посты охраны на входе в отделения для больных корью; организовано проведение параклинических исследований в боксах, в т. ч. проведение рентгенографии, закрепление медицинского персонала за палатами; запрещены практические занятия со студентами. При регистрации случаев подозрения на корь в 9 муниципальных образованиях области вынесены Постановления глав о введении ограничительных мероприятий.

Предписания о проведении дополнительных противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение распространения кори были выданы руководителям 644 хозяйствующих субъектов (образовательных учреждений (школы, дошкольные учреждения, дополнительного образования, ВУЗы, СУЗы), лечебно-профилактических организаций, учреждений транспорта, торговли, коммунальной и социальной сферы обслуживания и др.).

Организованы потоки оперативной информации между органами исполнительной власти, структурами регионального Роспотребнадзора, руководителями предприятий и организаций. В ежедневном режиме проводились медицинские штабы с территориальными отделами Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, филиалами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», руководителями лечебно-профилактических учреждений, еженедельно – селекторные совещания с руководителями лечебно-профилактических учреждений и аппаратные совещания у заместителя Губернатора Свердловской области по вопросу эпидемиологической ситуации по кори и мерах, направленных на предотвращение дальнейшего распространения кори в Свердловской области. Минздравом Свердловской области и Управлением здравоохранения администрации г. Екатеринбурга было организовано проведение подчищающей иммунизации против кори, пересмотр медицинских отводов от прививок против кори, проведение

углубленного расследования случаев заболевания корью привитых с целью выявления фактов фальсификации прививочного анамнеза, организация выборочных серологических исследований напряженности иммунитета к кори у лиц старше 55 лет, закупка дополнительных объемов вакцин.

Для предупреждения случаев заболевания корью иностранных рабочих и мигрантов Управлением Роспотребнадзора по Свердловской области в адрес Департамента по труду и занятости населения Свердловской области, ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих предпрятий», Управления по вопросам миграции ГУ МВД России по Свердловской области направлены письма о необходимости иммунизации против кори иностранных граждан. В Управлении Роспотребнадзора по Свердловской области проведено совещание с представителями Управления по вопросам миграции ГУ МВД России по Свердловской области по вопросу организации проведения вакцинопрофилактики против кори среди мигрантов, прибывающих на территорию Свердловской области.

С целью повышения информированности населения организована «горячая линия» по вопросам профилактики кори, активизирована санитарно-просветительная работа с населением с использованием современных средств коммуникации. В г. Екатеринбурге проводилась трансляция аудиоролика «Профилактика кори» в 6-ти крупных торговых центрах и общественном транспорте (охват более 500 тыс. человек), осуществлялась таргетированная реклама в интернете (количество более 12 000 тыс. выходов), размещалась информация на городских сайтах (количество более 600 тыс. просмотров) и в социальных сетях (охват более 16 тыс. пользователей).

При поддержке администрации г. Екатеринбурга тиражированы информационные материалы по профилактике кори для населения города (более 14,5 тыс. экземпляров), которые распространялись в образовательных учреждениях, торговых центрах, общественном транспорте, в многофункциональных центрах и других местах массового посещения.

В ходе эпидемиологических исследований были расширены границы очагов и определено общее количество контактных – 28 678 чел., в том числе 17 497 взрослых и 11 181 ребенок, из которых подлежало иммунизации по эпидпоказаниям 4553 чел. (15,9% от числа контактных), в том числе детей – 506 (4,5%) и взрослых без ограничения возраста – 4047 (23,1%).

С целью максимального охвата прививками в лечебно-профилактических учреждениях для подворных обходов, включая вечернее время и выходные дни, с 03.11.2016 была организована работа 19 мобильных прививочных бригад, задача которых заключалась в проведении вакцинации против кори лиц, имевших не только установленный, но и вероятный

контакт с больным корью. В результате в очагах было привито 4377 человек, что составило 96,1% от подлежащих. В лечебно-профилактических учреждениях по эпидемическим показаниям необходимо было вакцинировать 184 контактных человека, был привит 151 человек (82,1%), в том числе 142 взрослых и 9 детей, 32 ребёнка первого года жизни получили иммуноглобулин. Кроме того, в Свердловской области была организована подчищающая иммунизация против кори детского и взрослого населения, в рамках которой привито 84 821 человек, в том числе 24 783 ребёнка. Для удобства населения была организована работа прививочных кабинетов лечебно-профилактических учреждений в вечернее время и в выходные дни.

Таким образом, совместные усилия специалистов разного профиля по организации и проведению противоэпидемических мероприятий в городе и области позволили локализовать очаги и предупредить масштабное распространение инфекции.

Для предупреждения завоза инфекции в столицу, куда готовился выезд детей на общероссийскую ёлку в Государственном Кремлевском Дворце, оперативно (Минздрав, Минобр Свердловской обл., Управление Роспотребнадзора по Свердловской обл.) было организовано серологическое обследование 33 из 37 сопровождающих лиц, с неизвестным прививочным анамнезом, на напряженность иммунитета к вирусу кори. При исследовании сывороток у 25 обнаружены IgG в защитных титрах, 8 человек оказались серонегативными и были вакцинированы противокоревой вакциной. А четверо взрослых были привиты против кори без обследования. Дети, выезжающие в Москву, были привиты ранее в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Таким образом, ретроспективный эпидемиологический анализ вспышки кори показал, что в условиях спорадической заболеваемости корью у врачей снижается настороженность в отношении

кори, что приводит к несвоевременной постановке диагноза и позднему проведению противоэпидемических мероприятий.

Вспышки кори среди пациентов лечебно-профилактических учреждений случаются всё чаще, что объясняется скоплением в одном месте большого числа пациентов, как правило, не привитых против кори. Наличие у пациента пятнисто-папулезной сыпи и лихорадки, нередко расценивается как аллергическая сыпь на фоне ОРВИ, что увеличивает возможность пропуска случаев заболевания корью. К сожалению, врачи редко используют возможность лабораторного обследования пациента, хотя, согласно определению стандартного случая кори ВОЗ, наличие у пациента пятнисто-папулезной сыпи и температуры должно быть расценено как случай, подозрительный на корь, который подлежит обязательному лабораторному обследованию [9]. Между тем несвоевременная диагностика кори и отсроченное проведение противоэпидемических мероприятий могут приводить к распространению инфекции и заносу кори в другие лечебно-профилактические учреждения, где сформируются внутрибольничные очаги.

Следует отметить, что накоплению восприимчивых к кори лиц способствует всё увеличивающееся число отказов от прививок. Скорость накопления восприимчивых к кори лиц напрямую зависит от организации иммунопрофилактики на территории, грамотности медицинского персонала, социальной мобилизации населения с формированием приверженности вакцинации.

Настоящая вспышка показала, что корь требует постоянного внимания, особенно в период её длительного отсутствия в регионе. Предупредить устойчивую вторичную передачу инфекции возможно только при высоком охвате прививками против кори всего населения.

Литература

1. Antona D, Lévy-Bruhl D, Baudonet C, Freymuth F, Lamy M, Maine C. et al. Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(3): 357–364.
2. Pegorie M, Shankar K, Welfare W. S., Wilson R. W., Khirya C., Munslow G. et al. Measles outbreak in Greater Manchester, England, October 2012 to September 2013: epidemiology and control. *Source: Eurosurveillance* 2014; 19 (49): 20982. Available at: <http://www.eurosurveillance.org>.
3. Hukic M, Ravlija J, Karakas S, Mulaomerovic M, Dedic Ljubovic A, Salimovic-Basic I et al. An ongoing measles outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, 2014 to 2015. *Source: Eurosurveillance* 2015;20(9): 21047. Доступно на: <http://www.eurosurveillance.org>.
4. Stanescu A., Janta D., Lupulescu E., Necula G., Lazar M., Molnar G. Ongoing measles outbreak in Romania, 2011. *Eurosurveillance* – 2011; 16 (31): 19932. Доступно на: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19932>.
5. Richard J. L., Masserey Spicher V. Large measles epidemic in Switzerland from 2006 to 2009: consequences for the elimination of measles in Europe. *Eurosurveillance*.2009; 14 (50). Доступно на: <http://www.eurosurveillance.org>.
6. Kouadio I. K., Kamigaki T., Oshitani H. Measles outbreaks in displaced populations: a review of transmission, morbidity and mortality associated factors. *BMC Int Health Hum Rights*. 2010; 10 (5): 1–11. Доступно на: <http://www.biomedcentral.com/1472-698X/10/5>.
7. Vivancos R., Keenan A., Farmer S., Atkinson J., Coffey E., Dardamissis E. et al. An ongoing large outbreak of measles in Merseyside, England, January to June 2012. *Eurosurveillance*, 2012; 17, Issue 29. Доступно на: <http://www.eurosurveillance.org>.
8. Jones G., Haeghebaert S., Merlin B., Antona D., Simon N., Elmouden M. Measles outbreak in a refugee settlement in calais, france: january to february 2016. *Eurosurveillance*, 2016; Issue 11, 17 Доступно на: <http://www.eurosurveillance.org>.
9. Приказ Роспотребнадзора от 5 февраля 2010 г. № 33 «Об обследовании больных с экзантемой и лихорадкой в рамках реализации программы ликвидации кори». Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/902201050>

References

1. Antona D, Lévy-Bruhl D, Baudonet C, Freymuth F, Lamy M, Maine C. et al. Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(3): 357–364.
2. Pegorie M, Shankar K, Welfare W. S., Wilson R. W., Khirya C., Munslow G. et al. Measles outbreak in Greater Manchester, England, October 2012 to September 2013: epidemiology and control. *Source: Eurosurveillance* 2014; 19 (49): 20982. Available at: <http://www.eurosurveillance.org>.
3. Hukic M, Ravlija J, Karakas S, Mulaomerovic M, Dedic Ljubovic A, Salimovic-Basic I et al. An ongoing measles outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, 2014 to 2015. *Source: Eurosurveillance* 2015;20(9): 21047 Available at: <http://www.eurosurveillance.org>.
4. Stanescu A., Janta D., Lupulescu E., Necula G., Lazar M., Molnar G. Ongoing measles outbreak in Romania, 2011. *Eurosurveillance* – 2011; 16 (31): 19932. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19932>.
5. Richard J. L., Masserey Spicher V. Large measles epidemic in Switzerland from 2006 to 2009: consequences for the elimination of measles in Europe. *Eurosurveillance*.2009; 14 (50). Available at: <http://www.eurosurveillance.org>.
6. Kouadio I. K., Kamigaki T., Oshitani H. Measles outbreaks in displaced populations: a review of transmission, morbidity and mortality associated factors. *BMC Int Health Hum Rights*. 2010; 10 (5): 1–11. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-698X/10/5>.
7. Vivancos R., Keenan A., Farmer S., Atkinson J., Coffey E., Dardamissis E. et al. An ongoing large outbreak of measles in Merseyside, England, January to June 2012. *Eurosurveillance*, 2012; 17, Issue 29. Available at: <http://www.eurosurveillance.org>.
8. Jones G., Haeghebaert S., Merlin B., Antona D., Simon N., Elmouden M. Measles outbreak in a refugee settlement in calais, france: january to february 2016. *Eurosurveillance*, 2016; Issue 11, 17 Available at: <http://www.eurosurveillance.org>.
9. The order of Rosptotrebnadzora from February 5, 2010 N 33 «About the examination of patients with exanthema and fever in the framework of the program of elimination of measles». Available at [http://docs.cntd.ru/document/902201050\(in Russian\)](http://docs.cntd.ru/document/902201050(in Russian)).

Сибирская язва в Российской Федерации: совершенствование эпизоотолого-эпидемиологического надзора на современном этапе

Е. Г. Симонова^{1,2} (simonova_e_g@mail.ru), С. А. Картавая¹, С. Р. Раичич¹,
М. Н. Локтионова^{1,2}, А. А. Шабейкин³
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10007

¹ ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

³ ФГБНУ ФНЦ «Всероссийский НИИ экспериментальной ветеринарии им. К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко РАН, Москва

Резюме

Совершенствование эпизоотолого-эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Российской Федерации приобретает особую актуальность в современных условиях. Целью исследования явилась оценка современной ситуации по сибирской язве в Российской Федерации, разработка и внедрение эффективных технологий эпизоотолого-эпидемиологического надзора. Материалами исследования послужили данные официальной статистики, информационно-аналитические и архивные материалы; данные ГИС «Сибирская язва» и кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации с дополнениями и изменениями от 2017 г., материалы публикаций и результаты собственных исследований. Выявлены современные проявления эпизоотического и эпидемического процессов сибирской язвы на территории Российской Федерации, характеризующиеся регистрацией вспышек на фоне снижения заболеваемости сибирской язвой среди людей и животных. Определены направления действующей системы надзора, которая на современном этапе заключается в организации мониторинга факторов риска, актуализации кадастров СНП, расширении баз данных за счет сведений о почвенных очагах, использовании методологии комплексной оценки и ГИС-технологий для определения опасности территорий.

Ключевые слова: сибирская язва, эпизоотолого-эпидемиологический надзор, стационарно неблагополучный пункт, почвенный очаг сибирской язвы, оценка риска, факторы риска.

Anthrax in the Russian Federation: Improvement of Epizootic-Epidemiological Surveillance at the Present Stage

E. G. Simonova^{1,2} (simonova_e_g@mail.ru), S. A. Kartavyaya¹, S. R. Raichich¹, M. N. Loktionova^{1,2}, A. A. Shabeykin³
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10007

¹ Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal State Budget Institution of Science Federal Center of Science «All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Sciences named K. I. Scriabin and Ya. R. Kovalenko, the Russian Academy of Sciences

Abstract

The improvement of epizootic-epidemiological surveillance of anthrax in the Russian Federation acquires particular urgency in modern conditions. The aim of the study was to assess the current situation of anthrax in the Russian Federation and to develop and implement effective technologies of epizootic-epidemiological surveillance. The materials of the study were data from official statistics, information-analytical and archival materials; GIS «Anthrax» data and The Cadastre of the settlements characterized by persistent risk of anthrax in the Russian Federation, as well as materials of publications and results of own researches. The modern manifestations of both epizootic and epidemic processes of anthrax in the Russian Federation, characterized by the occurrence of outbreaks during the reduce in incidence of anthrax among humans and animals, were revealed. The directions of the current surveillance system have been determined.

Key words: anthrax, epizootic-epidemiological surveillance, areas characterized by persistent risk of anthrax, soil focus of anthrax, risk assessment, risk factors

Введение

Согласно современным представлениям, инструментом познания эпидемического процесса,

основой для оценки и прогнозирования ситуации, а также управления ею в широком смысле является эпидемиологический надзор [1, 2]. Надзор

за болезнями, общими для человека и животных, к числу которых относится сибирская язва, носит характер эпизоотолого-эпидемиологического. Он отличается сложностью организации, значительным объемом собираемой и анализируемой информации, что требует применения эффективных технологий. Совершенствование эпизоотолого-эпидемиологического надзора за сибирской язвой приобретает особую актуальность в современных условиях, когда на фоне действия факторов риска и снижения заболеваемости людей и животных продолжается регистрация вспышек [3–5]. Сохранение эпизоотолого-эпидемиологического неблагополучия подтвердила последняя крупнейшая в современной России вспышка сибирской язвы на Ямале, возникшая на месте расположения «дремлющих» почвенных очагов. В результате летом 2016 г., вопреки прогнозам развития ситуации, пало более 2,5 тыс. голов животных и заболело 36 человек [5, 6]. Главной причиной данной вспышки стала недооценка существующего стационарного неблагополучия территорий, которое может проявляться под действием известных факторов риска [7, 8]. Таким образом, современный этап совершенствования надзора за сибирской язвой должен состоять в раннем распознавании, анализе и оценке эпизоотологического и эпидемиологического рисков.

В этой связи **целью исследования** явилась оценка современной ситуации по сибирской язве в Российской Федерации, а также разработка и внедрение эффективных технологий эпизоотолого-эпидемиологического надзора.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили данные официальной статистики, собранные в период с 2001 по 2016 г. (формы федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № №23-06 и 23-09 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний», статистические данные о заболеваемости сибирской язвой животных в Российской Федерации – ф. 1-BET, ф. 1-BET A); информационно-аналитические и архивные материалы; данные ГИС «Сибирская язва» и кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации с дополнениями и изменениями от 2017 г.

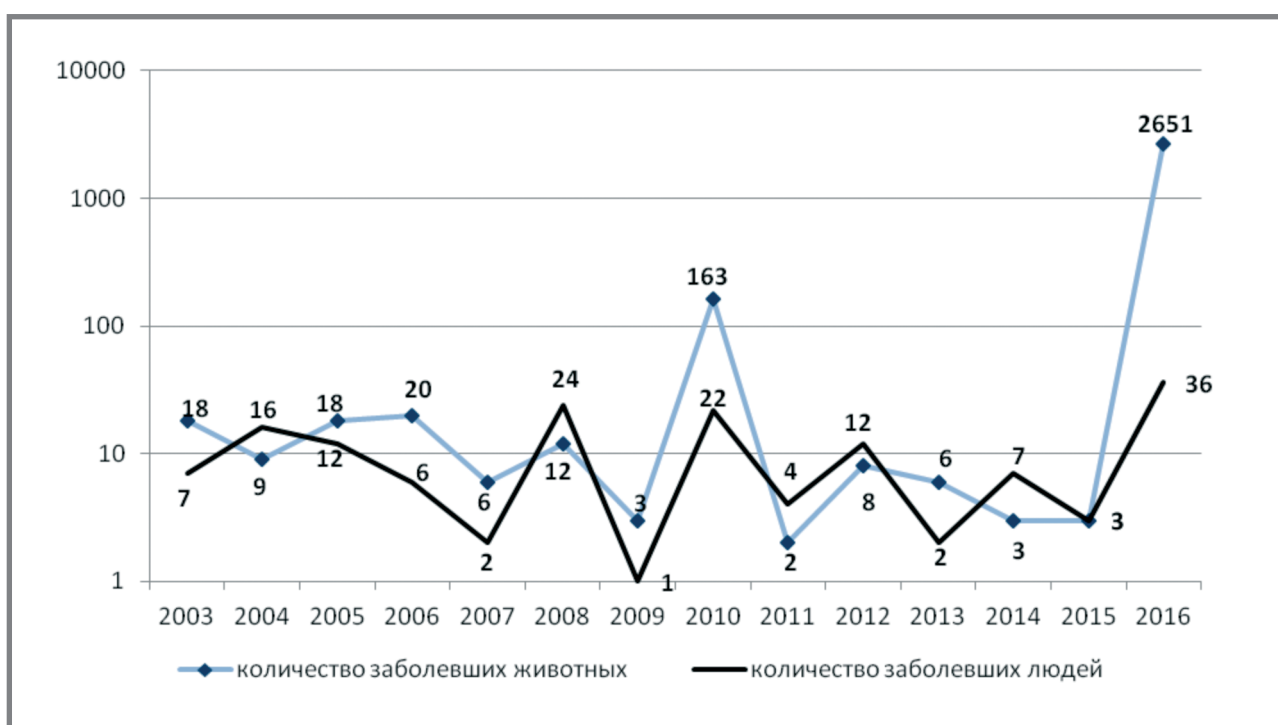
Обработку и анализ результатов проводили на персональном компьютере с использованием прикладных статистических программ (STATISTICA), картографическую визуализацию сибиреязвенных захоронений, а также ранжирование территорий по плотности стационарно неблагополучных пунктов (СНП) проводили с использованием географической информационной системы с открытым кодом Quantum GIS (QGIS).

Результаты и обсуждение

Обобщение и систематизация результатов эпизоотолого-эпидемиологического надзора позволило охарактеризовать ситуацию по сибирской язве в России с начала века. Установлено, что с 2001 по 2016 г. заболело 168 человек. Случаи сибирской язвы у людей регистрировались ежегодно, их разброс составил от одного (2009 г.) до 36 случаев

Рисунок 1.

Заболеваемость сибирской язвой людей и животных в Российской Федерации в 2001–2016 гг. (абс.)



(2016 г.). Заболеваемость в динамике не имела тенденции к снижению и с 2007 г. приобрела характер цикличности с ежегодными чередованиями подъемов и спадов (рис. 1).

Заболеваемость людей регистрировалась в 24-х субъектах страны. Особое эпидемическое неблагополучие отмечалось в республиках Дагестан, Башкортостан, Бурятия, Северная Осетия-Алания, Оренбургской, Волгоградской, Омской областях, Алтайском и Ставропольском краях, а также Ямало-Ненецком автономном округе. С начала века максимальное число случаев было выявлено в федеральных округах: Северо-Кавказском (СКФО), Уральском (УФО), Приволжском (ПФО), Сибирском (СФО) и Южном (ЮФО). В Центральном федеральном округе (ЦФО) зарегистрировано 4 случая сибирской язвы (табл. 1).

Очаговость носила преимущественно группой характер – из 55 очагов в 31 заболело 144 человека, что составило 86% от общего числа зарегистрированных случаев. Во время каждой вспышки риску заражения подвергалось от 3-х до 1,5 тыс. человек. Общее число контактных превысило 5,5 тыс. человек.

Мужчины болели в 2 раза чаще, чем женщины, также как и сельские жители активного трудоспособного возраста. Ведущим механизмом и путем передачи возбудителя сибирской язвы оставался контактный. Заражение происходило преимущественно в процессе вынужденного убоя при разделке туш и захоронении трупов животных, павших от сибирской язвы; при уходе за больными животными (20%), а также при кулинарной обработке инфицированного мяса (15%). Пищевой путь передачи был реализован в 8% случаев, причина заражения осталась не установленной в 4% случаев. Практически у всех заболевших регистрировалась кожная форма сибирской язвы, имеющая

среднетяжелое или легкое (по 35%) клиническое течение. Летальность составила 4% и была обусловлена тяжелым течением, а также поздней обращаемостью за медицинской помощью.

При оценке современной эпизоотологической ситуации в России установлено, что в 2001–2016 гг. был зарегистрирован 121 эпизоотический очаг и 2922 случаев заболеваний сибирской язвой сельскохозяйственных животных. Максимальное число эпизоотических очагов зарегистрировано в Центральном (8 субъектов, 25% вспышек), Южном (4 субъекта, 20% вспышек), Приволжском (7 субъектов, 18% вспышек) и Северо-Кавказском (4 субъекта, 18% вспышек) федеральных округах. Заболеваемость животных не регистрировалась только на Северо-Западе страны.

Без учета экстраординарной эпизоотии 2016 г. в Ямало-Ненецком автономном округе, современный ареал болезни приходится преимущественно на лесостепную, степную, сухостепную и Кавказско-Крымскую горные зоны. В подавляющем большинстве случаев это районы с преобладанием черноземов и гораздо реже каштановых и серых лесных почв. Данные территории характеризуются традиционно развитым животноводством, а также значительным поголовьем скота, находящимся в личном пользовании сельских жителей.

Единичные вспышки регистрировались в районах с «нехарактерными» почвами, где ранее имели место массовые эпизоотии. Из общего числа заболевших животных (кроме оленей) более 80% приходилось на крупный, 10% – на мелкий рогатый скот, 7% – на свиней и 3% – на лошадей. Отмечено традиционное смещение регистрации заболеваемости животных на месяцы пастбищного периода, когда контакт с почвенными очагами наиболее вероятен – с мая по октябрь. Заболевания скота регистрировались преимущественно в частных

Таблица 1.

Эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в разрезе федеральных округов Российской Федерации в 2001–2016 гг.

ФО	Число неблагополучных субъектов	Число случаев, абс.	Удельный вес, %
СКФО	5	45	26,7
УФО	1	36	21,4
ПФО	5	30	17,8
СФО	5	29	17,3
ЮФО	5	24	14,3
ЦФО	3	4	2,4
СЗФО	0	0	0
ДФО	0	0	0
Итого	24	168	100

хозяйствах, что связано с более частым использованием пастбищного выпаса, а также со сложностью обеспечения полного охвата вакцинацией данного поголовья.

Таким образом, регистрация вспышек на фоне неуклонного снижения заболеваемости сибирской язвой среди людей и животных, отмечаемого в последние полвека, свидетельствует о значимости выявления системой надзора предпосылок и предвестников возможных осложнений ситуации. Важно это еще и в связи с меняющимися социально-экономическими и природными условиями, способствующими поддержанию эпизоотического и эпидемического процесса. В этой связи целью надзора за сибирской язвой в современных условиях должна стать оценка эпидемиологического риска.

Первоочередной задачей внедрения риск-ориентированной технологии надзора за сибирской язвой является мониторинг активности СНП. В значительной степени решение данной задачи облегчают федеральный и региональные кадастры СНП, в которых собрана информация об активности СНП за 100 и более лет [9–11].

По данным федерального кадастра, почти на четверти территории России находятся СНП

по сибирской язве. Однако информация, содержащаяся в кадастрах, нуждается в актуализации. Это обусловлено происходящими изменениями, связанными с исчезновением небольших населенных пунктов, дальнейшим развитием территорий, сопровождающимся объединением близлежащих населенных пунктов, а также изменением административно-хозяйственного деления страны. В противном случае, большая часть СНП будет утеряна, что отразится на объективности оценки риска. В этой связи, нами разработана структура базы данных, содержащая актуализированную информацию о СНП, включающую новые названия административных районов, муниципальных образований, населенных пунктов с их географическими координатами, которые позволят картировать СНП.

Актуализация кадастра, проведенная на примере Белгородской области – территории с высоко развитым животноводством, позволила избежать потерю информации по каждому четвертому из 456 учтенных СНП. Более 15% населенных пунктов и 13 администраций районов, на территории которых расположены СНП, оказались несуществующими. Около 8% населенных пунктов и 58 администраций в XXI веке получили новые названия. Значительные изменения коснулись

Рисунок 2.

Плотность стационарно неблагополучных пунктов и сибиреязвенные захоронения на территории Белгородской области (по данным актуализированного кадастра)

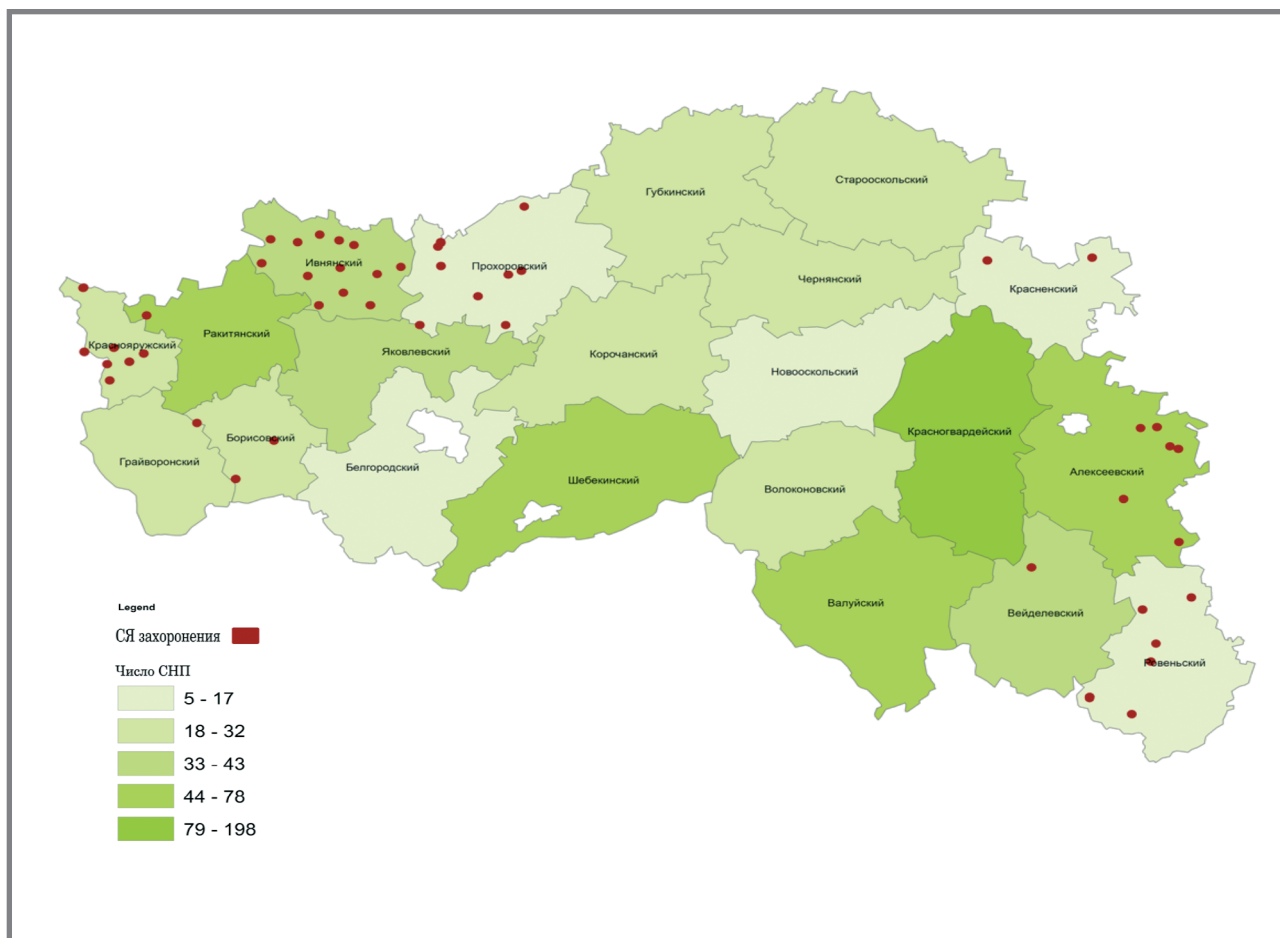


Таблица 2.

Классификация почвенных очагов сибирской язвы по степени потенциальной эпидемиологической опасности

Степень опасности	Характеристика почвенного очага
Максимальная	1. «Моровое поле» 2. Неорганизованное захоронение, в т. ч. зарывание в почву без сожжения
Средняя	1. Организованное в соответствии с ветеринарно-санитарными требованиями – сибиреязвенный скотомогильник 2. Захоронение зольного остатка
Минимальная	Захоронение в биотермическую яму

административных территорий округа, характеризующиеся интенсивным экономическим развитием. Среди них Красногвардейский район, территория которого имеет максимальную плотность СНП; Ракитянский, Валуйский, Шебекинский районы с плотностью СНП выше среднего, Старооскольский, Губкинский, и другие районы со средней плотностью (рис. 2).

Проведенные исследования, в том числе по выявлению причин вспышек, подтвердили необходимость не только проведения мониторинга активности СНП по сибирской язве, но и комплексной оценки опасности почвенных очагов.

С целью совершенствования надзора нами разработана методология оценки опасности почвенных очагов, которые в зависимости от способа захоронения (утилизации) трупа животного, павшего от сибирской язвы, или его останков, а также давности захоронения рассматриваются как «моровые поля», почвенные ямы, сибиреязвенные скотомогильники и биотермические ямы (табл. 2).

Определение опасности почвенного очага предполагает оценку его потенциальной опасности, а также природных, социальных и биологических факторов риска. В свою очередь, потенциальная опасность оценивается исходя из характеристик почвенного очага, а также предшествующей эпизоотической и эпидемической ситуации с учетом плотности и активности СНП.

К природным факторам риска относятся ландшафтные, гидрологические, гидрогеологические, а также почвенные условия, способствующие сохранению возбудителя в почве. Их изучают на основании анализа климатических условий, данных о типе почв, растительном покрове и другой значимой информации.

К социальным факторам, влияющим на степень опасности почвенного очага, относятся характеристики популяции животных, проживающего и работающего на территории природного очага населения, а также иные риски, связанные с особенностями хозяйственной деятельности. Для сибиреязвенных захоронений дополнительно оцениваются условия содержания, эксплуатации и контроля захоронения.

Биологические факторы риска изучаются в связи с результатами исследований на наличие

возбудителя сибирской язвы в объектах внешней среды.

Индикаторами почвенных очагов, как показали проведенные ранее исследования, служат сибиреязвенные захоронения [12]. Поэтому важной задачей надзора являются учет, картирование, а также оценка реальной опасности данных объектов. Ее результаты позволяют дифференцированно планировать профилактические мероприятия, в том числе определять адекватные санитарно-защитные зоны для данных объектов. За последние 10 лет по разработанной нами методике [13] определена эпидемиологическая опасность 50-и сибиреязвенных захоронений, расположенных на территориях Приволжского (21), Уральского (12), Центрального (10), Северо-Западного (3), Сибирского (2), Южного (1) и Северо-Кавказского (1) федеральных округов. По результатам оценки реальной опасности захоронений, установлены их санитарно-защитные зоны (СЗЗ), размеры которых составили от 1000 до 10 м. Адекватные размеры СЗЗ позволили расширить жилую застройку по градостроительному плану населенных пунктов, обеспечить безопасность при разработке новых нефтегазовых месторождений и добыче полезных ископаемых, а также при строительстве и реконструкции социально значимых объектов.

Таким образом, имеющаяся информация позволяет изучить проявления эпизоотического и эпидемического процессов сибирской язвы на территории Российской Федерации, которая в настоящее время характеризуется регистрацией вспышек на фоне неуклонного снижения заболеваемости сибирской язвой среди людей и животных.

Выводы

Действующая система надзора не настроена на выявление предпосылок и предвестников возможных осложнений ситуации и нуждается в совершенствовании, основные направления которого на современном этапе заключаются в организации мониторинга факторов риска, актуализации кадастров СНП, расширении баз данных за счет сведений о почвенных очагах, использовании методологии комплексной оценки и ГИС-технологий для определения опасности территорий.

Литература

1. Симонова Е.Г. Концепция управления эпидемическим процессом – от теории к практике. Медицинский альманах. 2012; 3: 43–46.
2. Симонова Е.Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; V.16. 4(95): 4 – 7. Simonova E.G. The modern stage in the development of epidemiological surveillance and the prospects for its improvement. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; V.16. 4(95): 4 – 7 (in Russian).
3. Симонова Е.Г. Концептуальные подходы к организации и проведению надзора за сибирской язвой в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 6: 4 – 8.
4. Шабейкин А.А., Гулюкин А.М., Зайкова О.Н., Лахтюков С.В., Храмов А.П. Обзор эпизоотической ситуации сибирской язвы в Российской Федерации. Влияние географических факторов на формирование современного ареала болезни. Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко. 2015; Т. 78: 422 – 432.
5. Рязанова А.Г., Аксенова Л.Ю., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Еременко Е.И., Цыганкова О.И., Варфоломеева Н.Г., Куличенко А.Н. Сибирская язва: Эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в 2015г., прогноз на 2016г. Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 2: 24 – 27. Rjazanova A.G., Aksenova L.Ju., Buravceva N.P., Golovinskaja T.M., Eremenko E.I., Cygankova O.I., Varfolomeeva N.G., Kulichenko A.N. Anthrax: Epidemiological and epizootic situation in 2015, forecast for 2016. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2016; 2: 24 – 27 (in Russian).
6. Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 году / Под редакцией А.Ю. Поповой, А.Н. Куличенко. ООО «Принт-2», Ижевск; 2017: -313 с. The experience of outbreak elimination of anthrax in Yamal in 2016 / Edited by A.Yu. Popova, A.N. Kulichenko. «Print-2». Izhevsk; 2017: -313 p (in Russian).
7. Симонова Е.Г., Картава С.А., Титков А.В., Локтионова М.Н., Раичич С.Р., Толпин В.А., Лупян Е.А., Платонов А.Е. Сибирская язва на Ямале: оценка эпизоотологических и эпидемиологических рисков. Проблемы особо опасных инфекций. 2017; 1: 89 – 93. Simonova E.G., Kartavaja S.A., Titkov A.V., Loktionova M.N., Raichich S.R., Tolpin V.A., Lupjan E.A., Platonov A.E. Anthrax in Yamal: an assessment of epizootic and epidemiological risks. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2017; 1: 89 – 93 (in Russian).
8. Симонова Е.Г., Локтионова М.Н., Картава С.А., Хадарцев О.С. Сибирская язва: оценка эпизоотологического - эпидемиологического риска в Российской Федерации на современном этапе. 2013; 2(69): 5 – 11. Simonova E.G., Loktionova M.N., Kartavaja S.A., Hadarcev O.S. Anthrax: an assessment of epizootic and epidemiological risk in the Russian Federation at the present stage. 2013; 2(69): 5 – 11 (in Russian).
9. Куличенко А.Н., Буравцева Н.П., Рязанова А.Г., Еременко Е.И. Сибирская язва на Северном Кавказе. Майкоп. 2016. Kulichenko A.N., Buravceva N.P., Rjazanova A.G., Eremenko E.I. Anthrax in the North Caucasus. Maykop; 2016 (in Russian).
10. Черкасский Б.Л., редактор. Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации. М.; 2005: 829. Cherkasskij B.L., editor. The Cadastre of the areas characterized by persistent risk of anthrax in the Russian Federation. Moscow; 2005: 829 (in Russian).
11. Базарова Г.Х., Лукьяненко Н.В., Дугаржапова З.Ф., Шевченко В.В. Изучение почв стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Республики Алтай и Алтайского края. Медицина в Кузбассе. 2016; Т. 15. 4: 53 – 57. Bazarova G.H., Luk'janenko N.V., Dugarzhapova Z.F., Shevchenko V.V. Study of soils in the areas characterized by persistent risk of anthrax in the Republic of Altai and the Altai Territory. Medicine in Kuzbass. 2016; V. 15. 4: 53 – 57 (in Russian).
12. Симонова Е.Г., Картава С.А., Локтионова М.Н., Ладный В.И. Эпидемиологическая опасность сибиреязвенных захоронений: теоретико-методологические аспекты. Медицина в Кузбассе. 2013; 2: 26 – 31. Simonova E.G., Kartavaja S.A., Loktionova M.N., Ladnyj V.I. Epidemiological danger of anthrax burial: theoretical and methodological aspects. Medicine in Kuzbass. 2013; 2: 26–31 (in Russian).
13. Картава С. А., Симонова Е. Г., Локтионова М. Н., Колганова О. А., Ладный В. И., Раичич С. Р. Научное обоснование размеров санитарно-защитных зон сибиреязвенных захоронений на основе комплексной оценки риска. Гигиена и санитария. 2016; Т. 95.7: 601 – 606.

References

1. Simonova E. G. The concept of epidemic language management – from theory to practice. Medical Almanac. 2012; 3: 43–46 (in Russian).
2. Simonova E. G. Conceptual approaches to the organization and conduction of surveillance of anthrax in the Russian Federation. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. 2016; 6: 4–8 (in Russian).
3. Simonova E. G. The modern stage in the development of epidemiological surveillance and the prospects for its improvement. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 16. 4 (95): 4–7 (in Russian).
4. Shabejkin A. A., Guljukin A. M., Zajkova O. N., Lahtjukov S.V., Hramov A. P. Anthrax epizootic situation overview in the Russian Federation. The influence of geographical factors on the formation of a modern range of disease. Trudy Vserossijskogo NII ehksperimental'noj veterinarii im. Ya. R. Kovalenko. 2015; 78: 422–432 (in Russian).
5. Rjazanova A. G., Aksenova L. Ju., Buravceva N. P., Golovinskaja T.M., Eremenko E.I., Cygankova O. I., Varfolomeeva N. G., Kulichenko A.N. Anthrax: Epidemiological and epizootic situation in 2015, forecast for 2016. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2016; 2: 24–27 (in Russian).
6. The experience of outbreak elimination of anthrax in Yamal in 2016 / Edited by A.Yu. Popova, A.N. Kulichenko. «Print-2». Izhevsk; 2017: 313 (in Russian).
7. Simonova E.G., Kartavaja S.A., Titkov A.V., Loktionova M.N., Raichich S.R., Tolpin V.A., Lupjan E.A., Platonov A. E. Anthrax in Yamal: an assessment of epizootic and epidemiological risks. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2017; 1: 89–93 (in Russian).
8. Simonova E. G., Loktionova M. N., Kartavaja S.A., Hadarcev O.S. Anthrax: an assessment of epizootic and epidemiological risk in the Russian Federation at the present stage. 2013; 2 (69): 5–11 (in Russian).
9. Куличенко А.Н., Буравцева Н.П., Рязанова А.Г., Еременко Е.И. Сибирская язва на Северном Кавказе. Майкоп. 2016. Kulichenko A.N., Buravceva N.P., Rjazanova A.G., Eremenko E.I. Anthrax in the North Caucasus. Maykop; 2016 (in Russian).
10. Cherkasskij B.L., editor. The Cadastre of the areas characterized by persistent risk of anthrax in the Russian Federation. Moscow; 2005: 829 (in Russian).
11. Bazarova G.H., Luk'janenko N.V., Dugarzhapova Z.F., Shevchenko V.V. Study of soils in the areas characterized by persistent risk of anthrax in the Republic of Altai and the Altai Territory. Medicine in Kuzbass. 2016; V. 15. 4: 53 – 57 (in Russian).
12. Simonova E.G., Kartavaja S.A., Loktionova M.N., Ladnyj V.I. Epidemiological danger of anthrax burial: theoretical and methodological aspects. Medicine in Kuzbass. 2013; 2: 26 – 31 (in Russian).
13. Kartavaja S.A., Simonova E.G., Loktionova M.N., Kolganova O.A., Ladnyj V.I., Raichich S.R. Scientific substantiation of the sanitary protection zones of anthrax burial sites based on the complex risk assessment. Hygiene and Sanitation. 2016; V. 95.7: 601 – 606 (in Russian).
14. Shabejkin A.A., Guljukin A.M., Zajkova O.N., Lahtjukov S.V., Hramov A.P. Anthrax epizootic situation overview in the Russian Federation. The influence of geographical factors on the formation of a modern range of disease. Trudy Vserossijskogo NII ehksperimental'noj veterinarii im. YA.R. Kovalenko. 2015; V. 78: 422 – 432 (in Russian).
15. Rjazanova A.G., Aksenova L.Ju., Buravceva N.P., Golovinskaja T.M., Eremenko E.I., Cygankova O.I., Varfolomeeva N.G., Kulichenko A.N. Anthrax: Epidemiological and epizootic situation in 2015, forecast for 2016. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2016; 2: 24 – 27 (in Russian).
16. The experience of outbreak elimination of anthrax in Yamal in 2016 / Edited by A. Yu. Popova, A. N. Kulichenko. «Print-2». Izhevsk; 2017: 313 (in Russian).
17. Simonova E.G., Kartavaja S.A., Titkov A.V., Loktionova M.N., Raichich S.R., Tolpin V.A., Lupjan E.A., Platonov A.E. Anthrax in Yamal: an assessment of epizootic and epidemiological risks. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2017; 1: 89–93 (in Russian).
18. Simonova E.G., Loktionova M.N., Kartavaja S.A., Hadarcev O.S. Anthrax: an assessment of epizootic and epidemiological risk in the Russian Federation at the present stage. 2013; 2 (69): 5–11 (in Russian).
19. Kulichenko A.N., Buravceva N.P., Rjazanova A.G., Eremenko E.I. Anthrax in the North Caucasus. Maykop; 2016 (in Russian).
20. Cherkasskij B.L., editor. The Cadastre of the areas characterized by persistent risk of anthrax in the Russian Federation. Moscow; 2005: 829 (in Russian).
21. Bazarova G.H., Luk'janenko N.V., Dugarzhapova Z.F., Shevchenko V.V. Study of soils in the areas characterized by persistent risk of anthrax in the Republic of Altai and the Altai Territory. Medicine in Kuzbass. 2016; V. 15. 4: 53 – 57 (in Russian).
22. Simonova E.G., Kartavaja S.A., Loktionova M.N., Ladnyj V.I. Epidemiological danger of anthrax burial: theoretical and methodological aspects. Medicine in Kuzbass. 2013; 2: 26 – 31 (in Russian).
23. Kartavaja S. A., Simonova E. G., Loktionova M. N., Kolganova O.A., Ladnyj V. I., Raichich S. R. Scientific substantiation of the sanitary protection zones of anthrax burial sites based on the complex risk assessment. Hygiene and Sanitation. 2016; 95.7: 601–606 (in Russian).

Европейская неделя иммунизации – 2018: вакцинация как право каждого человека и общая обязанность

Н. И. Брико (nbrico@mail.ru)

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10008

ФГАОУ ВО «Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

European Immunization Week 2018: Vaccination as an Individual Right and a Shared Responsibility

N. I. Briko DOI:10.24411/2073-3046-2018-10008

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

В мае 2012 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила проведение Всемирной недели иммунизации в последнюю неделю апреля. Раньше это важное мероприятие проходило в разных регионах мира в разные сроки.

В Европейском регионе ВОЗ Неделя иммунизации впервые была проведена в 2005 г. в шести пилотных странах. В 2009 г. в Европейской неделе иммунизации (ЕНИ) участвовало 36 стран, в 2010 г. – 47 из 53 стран региона, в 2017 г. – 53 государства. ЕНИ быстро стала масштабной инициативой, реализуемой в первую очередь силами государств Европейского региона ВОЗ, а также при участии партнеров ВОЗ, министерств здравоохранения, профессиональных объединений и организаций пациентов, местных лечебных учреждений, политиков и т.д. Задача инициативы состоит в том, чтобы получить политическую поддержку и стимулировать заинтересованность общественности в вакцинации посредством информационных, разъяснительных и просветительских мероприятий.

Цель Европейской недели иммунизации – повышение осведомленности о важности иммунизации и о тех достижениях, которые благодаря ней достигнуты в охране здоровья населения. Разноплановые, широкомасштабные мероприятия, направленные на реализацию цели, должны благоприятствовать увеличению охвата вакцинацией. Во время ЕНИ каждая страна осуществляет мероприятия по информированию и привлечению ключевых целевых аудиторий и решению проблем, связанных с иммунизацией.

Общий для всех ЕНИ лозунг: «Предупредить – Защитить – Привить». Каждый год ЕНИ имеет свою тему, или направление основных мероприятий. Так в 2015 г. ЕНИ проходила с акцентом на потребность в сохранении и укреплении приверженности иммунизации на политическом, профессиональном и личном уровне; в 2016 г. – на увеличение охвата вакцинацией посредством привлечения внимания

и повышения осведомленности о важности иммунизации с упором на уязвимые группы населения. В 2017 г. тема ЕНИ: «Вакцины работают» была нацелена на необходимость раскрытия преимуществ иммунизации на каждом этапе жизни.

В этом году в ходе Европейской недели иммунизации будет обращено внимание на то, что вакцинация – это и право каждого человека и коллективная обязанность.

Основные тезисы ЕНИ-2018: обеспечение устойчивого темпа движения вперед в поддержании статуса Европейского региона ВОЗ, как территории свободной от болезней, предупреждаемых с помощью вакцин, путем повышения осведомленности о важности вакцинации, как индивидуального права и общей ответственности; вакцины работают, чтобы защитить людей всех возрастов от потенциально опасных болезней; каждый человек заслуживает быть защищенным от болезней, предупреждаемых прививками; когда все, подлежащие иммунизации вакцинированы, то и те, кто не может быть привит, защищены коллективным иммунитетом; проконсультируйтесь со своим врачом, и проверьте записи в прививочной документации членов вашей семьи, чтобы убедиться, что вы полностью защищены; ложная информация может отрицательно влиять на выбор в пользу иммунизации и угрожать жизни; опирайтесь на факты, пользуйтесь только доказательной информацией о вакцинах; работники здравоохранения являются наиболее надежным источником информации о вакцинах для своих пациентов; повышение осведомленности о вакцинах спасает жизни; равный доступ к иммунизации – это право каждого отдельного человека и всего сообщества; иммунизация способствует достижению целей устойчивого развития; иммунизация защищает нас всех вместе.

Несмотря на все очевидные за последние 30 лет достижения программ иммунизации: резкое падение заболеваемости и смерти от управляемых

инфекций; в 2002 г. Европейский регион ВОЗ сертифицирован как свободный от полиомиелита; с 2007 г. сократились более чем на 90% а случаи кори в Регионе, необходимость в проведении недель иммунизации остается. В Европейском регионе ежегодно почти 6% младенцев не привиты по полной схеме против дифтерии, столбняка и коклюша; во всех странах Региона существуют уязвимые группы населения. Факт успешности иммунизации, отражающейся в том, что многие инфекционные

заболевания стали очень редкими, а об иных начинают забывать, стал причиной формирования у родителей и даже у медицинских работников мнения о бесполезности вакцинации. В разрешении этой парадоксальной ситуации ЕНИ играет ключевую роль: предоставление и распространение достоверной, научно-подтвержденной информации, касающейся всех сторон иммунопрофилактики, дает опору для работы по увеличению охватом профилактическими прививками на целый год.

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Ученые разрабатывают полностью синтетическую вакцину против гриппа

В апрельском номере «Journal of Clinical Investigation» группа ученых во главе с доцентом Джоном Майлзом (Университет Джеймса Кука, Брисбен, Австралия) и профессором Сьюел (Кардиффский университет, г. Уэльс, Великобритания) описала принципиально новый подход к созданию полностью синтетической вакцины против гриппа. Вакцина защищала мышей от потенциально смертельных доз пандемического гриппа, а также хорошо себя показала в лабораторных исследованиях на клетках человека. «Теоретически эта опытная синтетическая вакцина не требует при хранении пониженных температур и может храниться много лет без утраты своих защитных свойств» – сказал профессор Сьюел.

Такое свойство вакцины значительно удешевит ее транспортировку, так как нет необходимости в соблюдении холодовой цепи, что особо актуально при доставке в отдаленные районы земного шара, в страны с жарким климатом и с перебоями в электроснабжении.

Новая вакцина будет вводиться перорально, что также говорит в ее пользу, так как исключаются возможные неблагоприятные последствия инъекции.

Пероральная вакцина должна выдерживать воздействие желудочного сока и ферментов. Разработчики новой вакцины показали, что синтетическая вакцина стабильна, выдерживает воздействие желудочного сока.

Для создания синтетической вакцины ученые использовали D-аминокислоты, которые являются зеркальным отражением L-аминокислот – строительного материала всех белков. В отличие от L-аминокислот, D-аминокислоты встречаются в природе редко, они привлекли внимание ученых своей стабильностью, устойчивостью соединений. После испытаний D-аминокислот в различных комбинациях был найден вариант, способный вызывать защитную реакцию Т-клеток иммунной системы, что было успешно продемонстрировано в опыте на мышах, зараженных пандемическим гриппом.

Дж. Майлз отмечает, что члены их исследовательской группы были поражены гибкостью иммунной системы, которая успешно распознавала антиген пандемического гриппа и синтетический: «Это говорит о том, что мы можете создавать вакцины из чего угодно, лишь бы они выглядели как настоящий антиген в трех измерениях».

Ученые работают в разных направлениях усовершенствования синтетических вакцин, в частности, чтобы они могли противостоять устойчивым к антибиотикам бактериям и злокачественным новообразованиям, а также были эффективны для большего числа людей. То, что уже достигнуто, служит многообещающим прорывом в создании вакцин нового поколения.

Источник: <https://medicalxpress.com/news/2018-03-jab-chill-vaccination.html>

Подготовил Н.И. Брико.

Оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар-13 у детей с бронхолегочной дисплазией

Е. С. Зубова¹ (zubovaes@mail.ru), В. В. Семериков², Л. В. Софронова¹,
М. П. Костинов^{3,4}

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10009

¹ ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера»

² ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

³ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Проведена оценка безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар 13 среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). Под наблюдением находилось 29 недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, в качестве группы сравнения 29 не привитых детей с БЛД. Установлена безопасность применения вакцины Превенар13 у детей с БЛД. Превенар 13 показал высокую профилактическую эффективность у недоношенных детей с БЛД – заболеваемость отитами среди привитых в 3,5 раза ниже, чем у непривитых. Показана высокая иммуногенность вакцины Превенар 13 у детей с БЛД – нарастание среднегеометрического титров антител в 4 и более раза через 28 дней после вакцинации.

Ключевые слова: вакцина Превенар-13, пневмококковая инфекция, бронхолегочная дисплазия.

Assessment of Safety, Immunogenicity and Preventive Efficacy of Prevenar-13 in Children with Bronchopulmonary Dysplasia

E. S. Zubova¹ (zubovaes@mail.ru), V. V. Semerikov², L. V. Sofronova¹, M. P. Kostinov^{3,4}

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10009

¹ Federal State Educational Institution of Higher Education «Perm State Medical University named after Academician E. A. Vagner» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

² Federal State Educational Institution of Higher Education «Perm Pharmacy Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

³ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera RAMS, Moscow

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Abstract

Relevance. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the most frequent chronic pathology of the lungs in children of the first year of life, especially among children born with extremely low and very low birth weight.

Goal. The safety, immunogenicity and preventive efficacy of Prevenar 13 in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia were assessed

Materials and methods. There were 29 children under observation, as well as 29 non-vaccinated children as a comparison group. Oxygen support was not needed by any child with BPD. Children in both groups had consequences of perinatal involvement of the central nervous system. Prevenar 13 vaccine was used for immunization.

Results. The level vaccine adverse event following immunization in the group of vaccinated children was $16.7 \pm 0.07\%$. One child had a high body temperature up to 39.5°C , it was required to prescribe antipyretic drugs in the age-related dosage. All vaccine adverse event following immunization disappeared on 2 day. Local reactions were not recorded.

Conclusions. The use of the Prevenar13 vaccine has established high preventive efficacy among preterm infants with BPD, a decrease in the incidence of otitis media by 3.5 times. Evaluation of the immunogenicity of the Prevenar 13 vaccine among children with BPD showed good immunological efficacy (a 4-fold increase in the mean geometric titer of antibodies at 28 days after vaccination).

Key words: Prevenar 13; pneumococcal infection; bronchopulmonary dysplasia.

Введение

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является наиболее частой хронической патологией легких

у детей первого года жизни, особенно среди детей, родившихся недоношенными [1]. Дети с бронхолегочной дисплазией обуславливают наиболее

высокую восприимчивость к пневмококковой инфекции [2, 3].

БЛД – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии [1]. Центральное место в патогенезе БЛД занимает незрелость легких недоношенного ребенка, что предрасполагает к баротравме и токсическому действию кислорода при искусственной вентиляции легких (ИВЛ), приводящие к системной воспалительной реакции легких, нарушая процесс формирования альвеол. Наличие БЛД у ребенка приводит к ремоделированию стенки бронхов и развитию легочной гипертензии [4, 5].

БЛД выявляется практически у всех новорожденных, родившихся со сроком гестации менее 28 недель, у 40% – с гестационным возрастом 28–30 недель, у 4% – более 30 недель [1].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе имеются сведения по оценке безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения вакцины Превенар13 у недоношенных детей [6,7]. Однако в отечественной литературе мы не встретили результатов оценки безопасности, иммуногенности и профилактической эффективности применения конъюгированной вакцины Превенар 13 у детей с бронхолегочной дисплазией.

Цель исследования – изучить безопасность, иммуногенность и профилактическую эффективность применения вакцины Превенар 13 среди недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Материалы и методы

Проведено сравнительное проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 58 детей с БЛД, родившихся недоношенными. Привиты вакциной против пневмококковой инфекции 29 детей (первая

группа) и 29 детей не были привиты и вошли в группу сравнения (вторая группа).

Средний возраст детей составлял в первой группе $9,12 \pm 4,29$ мес., во второй – $11,29 \pm 4,58$ мес. Средний гестационный возраст – $28 \pm 1,46$ и $31 \pm 1,59$ недель соответственно. В первой группе 15 детей родились с экстремально низкой массой тела (менее 1000 грамм), 13 детей с очень низкой массой тела (от 1000 до 1500 грамм). Во второй группе детей с очень низкой массой тела при рождении было 11, с экстремально низкой массой – 1 ребенок. В кислородной поддержке не нуждался ни один ребенок с БЛД. Дети в обеих группах имели последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Характеристика детей представлена в таблице 1.

Для иммунизации использовалась вакцина Превенар 13. Критериями включения детей явились:

- гестационный возраст менее 32 недель;
- отсутствие противопоказаний к введению вакцины Превенар 13, предусмотренных инструкцией по применению;
- наличие письменного информированного согласия родителей на прививку.

Вакцина вводилась внутримышечно в передне-боковую поверхность бедра, согласно инструкции по применению препарата.

Вакцина Превенар 13 предназначена для иммунизации детей с двухмесячного возраста против пневмококковой инфекции, включает 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) [8].

Оценка безопасности вакцины проводилась на основании регистрации наличия местных и системных реакций [9].

К слабым системным реакциям относили повышение температуры тела до $37,5^\circ\text{C}$ при отсутствии симптомов интоксикации, к средним – повышение от $37,6$ до $38,5^\circ\text{C}$, с умеренной интоксикацией;

Таблица 1.
Характеристика детей, участвующих в исследовании

	Привитые дети (n = 29)	Группа сравнения (n = 29)
Возраст детей, М ± m (мес.)	$9,12 \pm 1,09$	$11,29 \pm 1,01$
Количество мальчиков, n (%)	8 (28%)	9 (31%)
Масса тела при рождении, г, Me (мин; макс)	1172,5 (690; 1780)	1510 (860; 1910)
Гестационный возраст при рождении, М ± m, недель	$28 \pm 1,46$	$31 \pm 1,59$
Количество детей с экстремально низкой массой тела при рождении	15	13
Количество детей с очень низкой массой тела при рождении	13	11
Количество детей, перенесших внутриутробную пневмонию, n (%)	6 (21%)	3 (10%)

к сильным – выше 38,6 °С с выраженными симптомами интоксикации. По величине инфильтрата и степени гиперемии оценивалась степень выраженности местных реакций. Результаты наблюдения фиксировались в историях развития детей (ф. 112/у) и сертификатах профилактических прививок ф. 157/у-93.

Переносимость вакцины изучалась на основе мониторинга за показателями общего анализа и биохимического анализов крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза – АСТ, общий билирубин, креатинин, общий белок), уровень IgE и общего анализа мочи до вакцинации и через 28 дней после иммунизации.

Иммуногенность вакцины изучалась путем определения в сыворотке крови суммарных специфических антител IgG к полисахаридам пневмококка, входящих в вакцину Превенар 13 в динамике в двух группах детей до вакцинации и через 28 дней после иммунизации с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе.

Разборные планшеты для ИФА (производства Greiner Bio-One) сорбировали вакциной Превенар 13. Затем в лунки вносили в дублях рабочие растворы анализируемых сывороток по 100 мкл в лунку. Рабочее разведение сывороток составляло 1:100. В качестве контроля использовали пул сывороток 100 клинически здоровых людей в том же разведении. Следующий этап постановки ИФА состоял в реакции антител, прореагировавших с антигеном, с конъюгатом (КГ). В качестве КГ использовали антитела кроличьи против IgG человека, меченные пероксидазой (производство ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава

России). Затем добавляли индикаторный раствор, основой которого являлся хромоген – тетраметилбензидин (ТМБ). В каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл ТМБ и выдерживали в темном прохладном месте при комнатной температуре в течение 5 минут. После чего реакцию останавливали внесением в каждую лунку по 50 мкл 0,9 моль/л H₂SO₄. Затем проводили измерение результатов анализа на энзиметре при λ=450 нм.

Определялось среднее геометрическое титров бактерицидных антител до вакцинации и через 28 дней после вакцинации у привитых недоношенных детей с БЛД и не привитых детей, родившихся недоношенными с аналогичной патологией (группа сравнения). Условное распределение уровней антител: низкий – менее 40 у. е., средний 40 – 100 у. е., высокий – более 100 у. е.

Профилактическая эффективность вакцины Превенар13 оценивалась при сравнении данных катамнестического наблюдения за уровнем заболеваемости острым средним отитом и внебольничными пневмониями в обеих группах в течение года после законченной вакцинации.

Статистический анализ выполнен с применением пакета программ Excel 2010 для Windows и пакета программ Statistica 6.0. Проведен расчет средних величин параметров, медианы, средней стандартной ошибки, определяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считались данные при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Уровень поствакцинальных системных реакций в группе привитых детей составил – 16,7 ± 0,07%. У 4 человек отмечены легкие системные реакции, которые проходили самостоятельно

Таблица 2.

Показатели общего клинического анализа крови детей в обеих группах

Показатели	Привитые дети n = 29		Группа сравнения n = 29	
	До вакцинации M ± m	28 суток после вакцинации M ± m	До вакцинации M ± m	28 суток после вакцинации M ± m
Гемоглобин (г/л)	117,78 ± 1,83	119 ± 5,25	126 ± 7,0	118 ± 0,6
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,13 ± 0,37	4,05 ± 0,21	4,46 ± 0,28	4,25 ± 0,11
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	6,53 ± 1,03	9,5 ± 1,22	8,11 ± 1,1	7,13 ± 0,48
Палочкоядерные (%)	2,75 ± 1,02	2,33 ± 1,01	1 ± 0,48	1 ± 0,51
Сегментоядерные (%)	31,5 ± 3,37	38,5 ± 3,5	32 ± 12,00	32 ± 11,33
Эозинофилы (%)	2,6 ± 0,75	2,33 ± 0,44	4,8 ± 1,27	3,4 ± 1,29
Лимфоциты (%)	57,63 ± 3,37	51 ± 9,5	53,16 ± 3,18	62,6 ± 2,44
Моноциты (%)	9,13 ± 4,16	6,75 ± 1,63	6,8 ± 2,44	6,0 ± 2,0
СОЭ (мм/ч)	4,86 ± 2,41	5,33 ± 3,11	4,2 ± 1,04	4,0 ± 1,41

Таблица 3.
Показатели биохимического анализа крови у привитых и не привитых детей

Показатели	Привитые дети n = 29		Группа сравнения n = 29	
	до вакцинации M ± m	28 суток M ± m	до вакцинации M ± m	28 суток M ± m
АЛТ (Ед./л)	27,03 ± 1,63	25,73 ± 6,45	27,2 ± 7,75	31,5 ± 5,16
АСТ (Ед./л)	42,13 ± 5,95	44,4 ± 6,34	40,8 ± 4,78	45,33 ± 4,0
Билирубин общий (мкмоль/л)	8,33 ± 1,51	7,25 ± 0,43	8,36 ± 1,47	7,2 ± 0,24
Креатинин (мкмоль/л)	45,89 ± 11,05	38,4 ± 3,52	41,3 ± 1,9	35,5 ± 4,75
Общий белок (г/л)	59,28 ± 3,46	58,3 ± 1,31	57,03 ± 4,04	57,14 ± 1,19

без назначения лекарственных средств. У одного ребенка отмечена сильная реакция в виде высокой температуры тела до 39,5 °С, потребовалось назначение жаропонижающих лекарственных средств в возрастной дозировке. Все системные реакции исчезали на 2 сутки. Местных реакций зарегистрировано не было.

В ходе мониторинга за показателями общего анализа крови не отмечено существенных отклонений от нормы ($p > 0,05$). Лейкоцитарная формула соответствовала возрастной норме.

Результаты клинических исследований крови у привитых детей в динамике представлены в табл. 2.

Результаты исследований биохимического анализа крови у привитых и не привитых детей в динамике представлены в таблице 3.

Анализ показателей биохимического анализа сывороток крови привитых детей не выявил существенных изменений. Основные показатели биохимического анализа крови соответствовали норме в обеих группах, также не было обнаружено статистически достоверных различий между фоновыми показателями и показателями, полученными через 28 дней после вакцинации ($p > 0,05$). Содержание общего белка в сыворотке крови до вакцинации ($59,28 \pm 3,46$) и после ($58,3 \pm 1,31$) свидетельствовало об отсутствии влияния вакцины

на белоксинтезирующую функцию печени.

Динамика содержания иммуноглобулина класса Е в сыворотках крови привитых и не привитых детей представлена в таблице 4.

В первой группе детей уровень IgE изначально был выше, чем у детей второй группы и на 28 суток существенно не изменился ($p > 0,05$) в обеих группах.

Результаты общего анализа мочи у привитых находились в пределах нормальных физиологических величин, что свидетельствовало об отсутствии токсического воздействия вакцины на мочевыделительные органы привитых детей.

Среднее геометрическое титров (СГТ) антигенов в 1 группе детей до вакцинации составила 25,46 у. е. Через 28 дней после вакцинации уровень суммарных антител IgG возрос в 5 раз и составил 142 у. е. ($p < 0,05$). Во второй группе у детей уровень IgG к полисахаридам пневмококка через 28 дней остался на исходном уровне (35,24 у. е. и 35,39 у. е. соответственно, $p > 0,05$).

Проспективное наблюдение за привитыми детьми и в группе сравнения в течение года после вакцинации позволило выявить уровень заболеваемости отитами и внебольничными пневмониями (табл. 5).

В группе привитых уровень заболеваемости отитами был ниже в 3,5 раза ($p < 0,05$), чем

Таблица 4.
Содержание IgE в сыворотках крови привитых и не привитых детей

Показатели (норма)	Привитые дети, n = 29		Группа сравнения, n=29	
	до вакцинации M ± m	28 суток M ± m	до вакцинации M ± m	28 суток M ± m
IgE (до 130 МЕ/мл)	37,46 ± 6,12	33,65 ± 2,27	15,55 ± 3,72	14,48 ± 3,59

Таблица 5.
Уровень заболеваемости отитами и пневмониями (на 1000 детей) в исследуемых группах

Заболеваемость	Привитые дети n = 29	Группа сравнения n = 29
Отит	66,7	241,38
Внебольничная пневмония	0	33,33

среди не привитых детей, а заболеваемость внебольничными пневмониями не регистрировалась.

Таким образом, применение вакцины Превенар 13 показало высокую безопасность и иммунологическую эффективность у детей с БЛД, сравнимую с доношенными детьми.

Выводы

1. Безопасность вакцины Превенар 13 при иммунизации детей с БЛД продемонстрирована результатами нашего исследования: местные реакции отсутствовали, системные реакции, проявление которых длилось не более двух дней, отмечены у 5-х детей ($16,7 \pm 0,07\%$), одному ребенку были назначены жаропонижающие средства. Отсутствовали существенные динамические изменения показателей общеклинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи и повышение уровня IgE.

2. Иммуногенность вакцины Превенар 13, характеризовалась нарастанием среднего геометрического титров антител в 4 и более раза через 28 дней после вакцинации у привитых детей с БЛД.

3. Вакцина Превенар 13 показала высокую профилактическую эффективность среди привитых недоношенных детей с БЛД, наблюдалось существенное снижение уровня заболеваемости отитами и не регистрировались случаи внебольничной пневмонии.

Полученные результаты высокого профиля безопасности, иммуногенности, профилактической эффективности вакцины Превенар 13 у детей, родившихся недоношенными и имеющих хроническую бронхолегочную патологию, диктуют необходимость организации вакцинации таких детей, в первую очередь, уже на 3-ем уровне оказания неонатологической медицинской помощи.

Литература

1. Панченко А. С., Гаймоленко И. Н., Тихоненко И. А., Игнатьева А. В. Бронхолегочная дисплазия у детей: клиника, диагностика, исходы. Забайкальский медицинский вестник. 2013; 1: 175–183.
2. Alvira C. M. Aberrant pulmonary vascular growth and remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Medicine*. 2016; 3: 1–14. Доступно на <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2016.00021/full>.
3. D'Angio C. T., Maniscalco W. M. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. pathophysiology and management strategies. *Pediatr. Drugs*. 2004; 6 (5): 303–329.
4. Kair L. R., Leonard D. T., Anderson J. M. Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics in Review*. 2012; 33: 255–265.
5. Холичев Д. А., Сенкевич О. А., Филонов В. А., Фирсова Н. В., Богданова А. С. Бронхолегочная дисплазия у детей. Дальневосточный медицинский журнал. 2014; 1: 122–126.
6. Martínón-Torres F., Wysocki J., Center K. J., Czajka H., Majda-Stanisławska E., Omeñaca F. et al. Circulating antibody 1 and 2 years after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm compared with term infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36 (3): 326–332.
7. Rückinger S., van der Linden M., von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 12. Доступно на <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/12>.
8. Инструкция по применению препарата Превенар 13. Регистрационный номер: ЛП-000798.
9. Таточенко В. К., Озеретковский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика-2014. Москва: ПедиатрЪ; 2014.

References

1. Panchenko A. S., Gaimolenko I. N., Tichonenko O. A., Ignatieva A. V. Bronchopulmonary Dysplasia: treatment, diagnostics, results. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. [Transbaikal medical bulletin]. 2013; 1: 175–183 (in Russian).
2. Alvira C. M. Aberrant pulmonary vascular growth and remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Medicine*. 2016; 3: 1–14. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2016.00021/full>.
3. D'Angio C. T., Maniscalco W. M. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. pathophysiology and management strategies. *Pediatr. Drugs*. 2004; 6 (5): 303–329.
4. Kair L. R., Leonard D. T., Anderson J. M. Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics in Review*. 2012; 33: 255–265.
5. Kholichev D. A., Senkevich O. A., Filonov V. A., Firsova N. V., Bogdanova A. S. Bronchopulmonary dysplasia in children. *Dal'nevostochniy meditsinskiy zhurnal*. [Far Eastern Medical Journal]. 2014; 1: 122–126 (in Russian).
6. Martínón-Torres F., Wysocki J., Center K. J., Czajka H., Majda-Stanisławska E., Omeñaca F. et al. Circulating antibody 1 and 2 years after vaccination with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm compared with term infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36 (3): 326–332.
7. Rückinger S., van der Linden M., von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 12. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/12>.
8. Instructions for use of the drug Prevenar 13. Registration number: ЛП-000798 (in Russian).
9. Tatchenko V. K., Ozeretskovsky N. A., Fedorov A. M. Immunoprophylaxis-2014. Moscow: Pediatrician; 2014 (in Russian).

Вакцинация детей с гемобластозами¹

М.П. Костинов (vaccinums@gmail.com), А.А. Тарасова

ФГБУН «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва

Резюме

Освещены особенности вакцинации детей с гемобластозами. Показано каким образом схема иммунизации может быть изменена в зависимости от патологии и возраста ребенка.

Ключевые слова: иммунизация, дети с гемобластозами

Vaccination of Children with Hemoblastosis

M.P. Kostinov (vaccinums@gmail.com), A.A. Tarasova

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of Russian Academy of Sciences, Moscow

Abstract

Recommendations highlighted features vaccination children with hemoblastosis. It is shown how the immunization scheme may be changed according to the pathology and the age of the child.

Key words: immunization, children with Hemoblastosis

Вакцинация против кори, эпидемического паротита и краснухи родственников больного безопасна

Введение оральной полиомиелитной вакцины противопоказано данной категории больных. Это обусловлено возможностью выделения вакцинного штамма вируса через желудочно-кишечный тракт с последующим инфицированием иммунокомпрометированного больного [2, 30]. При случайной вакцинации члена семьи живой вакциной ему на 4–6 недель необходимо ограничить контакты с больным ребенком [5].

В связи с отсутствием в Национальном календаре профилактических прививок вакцинации против пневмококковой инфекции, при наличии злокачественного новообразования у одного из детей в семье целесообразно вакцинировать против этой инфекции сиблинга, учитывая риск развития заболевания не только у него (в большинстве случаев, посещающего организованный детский коллектив), но и у ребенка со злокачественной опухолью.

Список литературы можно получить в редакции.

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Частота вспышек инфекционных заболеваний в больницах может быть снижена за счет медьсодержащей спецодежды

Серьезную проблему для больниц по всей Великобритании создают бактериальные инфекции, возбудители которых контаминируют предметы и поверхности в стационарах, одежду персонала. По этой причине только 2015 г. убытки национальной системы здравоохранения составили 2,3 млрд фунтов стерлингов.

Драгоценные металлы, такие как золото и серебро, обладают превосходными антибактериальными и противомикробными свойствами, но их коммерческое использование в текстильных изделиях чрезвычайно затратно. Ученые из Университета Манчестера, работающие в сотрудничестве с университетами Китая, создали прочный и моющийся композитный материал, изготовленный из антибактериальных наночастиц меди. Они также

разработали способ связывания композита с пригодными для носки материалами, такими как хлопок и полиэстер.

Ученые выявили, что покрытые медью ткани из хлопка и полиэстера демонстрируют высокую устойчивость в отношении *Staphylococcus aureus* и *E. coli*, даже после 30 стирок. На данный момент ученые работают над тем, чтобы снизить стоимость и упростить процесс, поскольку надеются внедрить данные разработки в массовое производство в ближайшие несколько лет.

Источник: <https://medicalxpress.com/news/2018-02-infection-outbreaks-hospitals-copper-coated-uniforms.html>

Подготовил Н. И. Брико

¹ Окончание. Начало в номере № 2 (93) 2018.

Коклюш – заболеваемость, тактика иммунизации и методы диагностики в различных европейских странах

Е. В. Бахмутская, А. Я. Миндлина (mindlina@1msmu.ru), А. В. Степенко
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10011

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

В работе дан обзор заболеваемости коклюшем, тактики иммунизации и методов диагностики в 8 странах Европейского региона за 16-летний период (2001–2016 гг.).

Обозреваемые стран отбирались, исходя из уровня заболеваемости коклюшем: высокий, относительно высокий, средний и низкий. Полученные результаты показали, что снижение заболеваемости коклюшем характерно для тех европейских стран, где схема иммунизации против коклюша включает дополнительные ревакцинации детей дошкольного возраста и беременных женщин, а также при достижении охвата первичной серией вакцинации более 95%.

При росте инapparантных и не типичных форм течения коклюша использование только бактериологического метода диагностики не дает представления об истинной заболеваемости.

Ключевые слова: коклюш, диагностика, профилактика

Pertussis – Morbidity, Immunization Tactics and Diagnostic Methods in Various European Countries

E. V. Bakhmutskaya, A. Ya. Mindlina (mindlina@1msmu.ru), A. V. Stepenko

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10011

Sechenov University, Moscow

Abstract

The paper reviews the incidence of pertussis, immunization tactics and diagnostic methods in 8 countries in the European Region in 2001–2016.

The surveyed countries were selected based on the incidence of whooping cough: high, relatively high, medium and low.

The results obtained showed that the reduction in the incidence of whooping cough is typical for those European countries where the immunization against pertussis regimen includes additional revaccinations of preschool and pregnant women, as well as when coverage of the primary vaccination series exceeds 95%.

With the growth of inapparant and not typical forms of the course of whooping cough, the use of only the bacteriological method of diagnosis does not show the true morbidity.

Key words: pertussis, diagnostics, prevention

В настоящее время, несмотря на несомненные успехи вакцинации, коклюш является проблемой для здравоохранения многих стран мира. В течение последних 15 лет на фоне высокого охвата прививками наблюдается тенденция к росту заболеваемости коклюшем с периодическими подъемами, как в России, так и в ряде стран Европейского региона.

Активно вовлекаются в эпидемический процесс дети первого года жизни, что свидетельствует о достаточно активной циркуляции возбудителя. Сложившаяся ситуация усугубляется отсутствием настороженности у клиницистов в отношении коклюша у подростков и взрослых, у которых эта инфекция часто протекает в стертой или атипичной формах и диагностируется как ОРЗ или ОРВИ.

При этом коклюш опасен своими частыми осложнениями, которые могут быть связаны как

с непосредственным воздействием возбудителя, так и присоединением вторичной инфекции [1].

Ведущую роль среди причин смерти, связанных с неспецифическими осложнениями коклюша, играют пневмонии (до 92%), увеличивающие риск развития бронхообструкции и дыхательной недостаточности со специфическими осложнениями – энцефалопатиями [1]. Большинство случаев летального исхода и тяжелого течения заболевания с осложнениями наблюдаются среди непривитых или привитых не полностью детей первых месяцев жизни [2].

Изменились представления и о напряженности постинфекционного иммунитета. Если раньше он считался пожизненным, то теперь некоторые исследователи отмечают вероятность того, что постинфекционный иммунитет снижается через 7–30 лет после перенесенного заболевания. Материнский

иммунитет сохраняется не более 4–6 недель. До сих пор отсутствует однозначное понимание роли защитного антимикробного и антитоксического иммунитета. Вместе с тем в настоящее время установлено, что поствакцинальный иммунитет к коклюшу не является пожизненным и значительно снижается или утрачивается через 4–12 лет после вакцинации [3]. В связи с этим дети младшего школьного возраста уже восприимчивы к коклюшу [4].

По рекомендациям Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (ECDC), лабораторное подтверждение случая коклюша может проводиться: прямыми методами (бактериологическое исследование и идентификация бактериальной ДНК *B. pertussis* при помощи ПЦР) и непрямыми (серологические исследования). Каждый из методов имеет свои минусы и плюсы. Бактериологическое исследование является наименее затратным и простым в выполнении методом с высокой специфичностью. Однако, чем позже от начала кашля оно выполняется, тем меньше его чувствительность [5]. Кроме того на результат исследования влияет раннее начало антибиотикотерапии. В связи с этим постановка диагноза на основании бактериологического метода приводит к тому, что большое число случаев остается не распознанными.

В основе серологических методов диагностики коклюша лежит определение антител против коклюшного токсина (anti-PtxIgG), что является высокочувствительным и специфичным показателем ранее перенесенной коклюшной инфекции [5]. Серодиагностика может быть применена на более поздних сроках, начиная со 2-й недели заболевания. Проводимое лечение антибактериальными препаратами никак не влияет на результаты этого метода [1]. Серологические методы не стандартизованы [5]. Кроме того, при серодиагностике существует вероятность ложноположительных реакций у вакцинированных подростков и взрослых.

ПЦР в реальном времени, как метод диагностики коклюша, обладает более высокой чувствительностью. Выполняется этот метод быстрее, его результаты легко интерпретируются, но он более дорогой и более сложен в техническом плане, так как требует наличия специализированной лаборатории, подготовленных сотрудников и стандартизированного алгоритма выполнения технологии для эффективной работы и снижения риска выявления ложных результатов. [5]

ECDC предлагает соблюдать три обязательных условия при составлении календарей иммунизации. Во-первых, первая доза вакцины против коклюша должна быть введена ребенку в раннем возрасте и своевременно. Во-вторых, в Календаре должны быть обозначены интервалы между дозами вакцины. В-третьих, схема вакцинации против коклюша должна быть относительно простой и допускать возможность совместной иммунизации против других инфекций [5].

Подходы к вакцинации против коклюша в разных странах так же, как и методы диагностики различаются. **Цель нашей работы** заключается в рассмотрении этих различий в контексте заболеваемости коклюшем, что представляет большой научный и прикладной интерес.

Выборку данных о заболеваемости коклюшем, календарях прививок и охватах иммунизацией населения стран Европы и России проводилась из баз данных «Здоровье для всех» и CISID с сайта Европейского бюро ВОЗ. Информация о применяемых методах диагностики и подходах к иммунизации против коклюша была получена из базы научных статей MEDLINE и из официальных документов министерств здравоохранения.

Для выбора наиболее различающихся стран был проведен анализ среднемноголетней заболеваемости коклюшем за 16-летний период (2001–2016 гг.) в 28 странах Европейского региона, который позволил условно выделить по уровню заболеваемости (4 группы стран на рис. 1).

Первая группа – 7 стран с особенно высоким уровнем заболеваемости: свыше 10 на 100 тыс. населения. Среди которых наиболее показательными являются Норвегия (57,96 на 100 тыс. населения) и Израиль (27,76 на 100 тыс. населения).

Вторая группа – 5 стран с относительно высоким уровнем заболеваемости: от 5 до 10 на 100 тыс. населения, из числа этих стран выделены Великобритания (9,27 на 100 тыс. населения) и Латвия (8,47 на 100 тыс. населения).

Третья группа – 9 стран со средним уровнем заболеваемости: от 1 до 4,9 на 100 тыс. населения, из которых наибольший интерес представляют Россия (4,15 на 100 тыс. населения) и Беларусь (4,16 на 100 тыс. населения).

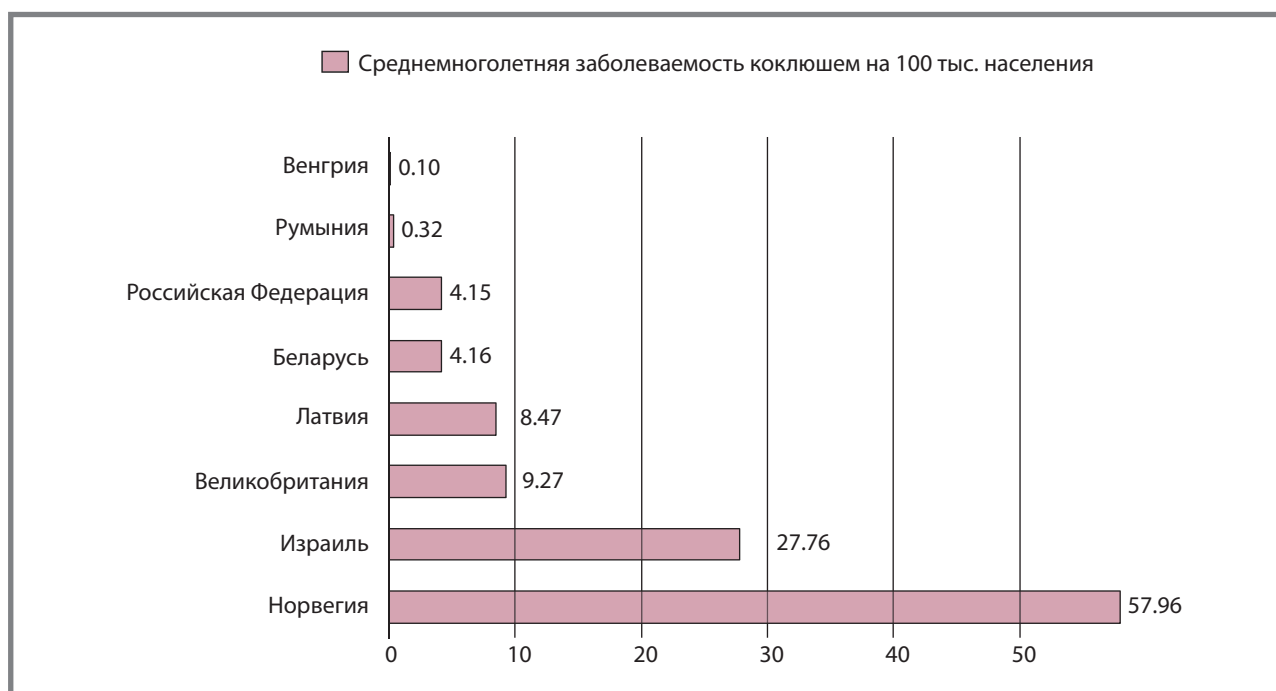
Четвертая группа – 7 стран с низкими уровнями заболеваемости: менее 1 на 100 тыс. населения. Из этой группы для изучения были выбраны Румыния (0,32 на 100 тыс. населения) и Венгрия (0,1 на 100 тыс. населения).

Таким образом, из 4-х групп для анализа было выбрано 8 стран (Норвегии, Израиль, Великобритания, Латвии, России, Белоруссии, Венгрии и Румынии). Существенные различия в уровнях заболеваемости в этих странах объясняются действием целого ряда факторов как объективного, так и субъективного характера. В частности, в разных странах есть значительные отличия в применяемых методах лабораторного подтверждения случаев коклюша и в подходах к иммунизации.

Норвегия. Наиболее высокие уровни заболеваемости среди изучаемых стран отмечаются в Норвегии. При этом в этой стране на фоне высокого уровня заболеваемости коклюшем с 2004 г. отмечаются выраженная тенденция к ее снижению и цикличность с периодами подъема заболеваемости каждые 2–3 года. Между 1952

Рисунок 1.

Среднемноголетняя заболеваемость коклюшем в странах Европейского региона в 201–2016 гг. (на 100 тыс. населения)



и 1997 г. в Норвегии проводилась иммунизация детей против коклюша цельноклеточной коклюшной вакциной (ЦКВ). С 1998 г. для этой цели стала применяться ацеллюлярная коклюшная вакцина (АКВ), которая вводилась детям в возрасте 3, 5 и 12 месяцев [5]. В январе 2006 г. в Календарь профилактических прививок Норвегии была включена ревакцинация детей в 7 лет, а осенью 2013 г. ее стали проводить для подростков в 15 лет [5, 6].

Современная схема иммунизации против коклюша в Норвегии включает в себя вакцинацию детей в 3, 5 и 12 месяцев 6-валентной вакциной и ревакцинацию в 7 и 15 лет 4-хвалентной. Взрослым рекомендуется ревакцинироваться каждые 10 лет [6, 7].

Снижение заболеваемости совпало с введением первой ревакцинации в возрасте 7 лет в 2006 г. и второй в возрасте 15 лет в 2013 г.

До 2000 г. бактериологический метод считался «золотым стандартом» диагностики коклюша в Норвегии. По данным 2006 г., положительные результаты при взятии мазка на 1-й неделе от начала болезни наблюдались в 60% случаев, при взятии на 4-й неделе – в 10% и менее [8]. С 2011 г. в Норвегии, в соответствии с рекомендациями ECDC, для подтверждения диагноза используется серологический метод. С 2012 г. больше половины случаев коклюша подтверждается методом ПЦР [5, 9].

Высокие уровни заболеваемости в Норвегии можно объяснить применением высокочувствительной и специфичной ПЦР-диагностики, недостаточным охватом тремя прививками против коклюша – ниже 95%. Кроме того, в Календаре

прививок между второй и третьей вакцинацией указан большой интервал (7 месяцев), что может снижать эффективность иммунизации (рис. 2).

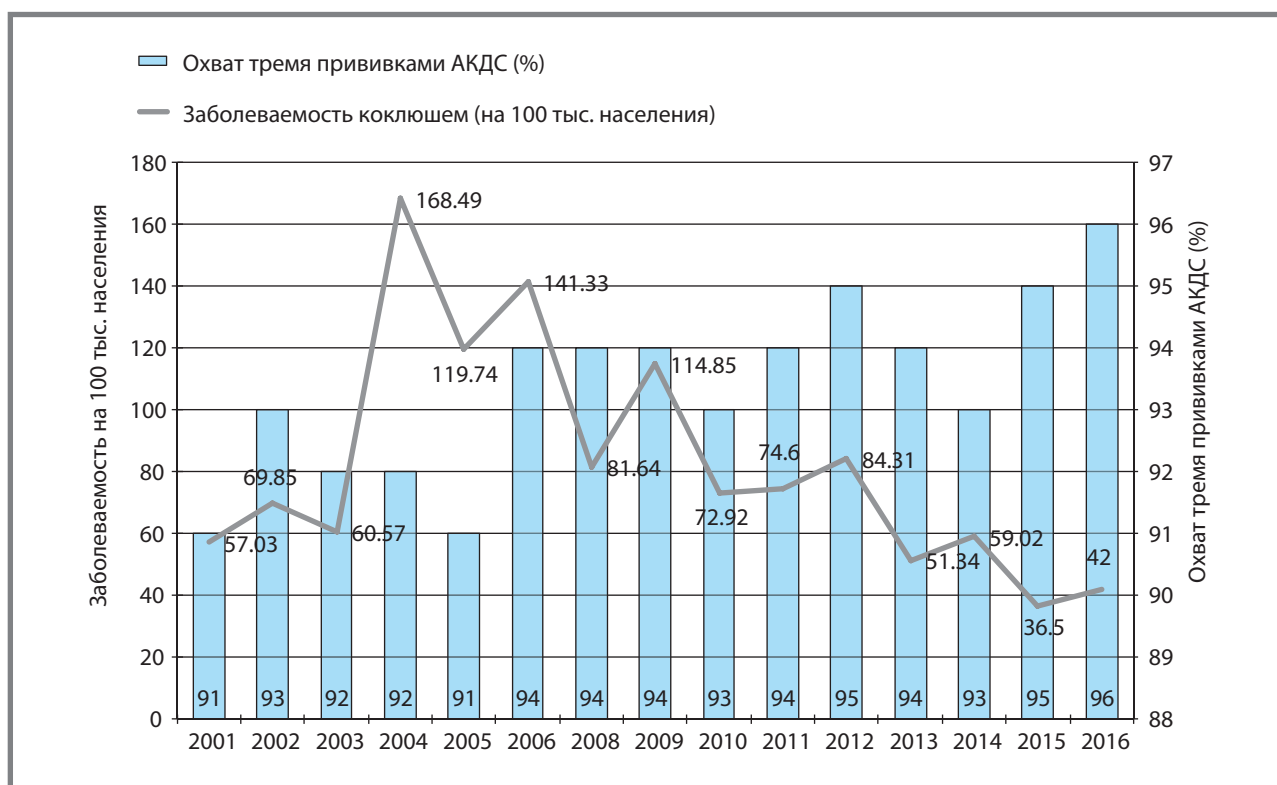
Израиль. В Израиле на фоне высокой заболеваемости коклюшем с 2003 г. определяются тенденция к ее росту и цикличность с подъемами каждые 3–4 года.

В Израиле иммунизировать детей против коклюша ЦКВ начали в 1957 г. В 2002 г. Министерство Здравоохранения Израиля включило в Календарь прививок АКВ, которая полностью заменила собой ЦКВ. В 2006 г. была введена ревакцинация детей в возрасте 7 лет [10]. С января 2015 г. против коклюша начали проводить вакцинацию беременных женщин на 27–36 неделе гестации, независимо от количества предыдущих беременностей. На данный момент в стране действует следующая схема вакцинации против коклюша: в 2, 4, 6 и 12 месяцев – вакцинация пятивалентной вакциной; в 7 лет – ревакцинация четырехвалентной с уменьшенным содержанием антигенов; в 13 лет – трехвалентной с пониженным содержанием антигенов; затем вакцинация беременных женщин на сроке 27–36 недель – вакциной Boostrix® (производство GSK) и пожилых людей после 64 лет – вакциной Adacel® (Sanofi Pasteur) [11].

В Израиле в 2004 г. в 74% случаев диагноз коклюша был подтвержден серологически, в 14% случаев диагноз был поставлен только на основании клинических проявлений, в 11% случаев – по результатам ПЦР и в 1% случаев – при посеве и выделении культуры *B. pertussis* [10]. С 2005 года ПЦР является основным методом подтверждения случаев коклюша в Израиле [12].

Рисунок 2.

Заболеваемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения Норвегии в 2001–2016 гг.



Следует отметить, что регистрируемая заболеваемость увеличилась после внедрения ПЦР-диагностики в качестве основного метода подтверждения диагноза с 2005 г., а также в связи с полным переходом в 2002 г. на АКВ (рис. 3).

Великобритания. В Великобритании, стране с относительно высоким уровнем заболеваемости коклюшем, отмечается тенденция к росту заболеваемости и цикличность с подъемами каждые 5 лет (см. рис. 3). В стране вакцинация ЦКВ была включена в Календарь прививок в 1957 г. В 1990 г. была принята схема ускоренной иммунизации детей в 2, 3 и 4 месяца [5]. В октябре 2001 г. была введена ревакцинация АКВ детям в возрасте от 3 лет 4 месяцев до 5 лет, но в итоге интервал сократился: от 3 лет и 4 мес. до 3 лет и 6 мес. В октябре 2004 г. АКВ полностью заменила ЦКВ и была включена в состав 5-валентной вакцины [13]. С 1 октября 2012 г. в Великобритании была введена вакцинация беременных женщин в возрасте от 15 до 45 лет в срок 28–32 (38) недель гистации 4-валентной вакциной, содержащей ацеллюлярный компонент с уменьшенной дозой антигенов [5, 13]. С апреля 2016 г. срок беременности, на котором осуществляется вакцинация, сократился до 20 недель. При отсутствии противопоказаний и после детального УЗИ прививку можно делать с 16-ой недели беременности [13, 14].

Таким образом, современная схема вакцинации против коклюша в Великобритании включает в себя:

- 1) первичную иммунизацию в 2, 3 и 4 месяца 5-тивалентными вакцинами Pediacel® и Infanrix-IPV-Hib®, которые вводятся в бедро;
- 2) ревакцинацию в 3 года 4 месяца 4-валентными вакцинами Infanrix-IPV® и Repevax®, которые вводятся в плечо;
- 3) вакцинацию беременных женщин в возрасте 15–45 лет 4-валентными вакцинами Boostrix-IPV® и Repevax® [6, 13, 14].

Рост заболеваемости в Великобритании был отмечен в те годы, когда внедрялась ПЦР-диагностика у детей: в возрасте 6 месяцев в 2002 г. и в 12 месяцев в 2007 г. Также рост связан с недостаточными охватами тремя прививками – ниже 95%. Временный рост связан с переходом на АКВ в 2004 г. Однако заболеваемость стала снижаться с введением ревакцинации детей в возрасте 3 лет 4 месяцев с 2001 г. и беременных женщин на сроке 28–38 недель с 2012 г. (рис. 4).

В Великобритании для подтверждения диагноза «коклюш» применяются 4 лабораторных метода: бактериологический, ПЦР, 2 серологических (исследование плазмы крови и слюны (у детей)). В 2002 г. ПЦР-диагностику коклюша проводили только в условиях стационара детям старше 6 месяцев, с 2007 г. – только госпитализированным детям старше 12 месяцев. В 2014 г. ПЦР стала применяться в диагностике коклюша во всех возрастных группах не только в стационарах,

Рисунок 3.

Заболееваемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения Израиля 2001–2015 гг.

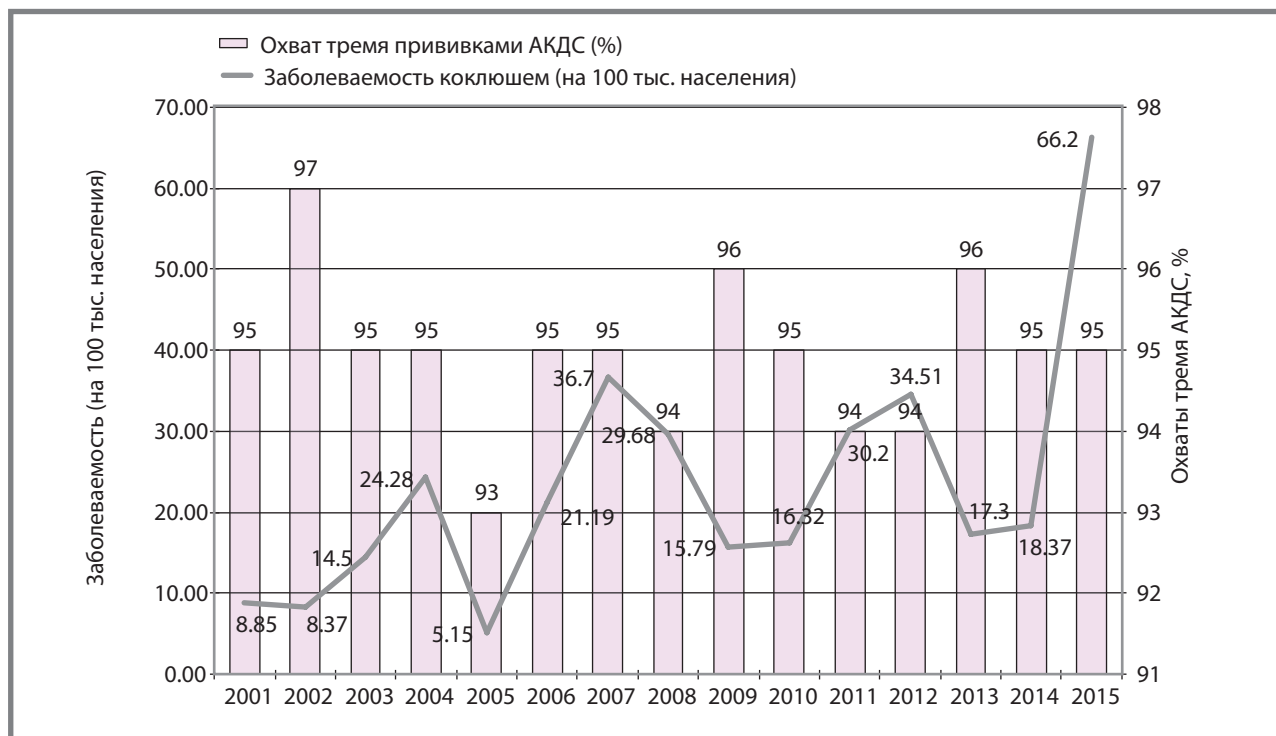
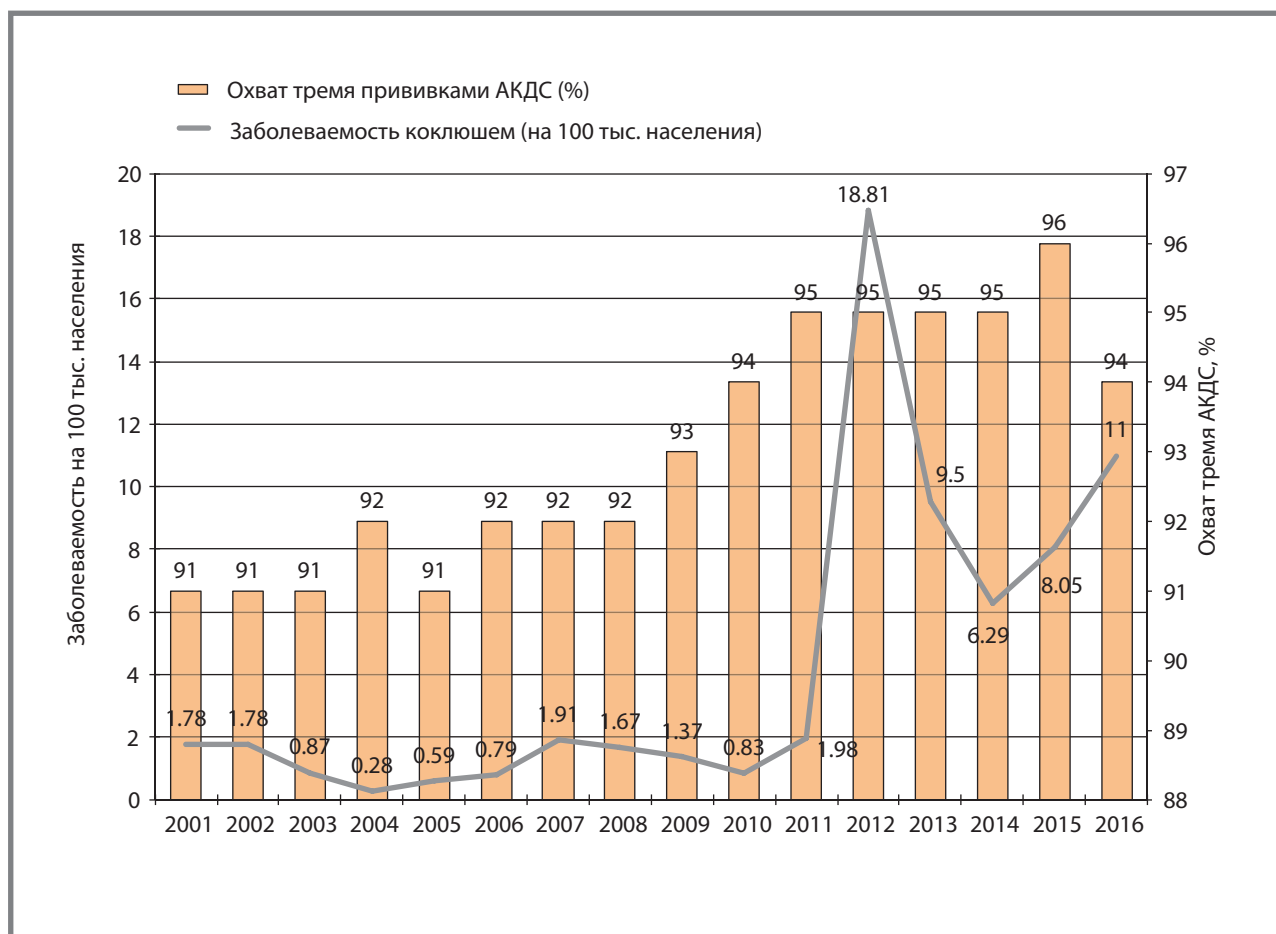


Рисунок 4.

Заболееваемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения Великобритании в 2001–2016 гг.



но и в поликлиниках. С января 2015 г.а ПЦР не рекомендуется для рутинной диагностики коклюша [13]. Количественный серологический метод ИФА стал применяться в Великобритании с 2001 г. для определения уровня антител (IgG) против коклюшного токсина [9]. С 2006 г. ИФА стало использоваться чаще чем, бактериологическое исследование [15]. Серологическое исследование слюны у детей было опробовано в ходе испытаний в Англии и Уэльсе с 2007 по 2009 гг. При помощи данного метода было подтверждено 32% случаев коклюша. В январе 2013 г. было решено продолжить применение этого метода для диагностики коклюша у детей в возрасте 5–9 лет. В настоящее время ИФА слюны используется для подтверждения случаев коклюша у детей в возрасте от 5 до 17 лет при продолжительности кашля от 2 недель. Этот метод менее чувствителен, чем обычная серология, которая у детей, как правило, не проводится [13].

В отчете Расширенной программы по надзору за коклюшем в Великобритании было отмечено, что с июля по сентябрь 2016 г. было выявлено 1863 случая коклюша: 1663 (89,2%) с помощью ИФА, 83 случая (4,45%) – ПЦР, 72 случая (3,86%) – в ИФА слюны детей и 45 случаев (2,4%) – с помощью бактериологического исследования [16].

Латвия. Латвия относится к группе стран с относительно высокими уровнями заболеваемости коклюшем. С 2001 по 2011 г. заболеваемость коклюшем в Латвии имела тенденцию к снижению с цикличностью, характеризующейся подъемами

каждые 4 года. Иммунизация против коклюша ЦКВ проводилась в Латвии с 1958 по 2004 гг. по схеме, включающей вакцинацию детей в 2, 4 и 6 месяцев с ревакцинацией в 12–15 месяцев. В феврале 2005 г. на всей территории Латвии ЦКВ была заменена на АКВ [6, 17]. 1 января 2010 г. была введена 2-я ревакцинация детей в возрасте 7 лет [17].

Сейчас, в соответствии с Национальным календарем прививок Латвии, иммунизация против коклюша проводится по схеме: первичная серия в 2, 4, 6 месяцев; первая ревакцинация в 12–15 месяцев шестивалентной вакциной и вторая ревакцинация в 7 лет четырехвалентной вакциной [6, 18].

На рисунке 5 видна динамика снижения заболеваемости (2003–2011 гг.) вследствие достижения высоких охватов прививками – более 96%, введения в 2010 г. второй ревакцинации детей в возрасте 7 лет, а также в силу применения низкокочувствительных методов диагностики: бактериологического, РПГА и Вестерн-блота. В 2010 г. в Латвии для диагностики коклюша повсеместно применялись бактериологические и качественные серологические методы (РПГА и Вестерн-блот), ПЦР выполняли лишь некоторые лаборатории [9, 17]. С 2012 г. диагностика коклюша в Латвии проводится по критериям ECDC, в соответствии с которыми лабораторное подтверждение диагноза осуществляется количественным серологическим методом ИФА и real-time ПЦР, реже бактериологическим методом [17].

С 2012 г. в Латвии отмечен подъем заболеваемости коклюшем, связанный с началом

Рисунок 5.

Заболеваемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения Латвии в 2001–2016 гг.

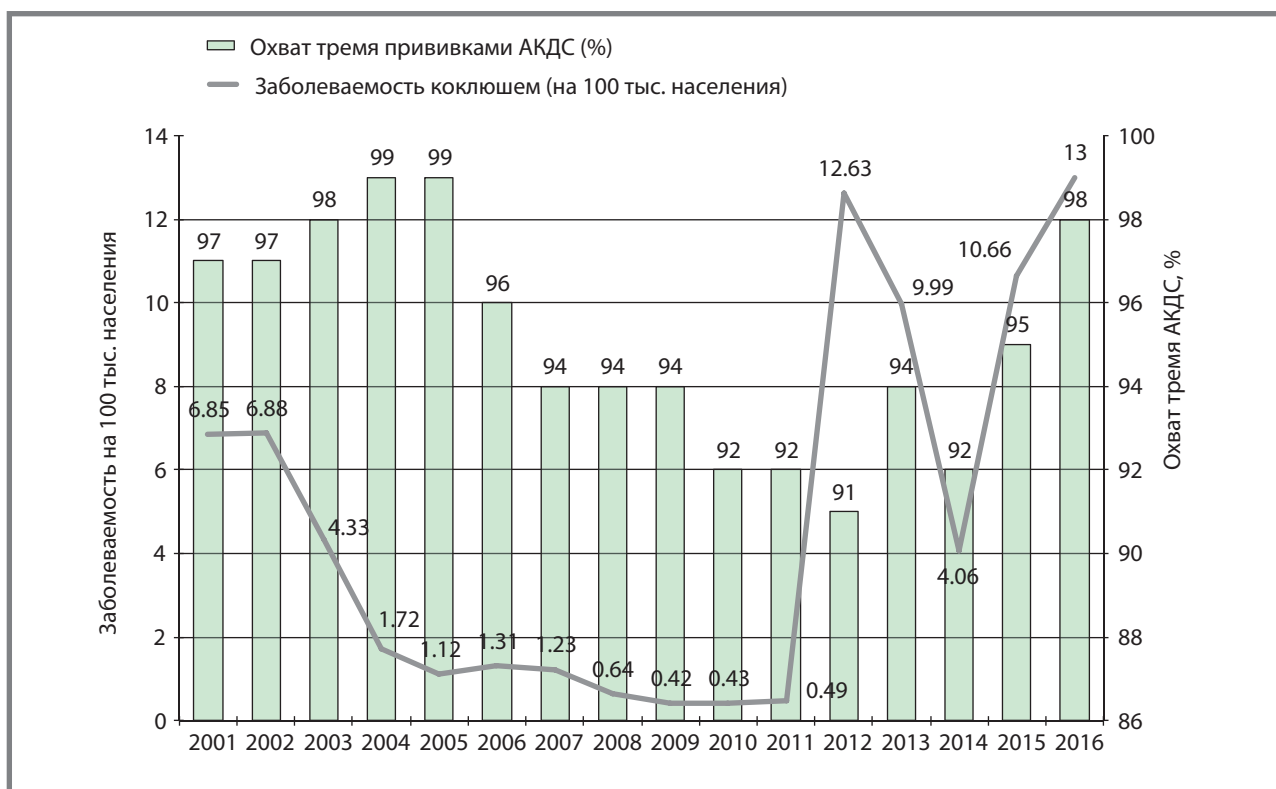
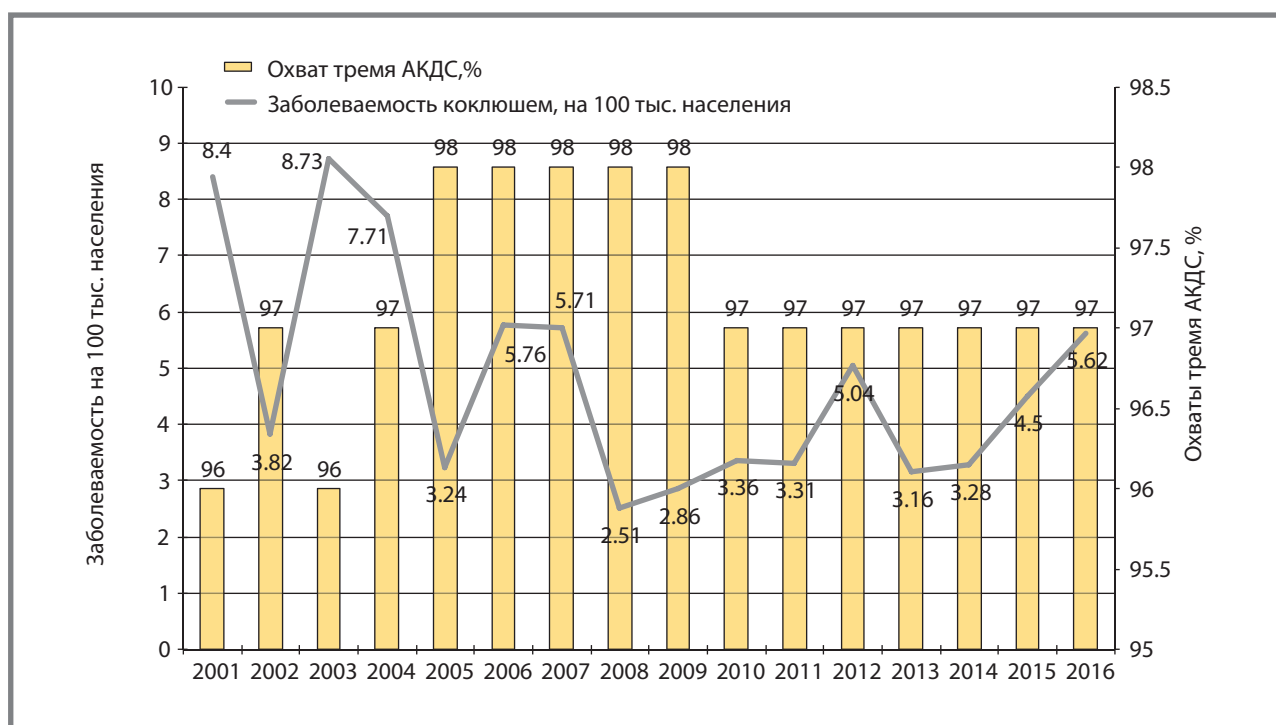


Рисунок 6.

Заболеваемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения России в 2001–2016 гг.



применения высокочувствительных методов диагностики real-time ПЦР и ИФА, а также со снижением охватов тремя прививками против коклюша – ниже 95% с 2007 г. (см. рис. 5).

Россия. Россия – страна со средними уровнями заболеваемости коклюшем. До 2008 г., заболеваемость имела тенденцию к снижению. Однако с 2008 г. определяется неуклонный рост заболеваемости коклюшем. На протяжении 15 лет наблюдается цикличность с подъемами заболеваемости каждые 2–3 года. Вакцинацию против коклюша в СССР стали проводить на отдельных территориях с 1955–1956 гг., массовую по всей стране – с 1957 г. [19]. Плановая вакцинация детей 3-х месяцев с интервалом в 1 месяц и ревакцинацией в 18 месяцев началась с 1959 г. С 2002 г. первичная вакцинация против коклюша проводится детям с возраста 3-х месяцев с интервалом в 6 недель. Это позволило совместить третью прививку с прививкой от гепатита В в возрасте 6 месяцев. Также с 2002 г. в новом календаре не указываются конкретные вакцины, которые необходимо вводить в том или ином возрасте, а указаны инфекции, против которых необходимо проводить иммунизацию, что позволяет применять альтернативные иммунобиологические препараты [20]. АКВ была зарегистрирована на территории РФ в 2015 г. [21]. На данный момент в России иммунизация против коклюша проводится, как правило, вакциной АКДС по следующей схеме, включающей первичную вакцинацию в 3 мес. – 4,5 мес. – 6 мес. и ревакцинацию в 18 месяцев [22].

На территории России для медицинских организаций, оказывающих диагностические

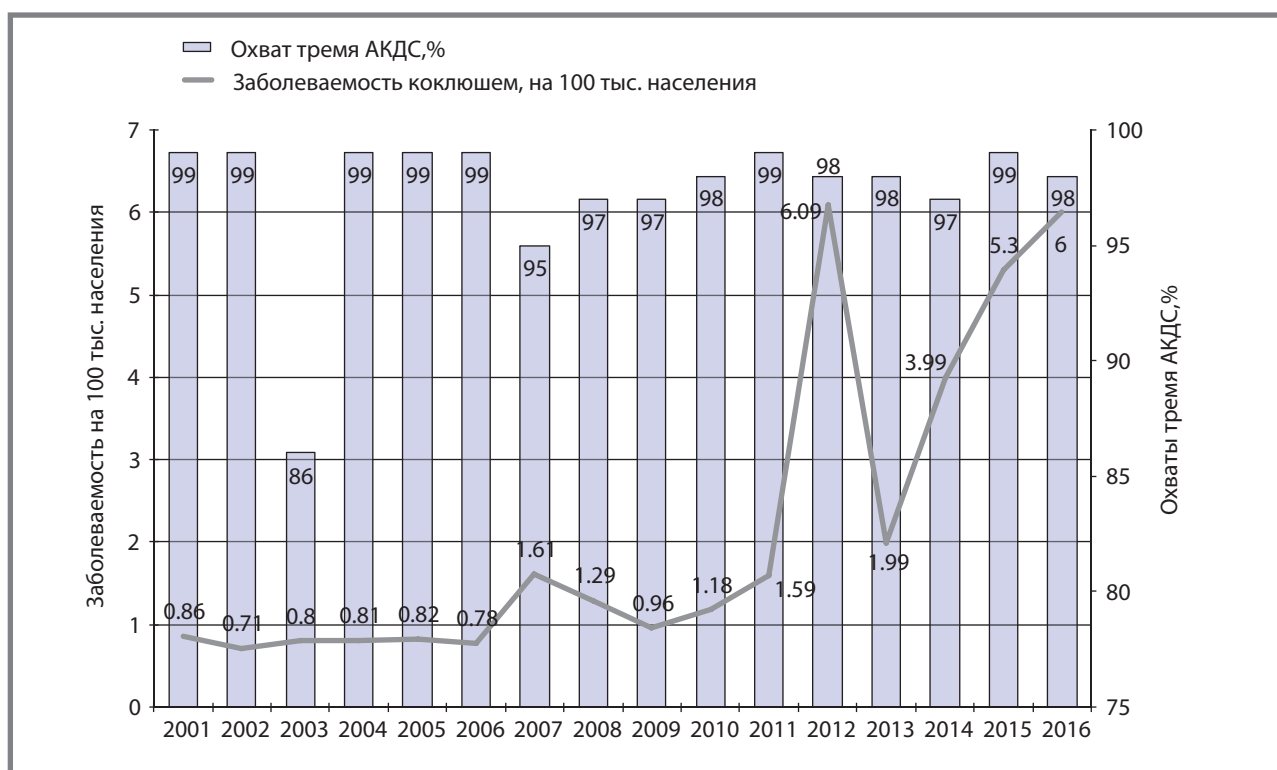
услуги населению на бюджетной основе, приняты следующие методы диагностики коклюша, регламентированные нормативными документами: основные – бактериологический и серологический и рекомендуемый – ПЦР [23]. Причем серодиагностика обычно применяется для ретроспективной диагностики.

Следует отметить, что диагноз в России ставится в основном с использованием бактериологического метода, имеющего низкую чувствительность, в связи с чем реальные уровни заболеваемости намного выше зарегистрированных, а отсутствие возрастных ревакцинаций детей после 6 лет усугубляют эпидемическую ситуацию (рис. 6).

Беларусь. Беларусь относится к странам со средними уровнями заболеваемости коклюшем, при этом имеются тенденция к росту и цикличность с периодами подъема каждые 3–4 года. В отношении иммунизации против коклюша Национальный календарь прививок Беларуси не менялся с 1957 г. Первичная серия профилактических прививок против коклюша проводится вакцинами АцКДС или АбКДС по схеме: 3–4–5 мес. Возможно введение этих вакцин в комбинации с другими ИБП. Минимальный интервал между профилактическими прививками – 4 недели. Первая ревакцинация против коклюша проводится детям в возрасте 18 месяцев с использованием вакцин АцКДС или АбКДС, а также их комбинации с другими вакцинами. Пропуск одной профилактической прививки не влечет за собой повторение всей серии профилактических прививок. Четвертая доза должна быть введена не менее чем через 6 месяцев после третьей дозы и не ранее 12-месячного

Рисунок 7.

Заболеваемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения Беларуси в 2001–2016 гг.



возраста [24]. В 2014 г. в Белоруссии была зарегистрирована АКВ [21]. С 2014 г. в Белоруссии диагностику коклюша осуществляют по клиническому протоколу диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями. На основании этого протокола методы диагностики коклюша разделяются на обязательные и дополнительные, которые производятся по показаниям. Обязательными методами диагностики коклюша являются: общий анализ крови, общий анализ мочи и бактериологическое (двукратное) обследование мазка из ротоглотки в первые три календарных дня с даты установления диагноза «коклюш». Дополнительными методами диагностики являются рентгенография органов грудной клетки, серологическое исследование на коклюш для определения титра антител к антигенам *Bordetella pertusis* на 7–10-день, с забором второй сыворотки через 3–4 недели от даты первого и молекулярно-биологическое исследование аспирата или мазка из ротоглотки (ПЦР) [25, 26].

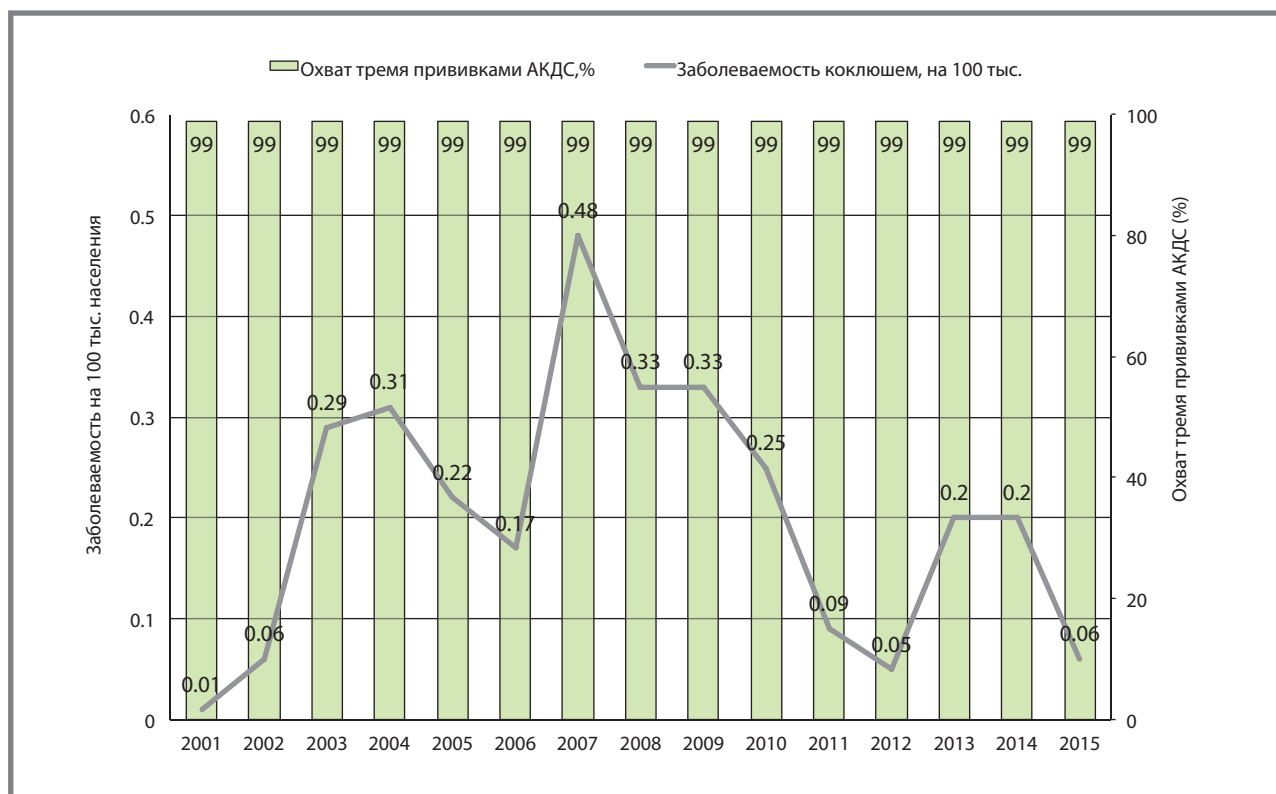
В Белоруссии, как и в России, коклюш преимущественно подтверждается бактериологическим исследованием, имеющим более низкую чувствительность, чем ПЦР и ИФА, которые очень редко применяются, поэтому реальные уровни заболеваемости намного выше официально зарегистрированных (рис. 7).

Венгрия. В Венгрии, стране с низкими уровнями заболеваемости коклюшем, прослеживается тенденция к ее снижению с 2007 г. До 2006 г. иммунизация против коклюша ЦКВ проводилась

детям в возрасте 3, 4 и 5 месяцев, ревакцинация – в 3 года и 6 лет [17]. В 2006 г. АКВ была включена в состав комбинированной 5-валентной вакцины, которая вошла в Национальный календарь прививок Венгрии, таким образом, заменив предшествующую ей ЦКВ. В 2009 г. ревакцинация детей в 11 лет дифтерийным и столбнячным анатоксинами была дополнена АКВ. С 1 апреля 2015 г. по 31 марта 2016 г. иммунизация детей против коклюша в Венгрии проводилась по схеме: первичная вакцинация в 2, 4, 6, 21 мес. и ревакцинация в 6 лет. Эта схема объясняется проблемами с поставкой вакцины Pentax[®]. После возобновления поставок вакцины с 1 апреля 2016 г. в Венгрии действует следующая схема иммунизации против коклюша: вакцинация в 2 месяца – 6-валентной вакциной, в 3 месяца – 5-валентной, в 4 месяца – 6-валентной, первая ревакцинация в 18 месяцев – 5-валентной, вторая в 6 лет – четырехвалентной, третья в 11 лет – трехвалентной вакциной [6, 27]. Снижение заболеваемости в Венгрии объясняется рационализацией схемы иммунизации, так в 2009 г. была введена более ранняя вакцинация детей (с 2 месяца) и увеличено количество ревакцинаций с двух до трех. Кроме того, в Венгрии на протяжении последних лет 15 лет стабильно высокий охват тремя прививками – 99%. В Венгрии определение диагноза «коклюш» осуществляется по критериям ВОЗ и ECDC. Бактериологический метод применялся до 2000 г., и в настоящее время почти не используется. До 2008 г. коклюш диагностировался на основании

Рисунок 8.

Заболелаемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения Венгрии в 2001–2015 гг.



качественного серологического метода: реакции гемагглютинации (РГА), после его заменил количественный метод – ИФА. С 2012 г. в Венгрии для подтверждения коклюша применяется ПЦР [9, 17].

В 2013–2014 гг. наблюдается нециклический подъем заболеваемости, который объясняется началом применения ПЦР-диагностики в 2012 г. Временный рост заболеваемости в 2007 г., возможно, связан с включением в 2006 г. АКВ в Национальный календарь прививок (рис. 8).

Румыния. Румыния относится к группе стран с низкими уровнями заболеваемости коклюшем. С 2005 г. наблюдается тенденция к снижению и цикличность с подъемами заболеваемости каждые 3–4 года. В Румынии иммунизация против коклюша осуществлялась с 1961 г. путем введения ЦКВ детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев с ревакцинацией в 12 и 30–35 месяцев (к концу 2 года). В октябре 2008 г. АКВ полностью заменила ЦКВ и применялась для иммунизации детей в возрасте 2, 4, 6, 13–15 месяцев и 4 лет. С 1 апреля 2009 г. первичная вакцинация детей против коклюша проводилась в 2, 4 и 6 месяцев с ревакцинацией в 12 месяцев и 4 года [17]. В 2015 г. была введена ревакцинация для детей 6 лет 6-валентной вакциной [6].

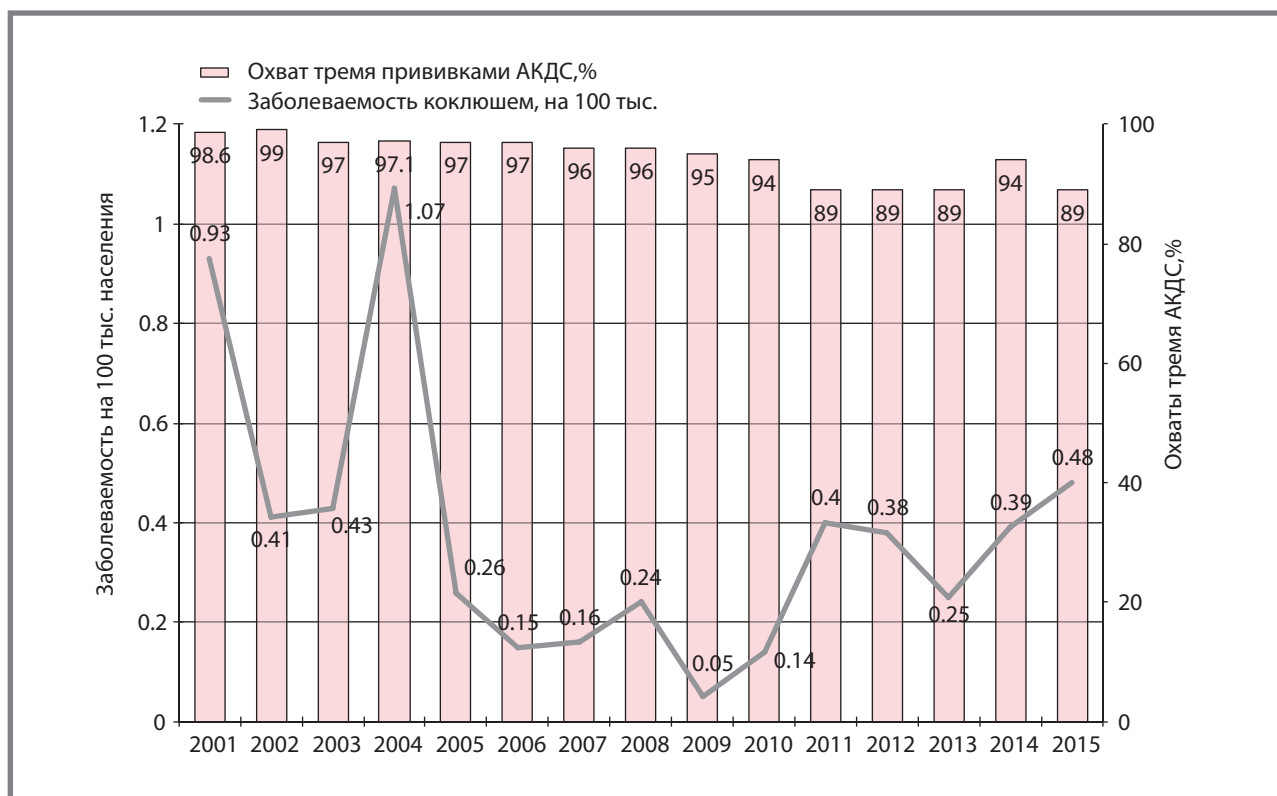
На данный момент иммунизация против коклюша в Румынии проводится следующим образом: вакцинация в 2, 4 и 11 мес. – шестивалентной вакциной (Hexacima[®], Hexyon[®], Infanrix[®]), которые вводятся внутримышечно, в 6 лет – ревакцинация

четырёхвалентной (Tetraxim[®]), внутримышечно. Взрослым и детям старше 4-х лет в качестве бустер-дозы рекомендуется трехвалентная вакцина, также вводимая внутримышечно [28].

В Румынии клинический случай коклюша определяется по продолжительности кашля и выраженному лейкоцитозу. На данный момент для идентификации возбудителя бактериология применяется очень редко, в основном с определением уреазной и оксидазной активности. С 2008 г. для диагностики коклюша стали использоваться серологические методы: сначала – качественные тесты, а затем количественные – метод парных сывороток и ИФА. Метод парных сывороток выполняют только, если в первом образце сыворотки не было установлено наличие коклюшной инфекции. ПЦР применяется в Румынии с 2012 г., но в редких случаях [9, 17].

Таким образом, применяются в основном методы серодиагностики (ИФА и парных сывороток), ПЦР используется редко, что указывает на возможность неполного выявления случаев коклюша и объясняет низкий уровень заболеваемости. Кроме того, снижение заболеваемости в Румынии связано с совершенствованием схемы иммунизации. В 2015 г. третья доза первичной серии в 6 месяцев стала проводится позже – в 11 месяцев и сократилось число ревакцинаций до одной в 6 лет, перед школой, вместо двух ревакцинаций в 12 мес. и 4 года. С 2010 г. в Румынии наблюдается рост заболеваемости коклюшем, это, вероятно,

Рисунок 9.
Заболеваемость коклюшем и охват тремя прививками АКДС населения Румынии с 2001–2015 гг.



связано со снижением охватов тремя прививками АКДС – ниже 95% (рис. 9).

Заключение

Таким образом, снижение заболеваемости наблюдается в тех европейских странах, где существуют рациональные схемы иммунизации против коклюша, включающие:

- дополнительную ревакцинацию детей дошкольного возраста перед началом посещений детских садов и школ;
- вакцинацию беременных женщин;
- достижение 95% охвата тремя прививками.
- Использование ИФА и ПЦР для диагностики коклюша позволяют получить более достоверную картину заболеваемости.

Бесклеточная коклюшная вакцина не обеспечивает долгосрочной защиты, что подтверждает позицию о необходимости использования для первичного комплекса цельноклеточной вакцины,

а для ревакцинаций бесклеточной. Неуклонный рост заболеваемости коклюшем требует увеличения возрастных ревакцинаций ацеллюлярными вакцинами [29]. В связи с этим рекомендуется в схеме вакцинации использовать комплексные препараты, содержащие ЦКВ и АКВ: для создания базисного иммунитета применять цельноклеточную вакцину, а бесклеточной вакцинировать детей 6–7 лет, потому что таким образом создается как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. Далее обеспечить раннее введение первой дозы противококлюшной вакцины детям с 2 месяцев и ввести дополнительную ревакцинацию школьников в 6 лет, подростков и взрослых, чтобы уберечь их от заболевания, а также защитить детей первого года жизни, для которых источником заражения могут быть дети школьного возраста. А также включить в календарь профилактических прививок обязательную вакцинацию беременных женщин, медицинских работников, персонала, работающего с детьми.

Литература

1. Тюкавкина С. Ю., Харсеева Г. Г. Коклюш: эпидемиология, биологические свойства *B. pertussis*, принципы лабораторной диагностики и специфической профилактики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. 19 (4): 50–59.
2. Николаева И. В., Шайхиева Г. С. Коклюш на современном этапе. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9 (2): 25–29.
3. Wendelboe A. M., Wendelboe A. M., Van Rie A., Salmasso S., Englund J. A.. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 24 (5 Suppl): 58–61.
4. Басов А. А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе. Автореф. дис. ... к. м. н. Москва; 2016.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on pertussis – Barcelona, 20 November 2012. Stockholm: ECDC; 2014. Доступно на: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/pertussis-meeting-2012.pdf>.
6. База данных по календарям профилактических прививок стран Европейского региона. Доступно на: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>.

7. Childhood Immunisation Programme in Norway. 29 Apr. 2016. Доступно на: www.fhi.no.
8. Dudman S. G., Troseid M., Jonassen T. O., Steinbakk M. Whooping cough an increasing problem in Norway. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2006; 126 (3): 305–308. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16440035>.
9. He Q., Barkoff A. M., Mertsola J., Glismann S., Bacci S., High heterogeneity in methods used for the laboratory confirmation of pertussis diagnosis among European countries, 2010: integration of epidemiological and laboratory surveillance must include standardisation of methodologies and quality assurance. *European communicable disease bulletin.* 2011; 17 (32): pii=20239. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913939>.
10. Moerman L., Leventhal A., Slater P. E. Anis E., Yishai R., Marva E. The re-emergence of pertussis in Israel, Jerusalem, Israel. *Isr. Med. Assoc. J.* 2006; 8 (5): 308–11. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805226>.
11. Календарь иммунизации взрослого населения Израиля. Доступно на: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/docs/370_Adult.pdf.
12. Bamberger E., Lahat N., Gershtein V., Gershtein R., Benilevi D., Shapiro S. et. al. Diagnosing pertussis: the role of polymerase chain reaction. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005; 7 (6): 351–354. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15984374>.
13. Brown C. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England Produced by the Pertussis Guidelines Group. Public Health England. 2016. Доступно на: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/576061/Guidelines_for_the_Public_Health_Management_of_Pertussis_in_England.pdf.
14. The complete routine immunization schedule from summer 2016. 28 Jun 2016. Доступно на: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/533829/9699_PHE_2016_Complete_Immunisation_Schedule_SUMMER16_A4_16.pdf.
15. Laboratory confirmed cases of Pertussis infection by laboratory method, year and quarter, England: 2002–2015. Enhanced Pertussis Surveillance 05/05/2016. Доступно на: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/521433/Table_1_Laboratory_confirmed_cases_of_Pertussis_infection_England_by_laboratory_method_and_quarter_2002-2015.pdf.
16. Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme in England during July to September 2016. Infection report Volume 10 Number 44. 2016. Доступно на: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/578804/hpr4416_ptss.pdf.
17. Heininger U., Andre Ph., Chlibek R., Kristufkova Z., Kutsar K., Mangarov A. et. al. Comparative Epidemiologic Characteristics of Pertussis in 10 Central and Eastern European Countries, 2000–2013. Peer-Reviewed, Open Access Journal. 2016; 11 (6): e0155949. Доступно на: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155949>.
18. Vaccination Regulations, Section 30, Paragraph one, two, three and Section 31, Paragraph five of Epidemiological Safety Law Republic of Latvia. Annex 1 Vaccination Calendar, Cabinet, Regulation №330, Adopted 26 September 2000. Доступно на: https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/latvia_vaccination_regulations.pdf.
19. Сухинин М. В. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2015; 6 (25): 17–21.
20. Таточенко, В. К. Новый Национальный календарь профилактических прививок России 2002 г. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики: Особенности национального календаря прививок. 2002; 2 (20). Доступно на: <https://medi.ru/info/9587/>.
21. База данных по году внедрения ацеллюлярной противокклюшной вакцины. Доступно на: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ru/.
22. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ от 21 марта 2014 г. №125н. Доступно на: http://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5575.
23. Инфекции дыхательных путей. Диагностика коклюша и паракоклюша: Методические рекомендации РФ от 24 марта 2013 г. МР 3.1.2.0072-13. Доступно на: <http://36.rosпотребнадзор.ru/documents/rekdoc1/13789>.
24. Об утверждении Инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь: Приказ от 27 февраля 2014 № 191. Доступно на: <http://uzgoikb.by/up/MZRB-Prikaz-2014-02-27-%E2%84%96191.pdf>.
25. Об утверждении клинического протокола и признании утратившим силу структурного элемента приказа: Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24 августа 2012 № 961. Доступно на: <http://goicb.by/wp-content/docs/new/MZRB-Prikaz-2012-08-24-961.pdf>.
26. Об утверждении Санитарных норм и правил «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение заноса, возникновения и распространения коклюша» и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 октября 2011 г. № 109: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13 июня 2012 № 70. Доступно на: http://minzdrav.gov.by/dadfiles/000391_748591_PostMZ_N70_2012_koklush.doc.
27. Календарь педиатрических прививок в Венгрии. Доступно на: <http://www.vacsatc.hu/?Gyermekkori-v9E9d%F5olt%E1sok&pid=24>.
28. Информация о календаре прививок и вакцинах. [Материалы с сайта о вакцинации Министерства Здравоохранения Румынии]. Доступно на: <http://despre-vaccin.ro/calendar-vaccinare>.
29. Чупринина Р. П., Алексеева И. А. К вопросу о преимуществах и недостатках цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2012; 2 (63): 62–69.

References

1. Tyukavkina S. Yu., Kharseyeva G. G. Pertussis: epidemiology, biological properties of *B. pertussis*, principles of laboratory diagnostics and specific prevention. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* [Epidemiology and infectious diseases]. 2014. 19 (4): 50–59.
2. Nikolaeva I. V., Shaikhieva G. S. Pertussis at the present stage. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2016; 9 (2): 25–29. (in Russian).
3. Wendelboe A. M., Wendelboe A. M., Van Rie A., Salmaso S., Englund J. A.. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 24 (5 Suppl): 58–61.
4. Basov A. A. Epidemic process of whooping cough at the present stage. Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2016 (in Russian).
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on pertussis – Barcelona, 20 November 2012. Stockholm: ECDC; 2014. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/pertussis-meeting-2012.pdf>.
6. Database of schedule of preventive vaccinations in the countries of the European Region. Available at: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu>.
7. Childhood Immunisation Programme in Norway. 29 Apr 2016. Available at: www.fhi.no.
8. Dudman S. G., Troseid M., Jonassen T. O., Steinbakk M. Whooping cough an increasing problem in Norway. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2006; 126 (3): 305–308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16440035>.
9. He Q., Barkoff A. M., Mertsola J., Glismann S., Bacci S., High heterogeneity in methods used for the laboratory confirmation of pertussis diagnosis among European countries, 2010: integration of epidemiological and laboratory surveillance must include standardisation of methodologies and quality assurance. *European communicable disease bulletin.* 2011; 17 (32): pii=20239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913939>.
10. Moerman L., Leventhal A., Slater P. E. Anis E., Yishai R., Marva E. The re-emergence of pertussis in Israel, Jerusalem, Israel. *Isr. Med. Assoc. J.* 2006; 8 (5): 308–11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805226>.
11. Immunization schedule for the adult population of Israel. Available at: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/td/docs/370_Adult.pdf.
12. Bamberger E., Lahat N., Gershtein V., Gershtein R., Benilevi D., Shapiro S. et. al. Diagnosing pertussis: the role of polymerase chain reaction. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005; 7 (6): 351–354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15984374>.
13. Brown C. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England Produced by the Pertussis Guidelines Group. Public Health England. 2016. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/576061/Guidelines_for_the_Public_Health_Management_of_Pertussis_in_England.pdf.
14. The complete routine immunization schedule from summer 2016. 28 Jun 2016. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/533829/9699_PHE_2016_Complete_Immunisation_Schedule_SUMMER16_A4_16.pdf.
15. Laboratory confirmed cases of Pertussis infection by laboratory method, year and quarter, England: 2002–2015. Enhanced Pertussis Surveillance 05/05/2016. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/521433/Table_1_Laboratory_confirmed_cases_of_Pertussis_infection_England_by_laboratory_method_and_quarter_2002-2015.pdf.
16. Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme in England during July to September 2016. Infection report Volume 10 Number 44. 2016. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/578804/hpr4416_ptss.pdf.
17. Heininger U., Andre Ph., Chlibek R., Kristufkova Z., Kutsar K., Mangarov A. et. al. Comparative Epidemiologic Characteristics of Pertussis in 10 Central and Eastern European Countries, 2000–2013. Peer-Reviewed, Open Access Journal. 2016; 11 (6): e0155949. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155949>.
18. Vaccination Regulations, Section 30, Paragraph one, two, three and Section 31, Paragraph five of Epidemiological Safety Law Republic of Latvia. Annex 1 Vaccination Calendar, Cabinet, Regulation №330, Adopted 26 September 2000. Available at: https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/latvia_vaccination_regulations.pdf.
19. Sukhinin M. V. Pertussis. A new strategy for diagnosis and vaccine prevention is required. *Epidemiologiya i Vakkino profilaktika* [Epidemiology and Vaccinal Prevention] (in Russian). 2015; 6 (25): 17–21 (in Russian).
20. Tatchenko V. K. New National schedule of preventive inoculations in Russia in 2002 Vaccination. *Vaccine prophylaxis news: Features of the national vaccination schedule.* 2002; 2 (20). Available at: <https://medi.ru/info/9587/> (in Russian).

21. Database on the year of introduction of acellular pertussis vaccine. Available at: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/ru/ (in Russian).
22. On the approval of the national schedule of preventive vaccinations and the schedule of preventive vaccinations for epidemic indications: Order of March 21, 2014. №125н. Available at: http://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5575 (in Russian).
23. Respiratory tract infections. Diagnosis of whooping cough and para whooping cough: Methodical recommendations of the Russian Federation from March 24, 2013 MR 3.1.2.0072-13. Available at: <http://36.rosпотребнадзор.ru/documents/rekdoc1/13789> (in Russian).
24. On approval of the Instruction on the tactics of carrying out preventive vaccinations among the population in the Republic of Belarus: Order No. 191 of February 27, 2014. Available at: <http://uzgoikb.by/up/MZRB-Prikaz-2014-02-27-%E2%84%96191.pdf/> (in Russian).
25. On the approval of the clinical protocol and the recognition of the structural element of the order as invalid: Order No. 961 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of August 24, 2012. Available at: <http://goicb.by/wp-content/docs/new/MZRB-Prikaz-2012-08-24-961.pdf> (in Russian).
26. The Approval of Sanitary Norms and Rules «Requirements for the Organization and Conduct of Sanitary and Anti-epidemic Measures to Prevent the Introduction and Dissemination of Pertussis» and the revocation of Resolution No. 109 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated October 31, 2011: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of June 13, 2012 No. 70. Available at: http://minzdrav.gov.by/dadvfiles/000391_748591_PostMZ_N70_2012_koklush.doc (in Russian).
27. Schedule of pediatric vaccinations in Hungary. Available at: <http://www.vacsatc.hu/?Gyermekekori-v%E9d%F5olt%E1sok&pid=24>.
28. Information about the vaccination schedule and vaccines. [Materials from the website the Ministry of Health of Romania]. Available at: <http://desprevaccin.ro/calendar-vaccinare>.
29. Chuprinina R. P., Alekseeva I. A. To the question of the advantages and disadvantages of whole-cell and acellular pertussis vaccines. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2012; 2 (63): 62–69 (in Russian).



Европейская неделя иммунизации – 2018

Члены НАСКИ традиционно активно участвуют в проведении Недели иммунизации. В частности, на прошедшей 12–14 апреля в г. Тюмени Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике: ИСМП, инфекции, паразитозы» на пленарном заседании с докладом «Достижения и проблемы вакцинопрофилактики инфекционных болезней» выступил Главный эпидемиолог Минздрава, председатель НАСКИ, академик Н. И. Брико, были заслушаны и другие доклады на эту тему, были проведены симпозиумы и школа НАСКИ, которые были посвящены различным вопросам, связанным с иммунизацией.

В рамках Европейской недели иммунизации (ЕНИ) 2018 г. кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета планирует проведение следующих мероприятий:

1. Заседание студенческого кружка, посвященное вопросам иммунопрофилактики и ЕНИ.

На этом заседании планируется заслушать лучшие работы студентов 5 курса медико-профилактического факультета по опровержению антивакцинальных мифов.

2. Проведение интеллектуального марафона среди студентов 6 курса медико-профилактического факультета с заключительной частью в виде студенческого флешмоба на тему «Вакцины работают», «Защити себя и своих близких! Сделай прививки!»
3. В рамках Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Научно-практические аспекты эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней», 17 мая 2018 г. в Москве планируется проведение секции (круглого стола) по проблеме борьбы с антивакцинальной пропагандой.
4. Включить при проведении 6 ой Всероссийской студенческой олимпиады 18 мая 2018 г. в задания по эпидемиологии серию вопросов по оценке приверженности иммунопрофилактике.

Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы)

Ю. А. Парамонова¹ (baronina@list.ru), Л. Б. Постникова¹ (plbreath@mail.ru),
М. П. Костинов^{2,3} (monolit.96@mail.ru), А. А. Тарасова⁴ (taras.al@mail.ru),
В. А. Погребецкая¹ (mlpu38@yandex.ru)
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10012

¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница 38», г. Нижний Новгород

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва

³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва.

⁴ФБГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Минздрава России, г. Нижний Новгород

Резюме

В обзоре продемонстрирована высокая распространенность пневмококковой инфекции у лиц с сахарным диабетом. Проанализированы данные мирового опыта применения вакцин против пневмококковой инфекции у пациентов с сахарным диабетом, проведена сравнительная оценка применяемых вакцин. Рассмотрены причины низкого охвата пневмококковой вакцинацией в мире и РФ, предложены пути оптимизации вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, пневмококковые инфекции, пневмококковая вакцинация

Modern Approaches to Vaccinal Prevention of a Pneumococcal Infection in Adults Patients with Diabetes Mellitus (Literature Review)

J. A. Paramonova¹ (baronina@list.ru), L. B. Postnikova¹ (plbreath@mail.ru), M. P. Kostinov^{2,3} (monolit.96@mail.ru),
A. A. Tarasova⁴ (taras.al@mail.ru), V. A. Pogrebetskaya¹ (mlpu38@yandex.ru)

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10012

¹State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod region «City clinical hospital No. 38», Nizhny Novgorod

²Federal State-Funded Research Institution «Scientific Research Institute of Vaccines and Sera named after I. I. Mechnikov», Moscow

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

⁴State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation

Abstract

At present, pneumococcal infections remain a major cause of morbidity and mortality around the world, being one of the ten leading causes of death worldwide. Some medical conditions, like diabetes mellitus (DM) are associated with an increased risk of pneumococcal infections and vaccination was calculated to be highly cost-effective among those adults with an increased risk.

The article analyzes world data on pneumococcal infection morbidity rate among diabetes mellitus patients and possible ways of reducing it through immunization. In December 2011, the Food and Drug Administration (FDA) licensed 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) for prevention of pneumonia and invasive pneumococcal disease in adults aged ≥ 50 years. However, the efficacy of PCV in individuals with specific comorbidities is yet unknown. The article presents the findings of research which investigated the efficacy of antipneumococcal vaccination among diabetes mellitus patients. It also gives data of first-hand experience of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use (Prevenar 13, Pfizer).

Key words: diabetes mellitus, pneumococcal infections, pneumococcal vaccination

Распространенность сахарного диабета (СД) в последние десятилетия приобрела характер эпидемии. По последним данным, численность больных СД в мире увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2015 г., достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2040 г. в мире будет насчитываться

642 млн страдающих диабетом [1]. В Российской Федерации наблюдаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра больных СД (по обращаемости в лечебные учреждения), на январь 2016 г. насчитывалось около 4,3 млн человек, из которых 3,9 млн (90,7%) с СД 2 типа [1].

Медико-социальная значимость СД определяется, прежде всего, развитием тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации, ухудшению качества и сокращению продолжительности жизни, высокой смертности. Одной из важнейших причин декомпенсации и смертности у больных СД остаются инфекционные заболевания, в том числе, пневмония.

Распространенность пневмонии у пациентов с сахарным диабетом

Многочисленные исследования подтверждают достаточно высокий риск развития пневмонии у пациентов с диабетом по сравнению с общей популяцией [2]. По данным датского популяционного исследования, в которое были включены 34 239 госпитализированных пациентов с пневмонией и 342 390 здоровых людей в качестве контрольной группы, относительный риск (ОР) развития пневмонии у пациентов с сахарным диабетом составил 1,26 (95% ДИ: 1,21–1,31) по сравнению с лицами без диабета. Относительный риск был особенно велик у пациентов с 1 типом диабета и составил 4,43 (95% ДИ: 3,40–5,77), а для больных с СД 2 типа – 1,23 (95% ДИ: 1,19–1,28). Доказано, что у пациентов с длительностью диабета более 10 лет повышается риск развития пневмонии (ОР – 1,37; 95% ДИ: 1,28–1,47). Метаболическая декомпенсация диабета также явилась фактором риска развития пневмонии у лиц с диабетом при уровне гликозилированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% скорректированный ОР составил 1,22 (95% ДИ: 1,14–1,30) и 1,60 (95% ДИ: 1,44–1,76) для больных с уровнем HbA1c $\geq$ 9%.

В другом проспективном когортном исследовании (NHANES III) были проанализированы анамнезы в общей сложности 3707 пациентов в возрасте 65 лет и старше (1794 мужчин и 1913 женщин), госпитализированных по поводу пневмонии [3]. Около 16% больных исходно страдали диабетом. В течение 11 лет наблюдения за этими пациентами были зафиксированы 98 случаев смерти от пневмонии. Для оценки связи между риском смерти от пневмонии и сахарным диабетом была применена модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Риск смерти от пневмонии составлял 1,30 (95% ДИ: 0,64–2,70) для лиц с предиабетом и 2,28 (95% ДИ: 1,18–4,39) для больных СД.

Риск смерти от пневмонии был особенно высок у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 7,5% и при отягощенном диабетом семейном анамнезе. При этом никакие другие факторы, а именно индекс массы тела, возраст, коморбидные заболевания, так значимо не повышали риск смерти от пневмонии.

Анализ причин смерти взрослых американцев позволил оценить влияние диабета на уровень смертности [4]. Вне зависимости от расы, пола и социально-экономического статуса страдающие диабетом в возрасте от 25 до 64 лет

чаще умирали от пневмонии и гриппа, чем лица сопоставимого возраста, не страдающие диабетом (отношение шансов (ОШ) – 4,0, доверительный интервал (ДИ 95%: 2,3–7,7). Для лиц в возрасте 65 лет и старше, риск смерти от пневмонии также оставался повышенным у лиц с диабетом (ОШ = 2,2, 95% ДИ: 1,7–2,7).

Проведенный в 2009–2012 гг. в Португалии ретроспективный анализ данных о 157 291 взрослом пациенте, госпитализированном с диагнозом пневмония, продемонстрировал увеличение количества больных с сопутствующим диагнозом СД с 23,7 (2009 г.) до 28,1% (2012 г.) [5]. Превалирование этой группы сопутствующей патологии еще раз доказывает, что пациенты с СД имеют повышенный риск госпитализации по поводу пневмонии. Кроме того, у лиц с СД отмечалось увеличение сроков пребывания в стационаре в среднем на 0,8 дней.

Распространенность пневмококковых инфекций среди лиц, страдающих СД

Какова же этиология пневмонии у пациентов с сахарным диабетом? Многочисленные исследования подтверждают высокую распространенность пневмококковой инфекции у лиц с СД даже в нынешнюю эпоху широкого применения антипневмококковых вакцин. В крупном популяционном проведенном в США исследовании с участием лиц с медицинскими страховками 2007–2010 гг., была продемонстрирована высокая распространенность пневмококковой инфекции у лиц из групп риска [5]. Лидерами среди выявленных факторов риска пневмококковых инфекций по данным исследования являлись хронические заболевания сердца, диабет и бронхиальная астма. Так, относительный риск развития неинвазивных пневмококковых инфекций и всех пневмоний был особенно высок для пациентов с астмой – 3,4 (95% ДИ: 3,0–3,8) и 4,5 (95% ДИ: 4,47–4,53), сахарным диабетом – 4,3 (95% ДИ 4,0–4,6) и 4,7 (95% ДИ: 4,6–4,7), а также для лиц, имеющих более двух факторов риска – 9,0 (95% ДИ: 8,4–9,7) и 10,3 (10,3–10,4) соответственно. Кроме того, затрат на лечение пневмококковых инфекций у страдающих сахарным диабетом и особенно при наличии осложнений СД значительно выше по сравнению с лицами сопоставимого возраста без сопутствующей патологии (рис. 1) [5].

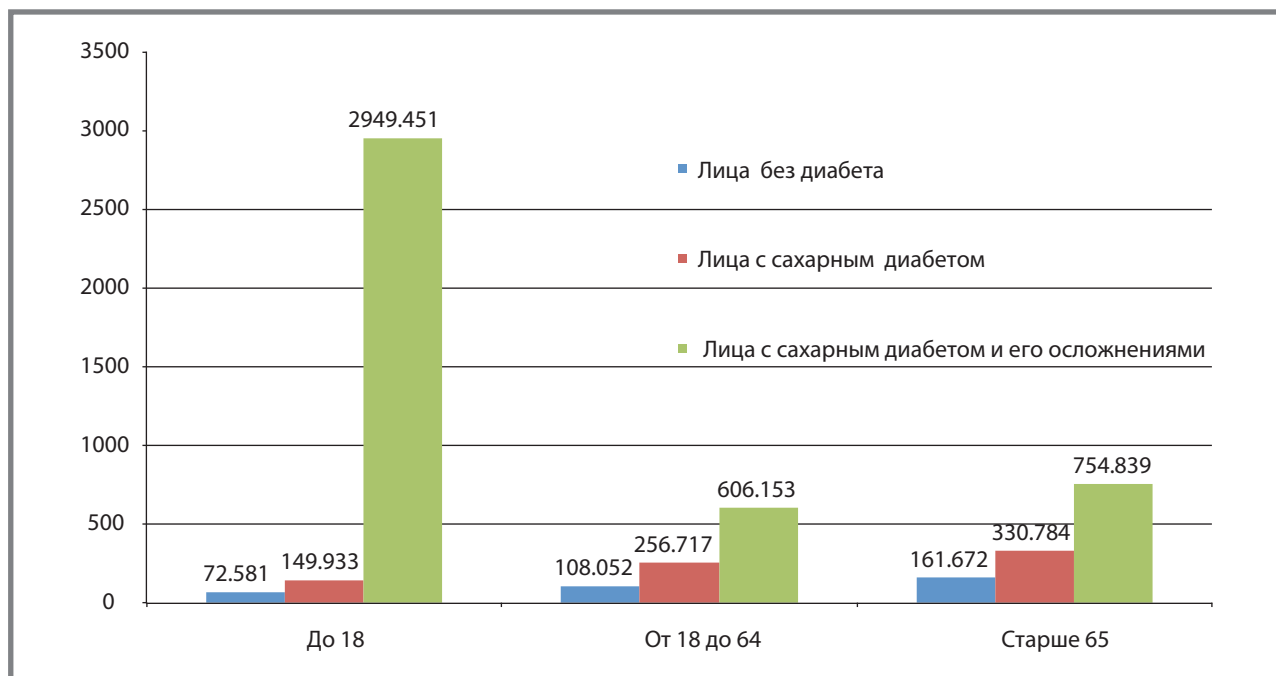
Согласно результатам датского популяционного исследования, риск пневмококковой бактериемии при внебольничной пневмонии у больных СД повышается в 1,5 раза [2].

По данным клинических наблюдений выявлены следующие особенности течения пневмоний у лиц с СД [6, 7]:

- высокая этиологическая значимость определенных возбудителей (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*);
- склонность к тяжелому и осложненному течению пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* за счет развития бактериемии;

Рисунок 1.

Стоимость лечения инвазивной пневмококковой инфекции на 100 тыс. человек в год (в долларах США) у лиц с диабетом и его осложнениями по сравнению с пациентами без диабета



- более частое развитие при гриппе бактериальной суперинфекции кето-ацидоза.

Вакцинация против пневмококковой инфекции лиц, страдающих сахарным диабетом

По мнению экспертов ВОЗ, иммунизация – наиболее эффективный способ предотвращения респираторных инфекций, снижения заболеваемости и смертности от вакциноуправляемых инфекций.

За последние годы в мире в целом и в РФ, в частности, накоплен достаточный опыт вакцинации против пневмококковой инфекции лиц с диабетом, который доказал клиническую, иммунологическую, фармакоэкономическую эффективность вакцинации у данной категории [8–14].

Детальное изучение безопасности иммунизации против пневмококковой инфекции полисахаридной вакциной детей с СД 1 типа было начато в 2000 г. на базе ГУ «Нижегородская областная больница» и ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» [15–17]. Было показано не только профилактическое, но и терапевтическое действие вакцины на больных с СД 1 типа [18–22]. Кроме того, впервые на основании результатов изучения иммунных процессов в поствакцинальном периоде были предложены способы, усовершенствующие технологии вакцинации данной категории пациентов [23–25]. К тому же были установлены безопасность и повышение эффективности в профилактике респираторных инфекций при сочетанном введении детям с СД 1 типа вакцины против пневмококка и иммуноадьювантной вакцины против гриппа [26–29].

По отношению к взрослым программа вакцинация против пневмококковой инфекции в РФ только начинает реализовываться, хотя ее стратегия была определена с момента появления в стране вакцинных препаратов [30–33].

Результаты 10-летней программы вакцинации против пневмококковой инфекции в Великобритании анализировались по данным о случаях внутрибольничной пневмонии у лиц с диабетом в довакцинальный период (1999–2002 гг.) и в период активного внедрения вакцинации (2007–2012 гг.) [34]. Риск пневмококковой инфекции у госпитализированных пациентов с СД достоверно уменьшился с введением государственной программы вакцинации, но все еще сохранился повышенным по сравнению с общей популяцией. У пациентов с диабетом в возрасте до 60 лет относительный риск снизился с 3,37 (1999–2002 гг.) до 2,33 (2007–2011 гг.).

Многие медицинские сообщества официально рекомендуют вакцинацию против пневмококковой инфекции у пациентов с СД:

- American Diabetes Association (ADA), США
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), США.
- The Australian Technical Advisory Group on Immunization (ATAGI), Австралия
- The Canadian National Advisory Committee on Immunization (CNACI), Канада
- The United Kingdom Department of Health (UKDH), Великобритания
- German Standing Committee on Vaccination (STIKO), Германия
- The Geriatric Society of India, Индия

- Национальная Ассоциация Специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ), Россия.

Американская диабетическая ассоциация (ADA) в стандартах медицинской помощи больным СД (2016 г.) рекомендует проводить вакцинацию детей и взрослых, страдающих сахарным диабетом, по тем же возрастным схемам, что население в целом (уровень доказательности C) [35].

В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом нет четких рекомендаций по вакцинации против пневмококковой инфекции [1]. Однако в Российских Федеральных клинических рекомендациях по вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции, пациенты с сахарным диабетом отнесены к группе риска по развитию тяжелой пневмококковой инфекции и им рекомендовано проведение вакцинации [36–40]. Согласно новой стратегии вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции, даны следующие инструкции:

- начинать вакцинацию взрослых против пневмококковой инфекции необходимо 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ 13);
- вакцинации против пневмококковой инфекции ПКВ 13 и пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакциной (ППВ 23) подлежат все взрослые в возрасте старше 65 лет;
- вакцинированным ППВ 23 обязательна прививка ПКВ 13. Необходимость ревакцинации не установлена;
- временные интервалы между ПКВ 13 и ППВ 23 – 12 месяцев, между ППВ 23 и ПКВ 13 – 6 месяцев, между дозами ППВ 23 – не менее 5 лет.

Приведенные выше рекомендации применимы к лицам, страдающим сахарным диабетом (18–50 лет).

Взрослым пациентам в возрасте 65 лет и старше, которые никогда ранее не получали каких-либо пневмококковых вакцин, должна быть сперва введена ПКВ 13, а затем, через 6–12 месяцев ППВ 23. Тем, кому ранее уже вводилась ППВ 23, следует также ввести одну дозу ПКВ 13, однако не ранее чем через год. Лицам, нуждающимся в ревакцинации ПКВ 13, следует вводить ее не ранее, чем через 5 лет после последней дозы ППВ 23, через 6–12 месяцев после введения первой дозы ПКВ 13.

Данные по охвату прививками против пневмококковой инфекции в мире свидетельствуют о недостаточной распространенности вакцинации 13 валентной пневмококковой конъюгированной вакциной. Так, в перекрестном исследовании населения Каталонии (Испания), включавшем более 2 млн лиц в возрасте 50 лет или старше, были

проанализированы показатели охвата вакцинацией ППВ 23 и ПКВ 13 [41]. Все участники исследования были стратифицированы по факторам риска, при этом лица с СД вошли в группу среднего риска. Из общего количества исследуемой популяции 38,8% лиц были привиты ППВ 23 и только 0,2% – ПКВ 13. Охват вакцинацией ППВ 23 составил 59,2% в группе высокого риска, 48,3% в группе среднего риска и 28,1% в группе низкого риска. Крайне низкие показатели охвата вакцинацией различных групп пациентов зафиксированы для ПКВ13: 1,2, 0,3 и 0,1% в группах высокого, среднего и низкого риска соответственно. Вероятно, это связано с недостаточной информированностью медицинского персонала об эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у лиц с СД.

Низкий уровень охвата вакцинацией пациентов с СД является причиной для беспокойства специалистов многих стран. При анкетировании 2 тыс. человек с СД 2 типа в Пенсильвании (США) 38% взрослых заявили, что они не вакцинированы против гриппа и 57% – против пневмококковой инфекции, потому что их врач не сообщил им о необходимости вакцинации [42]. Кроме того, 50% медицинских работников, опрошенных в этом исследовании, подтвердили, что они не всегда информируют своих пациентов о необходимости вакцинации и последствиях пропущенных прививок, не оценивают вакцинальный статус пациента при каждом его посещении.

Факторы, которые повышают допустимость вакцинации лиц с диабетом:

- возраст (≥ 60 лет);
- хронические заболевания дыхательных путей;
- ранее проводимая вакцинация против гриппа;
- большее число посещений врача (достоверно более 10 посещений в год);
- длительная продолжительность заболевания СД.

Авторы приведенного выше исследования обнаружили, что высокий уровень гликозилированного гемоглобина у лиц с СД отрицательно коррелировал с допустимостью вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Высокий уровень гликозилированного гемоглобина свидетельствует о длительной декомпенсации углеводного обмена, а это состояние приводит к иммунодефициту, что повышает риск инфекций у этих пациентов и служит дополнительным показанием к проведению вакцинации. По видимому, опасения по поводу вакцинации лиц с высоким уровнем гликозилированного гемоглобина были ошибочно связаны с риском острой метаболической декомпенсации как противопоказания к проведению вакцинации.

Самыми распространенными причинами отказа от вакцинации среди лиц с диабетом были:

- уверенность в том, что они не подвергаются риску инфекций (41,6% у мужчин против 29,79% у женщин);

- страх побочных реакций (32,53% у женщин против 20,23% у мужчин).

Сравнительная оценка эффективности использования различных пневмококковых вакцин

Полисахаридная пневмококковая вакцина применяется в мире более 30 лет, но, несмотря на активное применение, влияние этой вакцины на здоровье населения в целом было недостаточно изучено. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина была лицензирована FDA и другими международными регулирующими органами в связи с ее способностью активировать Т-зависимый иммунный ответ. ПКВ 13 не уступает в иммуногенности ППВ 23.

В настоящее время проводятся сравнительные исследования эффективности и безопасности ПКВ 13 и ППВ 23 [43–52]. Опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого, многоцентрового исследования, проведенного в Японии [47]. Основной целью исследования было продемонстрировать эквивалентность иммунного ответа для 12 серотипов, общих для ПКВ 13 и ППВ 23, а также показать, что ПКВ 13 вызывает интенсивный иммунный ответ для серотипа 6А (есть только в ПКВ 13). Кроме того, необходимо было оценить профиль безопасности ПКВ 13. В исследовании измеренные с помощью реакции опсофагоцитарной активности функциональные реакции антител оказались достоверно выше для большинства серотипов после введения ПКВ 13 по сравнению с ППВ 23. Только для двух серотипов 1 и 14 иммунные ответы на ПКВ 13 были идентичны ППВ 23, а серотип 3 вызывал достоверно более низкий иммунный ответ после ПКВ 13 по сравнению с ППВ 23. Было установлено, что ПКВ 13 имеет необходимый уровень безопасности. Местные реакции были в основном легкой и умеренной степени тяжести, хотя они достоверно чаще встречались среди реципиентов ПКВ 13, что возможно, отражает более высокую иммуногенность этой вакцины. Следует отметить, что для всего класса конъюгированных вакцин характерно более частое развитие местных реакций по сравнению с не конъюгированными препаратами, при этом такие явления не вызывают серьезных нарушений в жизнедеятельности привитых.

Наиболее масштабным проектом, по изучению эффективности ПКВ 13 среди взрослого населения можно назвать двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование CAPiTA, в которое вошли 84 496 взрослых старше 65 лет [48–50]. Среднее время наблюдения составляло 3,97 года. Основной целью исследования (первичный конечный результат) была оценка эффективности ПКВ 13 в отношении первого случая внебольничной пневмонии, вызванной серотипами пневмококка, включенными в состав ПКВ 13. Такие случаи были зарегистрированы

у 49 участников группы ПКВ 13 и у 90 участников группы плацебо (эффективность вакцины – 45,6% (95% ДИ: 21,8–62,5; $p < 0,001$). Вторичная цель исследования заключалась в том, чтобы показать эффективность ПКВ 13 в предотвращении первого эпизода подтвержденной небактериальной и неинвазивной внебольничной пневмонии (т.е. не вызванных *S. pneumoniae*) и инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной серотипами *S. pneumoniae*, включенными в состав ПКВ 13. Случаи подтвержденной небактериальной и неинвазивной внебольничной пневмонии были зарегистрированы у 33 участников группы ПКВ 13 и 60 участников группы плацебо (эффективность вакцины – 45,0%, 95% ДИ: 14,2 – 65,3, $p=0,007$), инвазивная пневмококковая инфекция была зарегистрирована у 7 участников группы ПКВ13 и 28 участников группы плацебо (эффективность вакцины – 75,0%, 95% ДИ: 41,4 – 90,8, $p < 0,001$). Эффективность вакцинации не снижалась на протяжении всего исследования – 3,97 года.

Количество серьезных побочных эффектов было одинаковым в обеих группах сравнения, но в группе ПКВ 13 было больше местных реакций.

В 2008 г. в Нидерландах в общей сложности 68,4% случаев инвазивной пневмококковой инфекции среди пациентов в возрасте 65 лет и старше были вызваны серотипами, включенными в ПКВ 13. За период исследования к 2013 г. число случаев инвазивной пневмококковой инфекции снизилось до 42,3%.

По итогам CAPiTA был предпринят ретроспективный анализ результатов, касающихся иммунокомпетентных пожилых людей с факторами риска – хронические заболевания сердца, респираторные заболевания, сахарный диабет [51]. Как оказалось, эффективность вакцинации ПКВ 13 была значительно выше среди пациентов с сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета. Эффективность вакцинации у пациентов с диабетом составила 89,5% (95% ДИ: 65,5–96,8) по сравнению с 24,7% (95% ДИ: 10,4–48,7) для тех, у кого не выявлялся сахарный диабет. Такого повышения эффективности вакцинации не наблюдалась у пациентов с сердечными, респираторными заболеваниями, курением или наличием других факторов риска. Высокая эффективность вакцинации, зарегистрированная у пациентов с сахарным диабетом, заслуживает дальнейшего изучения биологического механизма, объясняющего данный феномен.

В другом ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, была изучена эффективность вакцинации против пневмококка с использованием ППВ 23 [52]. В исследование были включены данные медицинской документации 190 492 пациентов старше 65 лет, страдающих сахарным диабетом с 1997 по 2011 гг. Эффективность пневмококковой вакцинации при использовании ППВ 23 составила 22% (95% ДИ: 11–31%) в течение первого года после вакцинации

и уменьшалась с увеличением времени после вакцинации. Через 1–4 года эффективность составила 8% (95% ДИ: 1–15%). Частота пневмонии среди пациентов с сахарным диабетом, вакцинированных более чем 5 лет назад, была аналогична заболеваемости среди непривитых.

Принимая во внимание, что ПКВ 13 индуцирует не только В-зависимый, но и Т-зависимый иммунный ответ и таким образом способна формировать долговременную иммунологическую память можно утверждать, что ПКВ 13 имеет больший потенциал в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций в группах риска.

Заключение

Учитывая накопленный опыт и результаты многочисленных исследований, следует шире внедрять вакцинацию лиц из групп риска по пневмококковой инфекции, в том числе, страдающих сахарным диабетом. Научные и клинические данные, полученные зарубежными и отечественными учеными и практиками по вакцинации пациентов против пневмококковой инфекции, демонстрируют не только профилактическое, но и терапевтическое действие пневмококковых вакцин. Показано преимущество вакцины ПКВ 13 по сравнению ППВ 23 при иммунизации взрослых с хронической патологией за счет активизации показателей врожденного и адаптивного иммунитета, что

приводит в поствакцинальном периоде к элиминации *S. pneumoniae*, сокращения рецидивов заболевания, случаев госпитализации и улучшением качества жизни пациентов [53–58].

Исходя из выше изложенного, приоритетным представляется проведение иммунизации конъюгированной пневмококковой вакциной лиц с СД, подверженных особо высокому риску инфекционных осложнений, при следующих условиях:

- СД 1 и 2 типа у лиц старше 65 лет;
- продолжительность СД 1 и 2 типов более 10 лет (вне зависимости от возраста);
- хроническая метаболическая декомпенсация (уровень гликозилированного гемоглобина выше 9%).

Вакцинацию можно проводить с учетом противопоказаний через 1–2 недели после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания, при стойкой клинико-метаболической компенсации (достижении целевых показателей гликемии, отсутствии кетоза).

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Orcid

M. P. Kostinov <http://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Литература

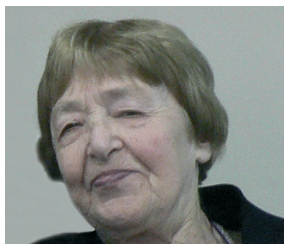
1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации. Вып. 8. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, ред. Москва; 2017.
2. Kornum J. B., Thomsen R. W., Riis A. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1541–1545.
3. Liu J. Impact of diabetes mellitus on pneumonia mortality in a senior population: results from the NHANES III follow-up study. *Geriatr. Cardiol*. 2013; 3: 267–271.
4. Valdez R., Narayana K., McGeiss L.S., Engelgau M.M. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am. J. Public. Health*. 1999; 89: 1715–1721.
5. Weycker D., Raymond A., Strutton D., Edelsberg J., Shea K. M., Pelton S. I. Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions. *BMC Health Services Research BMC series – open, inclusive and trusted* 2016. *The European Journal of Health Economics*. 2018; 19: 4: 533–544.
6. Joshi N., Caputo G. M., Weitekamp M. R., Karchmer A. W. Infections in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341: 1906–1912.
7. Koziel H., Koziel M. J. Pulmonary complications of diabetes mellitus. *Pneumoni. Infect. Dis. Clin. North Am*. 1995; 9: 65–96.
8. Костинов М. П., Тарасова А. А. Рекомендации по вакцинации детей с сахарным диабетом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015; 2 (81): 101, 106.
9. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, ред. Москва: «ГЭОТАР-Медиа». 2014.
10. Чучалин А. Г., Аметов А. С., Костинов М. П., Брико Н. И., Снегова Н. Ф., Галицкая М. Г. и др. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. *Эндокринология*. 2013; 1: 85–88.
11. Костинов М.П., Тарасова А.А. Рекомендации по вакцинации детей с сахарным диабетом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 6 (79):104–105.
12. Костинов М.П., Тарасова А.А. Рекомендации по вакцинации детей с сахарным диабетом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 5 (78): 116.
13. Рудакова А. В., Баранов А. А., Лобзин Ю. В., Брико Н. И., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 1: 51–59.
14. Тарасова А. А., Костинов М. П. Клинический и иммунологический эффект пневмококковых конъюгированных вакцин у иммунокомпрометированных пациентов. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 5:18–23.
15. Тарасова А. А., Костинов М. П., Волкова О. В., Деулин М. С., Сулоева С. В., Маянская И. В. и др. Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 6: 55–59.
16. Тарасова А. А., Лукушкина Е. Ф., Крюкова Н. Е., Костинов М. П. Роль профилактики инфекций нижних дыхательных путей у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Нижегородский медицинский журнал*. 2006; 6: 82–86.
17. Тарасова А. А., Лукушкина Е. Ф., Костинов М. П. Проблемы взаимосвязи вакцинации и аутоиммунной патологии. *Нижегородский медицинский журнал*. 2007; 6: 132–136.
18. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010;4: 9.
19. Костинов М. П., Скочилова Т. В., Воробьева В. А., Тарасова А. А., Коровкина Т. И., Лукачев И. В. и др. Аутоантитела у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа после вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 2: 53–57.
20. Костинов М. П., Тарасова А. А. Напряженность поствакцинального иммунитета у детей с сахарным диабетом 1 типа, вакцинированных против гепатита В. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 5: 61–65.
21. Tarasova A. A., Kostinov M. P., Skochilova T. V. Immunologic and clinical efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in children with type 1 diabetes mellitus. *ISPD-6 6-th International Symposium on Pneumococcal Diseases*, 8–12 June 2008, Reukavic, Iceland, Abstracts, symposium 11 «Use and effects of pneumococcal polysaccharide; P3-042: 303–304.
22. Тарасова А. А., Костинов М. П., Ястребова Н. Е., Скочилова Т. В. эффект вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Журнал микробиологии*. 2007;6: 45–49.
23. Тарасова А. А., Костинов М. П., Волкова О. В., Деулин М. С., Сулоева С. В., Маянская И. В. и др. Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 6: 55–59.
24. Тарасова А. А., Лукушкина Е. Ф., Крюкова Н. Е., Костинов М. П. Роль профилактики инфекций нижних дыхательных путей у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Нижегородский медицинский журнал*. 2006; 6: 82–86.

25. Тарасова А. А., Лукушкина Е. Ф., Костинов М. П. Проблемы взаимосвязи вакцинации и аутоиммунной патологии. Нижегородский медицинский журнал. 2007; 6: 132–136.
26. Костинов М. П., Тарасова А. А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М; 2009.
27. Скоичилова Т. В., Воробьева В. А., Костинов М. П., Тарасова А. А., Коровкина Т. И., Юшкова И. Ю. и др. Вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекций у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. 2009; 4: 6–10.
28. Костинов М. П., Скоичилова Т. В., Воробьева В. А., Тарасова А. А., Коровкина Т. И., Лукачев И. В. и др. Аутоантитела у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа после вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2009; 2: 53–57.
29. Тарасова А. А., Колбасина Е. В., Лукушкина Е. Ф., Кузмичев Ю. Г., Костинов М. П. Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования. Вопросы современной педиатрии, 2016; 5: 489–497.
30. Костинов М. П., Пахомов Д. В., Магаршак О. О. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе. Вопросы современной педиатрии. 2010; 6: 25–28.
31. Брико Н. И., Симонова Е. Г., Костинов М. П., Жирова С. Н., Козлов Р. С., Муравьев А. А. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие под ред. Н. И. Брико. Москва; 2013.
32. Брико Н. И., Л. С. Намазова-Баранова, М. П. Костинов, Е. Г. Симонова, М. В. Федосеенко. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Н. И. Брико, ред. Москва; 2017.
33. Костинов М. П., Протасов А. Д., Благовидов Д. А., Шмитко А. Д., Тарасова А. А., Черданцев А. П. и др. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. Consilium Medicum. 2016; 3: 65–69.
34. Seminog O. O., Goldacre M. J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies. Diabet. Med. 2013; 12: 1412–1419.
35. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care. 2016; 39, Suppl. 1. Доступно на: <http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/03/2016-Standards-of-Care.pdf>.
36. Чучалин А. Г., Биличенко Т. Н., Зверев В. В., Семенов Б. Ф., Костинов М. П., Таточенко В. К. и др. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Методические рекомендации. Москва; 2008.
37. Ежлова Е. Б., Мельникова А. А., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К., Зверев В. В. и др. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МЗ РФ Р 3.3.1.0027-11. Москва; 2011.
38. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). Выпуск XVII. А. Г. Чучалин, В. В. Яснецов, ред. ООО «Видокс». Москва; 2016.
39. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина ред. ГЭОТАР-Медиа. Москва; 2014.
40. Костинов М. П., Лавров В. Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. Издание 2-е, дополненное. МДВ Москва; 2010.
41. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Hospital I., de Diego C., Satué E., Bladé J. et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. Hum. Vaccin. Immunother. 2016; 11: 2953–2958.
42. Johnson D. R., Nichol K. L., Lipczynski K. Barriers to adult immunization. Am. J. Med. 2008; 7: 28–35.
43. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции: федеральные клинические рекомендации. Москва; 2015.
44. Isturiz R. E., Schmoelle-Thoma B., Scott D. A., Jodar L., Webber C., Sings H. L. et al. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. Expert. Rev. Vaccines. 2016; № 3: 279–293.
45. Tinoco J. C., Juergens C., Ruiz Palacios G. M., Vazquez-Narvaez J., Enkerlin-Pauwells H. L., Sundaraiyer V. et al. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 50 years of age in Mexico. Clin. Vaccine Immunol. 2015; 2: 185–192.
46. Jackson L. A., Gurtman A., van Cleeff M., Jansen K. U., Jayawardene D., Devlin C. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. Vaccine. 2013; 35: 3577–3584.
47. Shramoto M., Hanada R., Juergens C., Shoji Y., Yoshida M., Ballan B. et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. Hum. Vaccin. Immunother. 2015; 9: 2198–2206.
48. Study Evaluating the Efficacy of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) in Adults (CAPiTA). 2014. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744263?term=Prevenar+13&rank=92>
49. Webber C., Patton M., Patterson S., Schmoelle-Thoma B., Huijts S. M., Bonten M. J. CAPiTA Study Group Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). Vaccine. 2017; 35 (9): 1266–1272.
50. Bonten M. J., Huijts S. M., Bolkenbaas M., Webber C., Patterson S., Gault S. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N. Engl. J. Med. 2015; 19: 1114–1125.
51. Huijts S. M., van Werkhoven C. H., Bolkenbaas M., Grobbee D. E., Bonten M. J. M. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. Vaccine. 2017; 34: 4444–4449.
52. McDonald H. I., Thomas S. L., Millett E. R. C. et al. Do influenza and pneumococcal vaccines prevent community-acquired respiratory infections among older people with diabetes and does this vary by chronic kidney disease? A cohort study using electronic health records. BMJ Open Diabetes Research and Care 2017; 5: e000332. doi: 10.1136/bmjdc-2016-000332.
53. Костинов М. П., Пахомов Д. В. Эффективность и безопасность вакцины Превенар у детей и взрослых групп риска. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 3 (52): 68–71.
54. Протасов А. Д., Костинов М. П. Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2600838; 2016.
55. Протасов А. Д., Костинов М. П. Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2591809; 2016.
56. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П., Золотарев П. Н., Тезиков Ю. В. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2544168; 2015.
57. Вакцинация взрослых с бронхологической патологией. Руководство для врачей. М. П. Костинов, ред. Москва: Арт студия «Созвездие». 2013.
58. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. М. П. Костинов, ред. Четвертое издание. Москва: Мпресс, 2013.

References

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: clinical recommendations. Issue. 8. Ed.: I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Majorov. Moscow; 2017 (in Russian).
2. Kornum J. B., Thomsen R. W., Riis A. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. Diabetes Care. 2008; 31: 1541–1545.
3. Liu J. Impact of diabetes mellitus on pneumonia mortality in a senior population: results from the NHANES III follow-up study. Geriatr. Cardiol. 2013; 3: 267–271.
4. Valdez R., Narayana K., McGeiss L. S., Engelgau M. M. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. Am. J. Public Health. 1999; 89: 1715–1721.
5. Weycker D., Raymond A., Strutton D., Edelsberg J., Shea K. M., Pelton S. I. Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions. BMC Health Services Research BMC series – open, inclusive and trusted 2016. The European Journal of Health Economics. 2018; 19: 4: 533–544.
6. Joshi N., Caputo G. M., Weitekamp M. R., Karchmer A. W. Infections in patients with diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1906–1912.
7. Koziel H., Koziel M. J. Pulmonary complications of diabetes mellitus. Pneumoni. Infect. Dis. Clin. North Am. 1995; 9: 65–96.
8. Kostiнов М. П., Тарасова А. А. Recommendations for the vaccination of children with diabetes mellitus. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 2 (81): 101, 106 (in Russian).
9. Allergology and immunology. National leadership. Ed.: R. M. Khaitov, N. I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
10. Chuchalin A. G., Ametov A. S., Kostiнов M. P., Brico N. I., Snegova N. F., Galitskaya M. G. et al. Modern approaches to the vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in adults at risk groups. Epidemiologia: novosti, mnenia, obuchenie. [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2013; 1: 85–88 (in Russian).
11. Kostiнов M. P., Тарасова А. А. Recommendations for vaccination of children with diabetes mellitus. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2014; 6 (79): 104–105 (in Russian).
12. Kostiнов M. P., Тарасова А. А. Recommendations for the vaccination of children with diabetes mellitus. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014; 5 (78): 116 (in Russian).
13. Rudakova A. V., Baranova A. A., Lobzin Yu. V., Brico N. I., Namazova-Baranova L. S., Tatochenko V. K. et al. Pharmacoeconomic aspects of vaccination of children with 13-valent pneumococcal conjugated vaccine in the Russian Federation. Voprosi Sovremennoi Pideadii. [Issues of Modern Pediatrics]. 2014; 1: 51–59 (in Russian).

14. Tarasova A. A., Kostinov M. P. Clinical and immunological effect of pneumococcal conjugated vaccines in immunocompromised patients. *Pediatricheskaya farmakologiya*. [Pediatric pharmacology]. 2010; 5: 18–23 (in Russian).
15. Tarasova A. A., Kostinov M. P., Volkova O. V., Deulin M. S., Suloyeva S. V., Mayanskaya I. V. et al. Possibilities of prophylaxis of respiratory infections in children with type 1 diabetes mellitus. *Voprosi Sovremennoi Pideadii*. [Issues of Modern Pediatrics]. 2006; 6: 55–59 (in Russian).
16. Tarasova A. A., Lukushkina E. F., Kryukova N. E., Kostinov M. P. The role of prevention of lower respiratory tract infections in children with type 1 diabetes mellitus. *Nizhegorodskiy Meditsinskiy Zhurnal*. [Nizhny Novgorod Medical Journal]. 2006; 6: 82–86 (in Russian).
17. Tarasova A. A., Lukushkina E. F., Kostinov M. P. Problems of the relationship between vaccination and autoimmune pathology. *Nizhegorodskiy Meditsinskiy Zhurnal*. [Nizhny Novgorod Medical Journal]. 2007; 6: 132–136 (in Russian).
18. Afinogenova V. P., Lukachev I. V., Kostinov M. P. Immunotherapy: the mechanism of action and the clinical use of immunocorrecting drugs. *Lechaschii Vrach*. [Lechaschii Vrach Journal]. 2010; 4: 9 (in Russian).
19. Kostinov M. P., Skochilova T. V., Vorobyova V. A., Tarasova A. A., Korovkina T. I., Lukachev I. V. et al. Autoantibodies in children and adolescents with type 1 diabetes after vaccination against pneumococcal and influenza infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2009; 2: 53–57 (in Russian).
20. Kostinov M. P., Tarasova A. A. Tension of postvaccinal immunity in children with type 1 diabetes mellitus vaccinated against hepatitis B. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2008; 5: 61–65 (in Russian).
21. Tarasova A. A., Kostinov M. P., Skochilova T. V. Immunologic and clinical efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in children with type 1 diabetes mellitus. *ISPDD–6 6-th International Symposium on Pneumococcal Diseases*, 8–12 June 2008, Reukavic, Iceland, Abstracts, symposium 11 «Use and effects of pneumococcal polysaccharide»; P3–042: 303–304.
22. Tarasova A. A., Kostinov M. P., Yastrebova N. E., Skochilova T. V. effect of vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children with type 1 diabetes mellitus. *Zhurnal mikrobiologii*. [Journal of Microbiology]. 2007; 6: 45–49 (in Russian).
23. Tarasova A. A., Kostinov M. P., Volkova O. V., Deulin M. S., Suloyeva S. V., Mayanskaya I. V. et al. Possibilities of prophylaxis of respiratory infections in children with type 1 diabetes mellitus. *Voprosi sovremennoi pideadii*. [Issues of Modern Pediatrics]. 2006; 6: 55–59 (in Russian).
24. Tarasova A. A., Lukushkina E. F., Kryukova N. E., Kostinov M. P. The role of prevention of lower respiratory tract infections in children with type 1 diabetes mellitus. *Nizhegorodskiy Meditsinskiy Zhurnal*. [Nizhny Novgorod Medical Journal]. 2006; 6: 82–86 (in Russian).
25. Tarasova A. A., Lukushkina E. F., Kostinov M. P. Problems of the relationship between vaccination and autoimmune pathology. *Nizhegorodskiy Meditsinskiy Zhurnal*. [Nizhny Novgorod Medical Journal]. 2007; 6: 132–136 (in Russian).
26. Kostinov M. P., Tarasova A. A. Vaccine prophylaxis for pneumococcal infection and influenza in autoimmune diseases. Moscow; 2009.
27. Skochilova T. V., Vorobyova V. A., Kostinov M. P., Tarasova A. A., Korovkina T. I., Yushkova I. Yu. Vaccination against pneumococcal and influenza infections in children and adolescents with type 1 diabetes. *Problemi Endokrinologii*. [Problems of Endocrinology]. 2009; 4: 6–10 (in Russian).
28. Kostinov M. P., Skochilova T. V., Vorobyova V. A., Tarasova A. A., Korovkina T. I., Lukachev I. V. Autoantibodies in children and adolescents with type 1 diabetes after vaccination against pneumococcal and influenza infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2009; 2: 53–57 (in Russian).
29. Tarasova A. A., Kolbasina E. V., Lukushkina E. F., Kuzmichev Yu. G., Kostinov M. P. Immunogenicity and safety of trivalent immunoadjuvant subunit influenza vaccine in children with type 2 diabetes mellitus: results of a prospective comparative study. *Voprosi sovremennoi pideadii*. [Issues of Modern Pediatrics]. 2016; 5: 489–497 (in Russian).
30. Kostinov M. P., Pakhomov D. V., Magarshak O. O. Vaccinoprophylaxis of pneumococcal infection as one of the causes of complications and lethality in case of influenza. *Voprosi sovremennoi pideadii*. [Issues of Modern Pediatrics]. 2010; 6: 25–28 (in Russian).
31. Briko N. I., Simonova E. G., Kostinov M. P., Zhirova S. N., Kozlov R. S., Muraviev A. A. Immunoprophylaxis of pneumococcal infections. Educational-methodical manual Ed.: N. I. Briko, Moscow; 2013 (in Russian).
32. Briko N. I., Namazova-Baranova L. S., Kostinov M. P., Simonova E. G., Fedoseyenko M. V. Epidemiology, clinic and prevention of pneumococcal infection. Ed.: N. I. Briko Moscow; 2017 (in Russian).
33. Kostinov M. P., Protasov A. D., Blagovidov D. A., Shmitko A. D., Tarasova A. A., Cherdantsev A. P. et al. Prevention of infectious losses: the strategy and tactics of vaccine prevention of respiratory infections in chronic diseases. *Consilium Medicum*. 2016; 3: 65–69 (in Russian).
34. Seminog O. O., Goldacre M. J. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies. *Diabet. Med.* 2013; 12: 1412–1419.
35. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 [Electronic resource] // *Diabetes Care*. 2016; 39, Suppl. 1. Available at: <http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/03/2016-Standards-of-Care.pdf>.
36. Chuchalin A. G., Bilichenko T. N., Zverev V. V., Semenov B. F., Kostinov M. P., Tatchenko V. K. et al. Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection. Methodological recommendations. Moscow: 2008 (in Russian).
37. Ezhlova E. B., Melnikova A. A., Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Tatchenko V. K., Zverev V. V. Vaccine prophylaxis. Epidemiology and vaccine prophylaxis of infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. Methodical recommendations of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation P 3.3.1.0027-11. Moscow; 2011 (in Russian).
38. Federal guidelines on the use of medicines (formular system, reference publication). Issue XVII. Ed.: A. G. Chuchalin, V. V. Yasnetsov. Moscow. Vidoks; 2016 (in Russian).
39. Allergy and Immunology. National leadership. Ed.: R. M. Khaitov, N. I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).
40. Kostinov M. P., Lavrov V. F. Vaccines of a new generation in the prevention of infectious diseases. Edition 2, supplemented. Moscow; 2010 (in Russian).
41. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Hospital I., de Diego C., Satué E., Bladé J. et al. Pneumococcal vaccination coverages among low-, intermediate-, and high-risk adults in Catalonia. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 11: 2953–2958.
42. Johnson D. R., Nichol K. L., Lipczynski K. Barriers to adult immunization. *Am. J. Med.* 2008; 7: 28–35.
43. Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection: federal clinical guidelines. Moscow: 2015 (in Russian).
44. Isturiz R. E., Schmoel-Thoma B., Scott D. A., Jodar L., Webber C., Sings H. L. et al. Pneumococcal conjugate vaccine use in adults. *Expert. Rev. Vaccines*. 2016; 3: 279–293.
45. Tincoo J. C., Juergens C., Ruiz Palacios G. M., Vazquez-Narvaez J., Enkerlin-Pauwells H. L., Sundaraiyer V. et al. Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 50 years of age in Mexico. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015; 2: 185–192.
46. Jackson L. A., Gurtman A., van Cleef M., Jansen K. U., Jayawardene D., Devlin C. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013; 35: 3577–3584.
47. Shiramoto M., Hanada R., Juergens C., Shoji Y., Yoshida M., Ballan B. et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 9: 2198–2206.
48. Study Evaluating the Efficacy of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (13vPnC) in Adults (CAPITA). 2014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744263?term=Prevenar+13&rank=92>.
49. Webber C., Patton M., Patterson S., Schmoel-Thoma B., Huijts S. M., Bonten M. J. CAPITA Study Group Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPITA). *Vaccine*. 2017; 35 (9):1266–1272.
50. Bonten M. J., Huijts S. M., Bolkenbaas M., Webber C., Patterson S., Gault S. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 19: 1114–25.
51. Huijts S. M., van Werkhoven C. H., Bolkenbaas M., Grobbee D. E., Bonten M. J. M. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017; 34: 4444–4449.
52. McDonald H. I., Thomas S. L., Millett E. R. C., Nitsch J. Q. D. Do influenza and pneumococcal vaccines prevent community-acquired respiratory infections among older people with diabetes and does this vary by chronic kidney disease? A cohort study using electronic health records *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017; 5:e000332. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000332
53. Kostinov M. P., Pakhomov D. V. Effectiveness and safety of Prevenar vaccine in children and adults at risk. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2010; 3 (52): 68–67 (in Russian).
54. Protasov A. D., Kostinov M. P. A method of enhancing the activity of non-specific protective factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Patent for invention № 2600838; 2016 (in Russian).
55. Protasov A. D., Kostinov M. P. The method of activation of antiviral protection factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Patent for invention No. 2591809; 2016 (in Russian).
56. Protasov A. D., Zhestkov A. V., Kostinov M. P., Zolotarev P. N., Tezikov Yu. V. The method of forming immunological memory for antigens *Streptococcus pneumoniae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Patent for invention No. 2544168; 2015 (in Russian).
57. Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. The Manual for physicians. Ed.: M. P. Kostinov. Moscow: Art Studio Sozvezdie; 2013 (in Russian).
58. Vaccination of children with disabilities. Ed.: M. P. Kostinov. Fourth Edition. Moscow: Mpress; 2013 (in Russian).



Доктор медицинских наук, профессор Евгения Александровна ЛАКОТКИНА отметила в марте славный юбилей

Уважаемая Евгения Александровна!

Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи желают Вам друзья и коллеги.

Евгения Александровна Лакоткина, родилась в г. Ленинграде 8 марта 1923 г. В 14 лет Женя осталась без родителей с младшей двухлетней сестрой и бабушкой. Отец (инженер завода «Красный октябрь») был в 1937 г. арестован и расстрелян, а мать отправлена в ссылку. Жили трудно и в свои 14 лет Евгения Александровна начала зарабатывать, занимаясь с учениками начальной школы.

В 1940 г. Евгения Александровна окончила с отличием школу и поступила на исторический факультет Ленинградского университета. Хотела изучать искусство Возрождения, для чего постигала итальянский язык (немецкий язык был выучен в школе). Искусство, история искусства, литература, музыка спутники всей жизни Евгении Александровны. Но началась Великая отечественная война, и в 1941 г. Ленинградский Университет отправился в эвакуацию, а Евгения Александровна решила остаться в Ленинграде и начала работать в эвакогоспитале санитаркой, а после окончания курсов Красного Креста – медицинской сестрой.

В 1942 г. Евгения Александровна поступила учиться в Ленинградский педиатрический институт, жила совершенно одна. Вспоминая это блокадное время, она говорит: «У меня были полностью атрофированы абсолютно все чувства. Было только страшное чувство голода. Постоянное страшное чувство голода...». В апреле 1942 г. преподавателей и студентов младших курсов педиатрического института отправила в эвакуацию на Северный Кавказ: «На дороге жизни лед уже был тонкий ... грузовики шли по колесам в воде... немцы постоянно обстреливали... Машина, шедшая перед нами, была уничтожена...». В Эссентуках студенты учились и работали на сенозаготовке. Когда фашисты подошли к Минеральным Водам, институт срочно отправили в эвакуацию пешком в г. Нальчик, оттуда на крыше товарного вагона вместе со львами из зоопарка, с ранеными солдатами в г. Махачкалу, а затем в г. Ташкент. По дороге Евгения Александровна заболела брюшным тифом, но врачи-преподаватели не дали снять студентку с переправы через Каспий. В г. Ташкенте студентов разместили в спортзале Ташкентского медицинского института, где «на столах постоянно были фрукты, которые можно было брать и есть сколько угодно ...». Даже теперь Евгения Александровна говорит об этом с благодарностью к сотрудникам Ташкентского мединститута. Из г. Ташкента институт был отправлен в г. Барнаул, где Евгения Александровна 3 месяца провела в стационаре с малярией. Все это время не прекращалась учеба. Педиатрический институт был объединен с Ленинградским первым медицинским, Барнаульским, Астраханским и Сталинградским медицинскими институтами.

Весной 1944 г. Евгения Александровна вернулась с институтом в Ленинград, продолжала учиться, подрабатывала. Жила одна, бабушка с младшей сестрой вернулись из эвакуации позже. В 1947 г. освободили маму, но с поселением за 120 км от Ленинграда.

В 1947 г., окончив институт с отличием, получила предложение остаться в аспирантуре на кафедре патологической физиологии. Через год перешла в клиническую ординатуру к профессору Э.И. Фридману, потому что желание лечить было сильнее, чем научная работа. После окончания ординатуры получила распределение в Казахстан, но там отказались от услуг молодого врача. Евгения Александровна стала работать в поликлиниках г. Ленинграда. В 1951 г. уехала в г. Мурманск, где стала заведовать отделением кишечных инфекций, а затем педиатрическим отделением областной больницы. В 1957 г. в г. Мурманске проходил конгресс педиатров, на котором Евгения Александровна выступила с докладом о проблемах ревматизма. Доклад произвел большое впечатление, и она получила приглашение от Ленинградского научно-исследовательского педиатрического института (впоследствии НИИ детских инфекций, сейчас ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России).

Так, с 1957 г. трудовая деятельность Евгении Александровны продолжилась в НИИ детских инфекций: сначала младшим научным сотрудником, затем заведующей отделением вирусных гепатитов, ученым секретарем и после создания отдела вакцинопрофилактики – старшим научным сотрудником, а затем, на протяжении десятилетий, научным руководителем отдела.

В 1964 г. Евгения Александровна защитила кандидатскую, а в 1977 – докторскую диссертации.

Под руководством профессора Е. А. Лакоткиной были сформулированы основные научные направления работы отдела вакцинопрофилактики, которые продолжают развиваться и в настоящее время. В отделе начали изучать реактогенность, безопасность и эффективность различных вакцин у детей здоровых и с патологией, часто болеющих; поствакцинальные осложнения и меры их профилактики; проводить клинические исследования и апробацию вакцинных препаратов.

В 1965–1980 гг. большое внимание уделялось оспе в плане разработки методов безопасной иммунизации: прививка разведенной вакциной; одним надрезом; множественным накалыванием бифуркационной иглой; медикаментозной профилактики и лечения осложнений специфическим донорским противооспенным гаммаглобулином и метисазоном.

Отдел, руководимый Е. А. Лакоткиной, активно работал в различных регионах России, участвовал в международном сотрудничестве с учеными и организаторами здравоохранения США, Франции, Финляндии, проводились международные семинары (Российско-Французский, Российско-Американский, Российско-Финский) по организационно-методической работе и подготовке медицинских кадров.

Роль Евгении Александровны Лакоткиной в развитии вакцинопрофилактики в России огромна. Она создала школу специалистов, которые продолжают активно работать сегодня, была инициатором формирования кабинетов иммунопрофилактики в поликлиниках и разработала Положение о кабинете иммунопрофилактики, которое было утверждено МЗ РФ; объединила врачей кабинетов России, были созданы школы передового опыта, на базе которых проводились семинары для врачей кабинетов, подготовлены для обучения врачей и медицинских сестер программы по вакцинопрофилактике, утвержденные МЗ РФ и Министерством образования.

Евгения Александровна создала и внедрила рабочую классификацию поствакцинальных осложнений, сформулировала медицинскую задачу для разработки компьютерной программы «Управление иммунизацией в детской поликлинике», предложила форму первого прививочного сертификата.

Е. А. Лакоткина – автор и соавтор более 300 печатных работ, в том числе 6 книг по вакцинопрофилактике. Под руководством Евгении Александровны защищены 8 кандидатских диссертаций. Результаты работы профессора Е.А. Лакоткиной неоднократно были высоко отмечены различными наградами.

До 82 лет Евгения Александровна ежедневно в 8.30 была на работе, чтобы в 9.00 провести утреннюю конференцию в отделении, позже она стала заниматься только научной работой: составлением и подготовкой докладов и лекций, написанием и редактированием статей, переводами иностранной научной литературы с английского, немецкого, французского и итальянского языков.

Евгения Александровна никогда не замыкалась только в своей профессиональной деятельности. Она всегда была большой любительницей путешествий и, обладая уникальной памятью, в мельчайших подробностях рассказывает о тех местах, где побывала, с описанием их истории, забавных жизненных ситуаций. Евгения Александровна всегда живо интересуется всеми новинками литературы, театра, кино, музыки и ее круг знакомых включал артистов, писателей, музыкантов, историков. Она знает, помнит и с удовольствием декламирует стихи поэтов разных времен и стран.

**Редакция журнала присоединяется
к многочисленным поздравлениям и добрым пожеланиям
в адрес юбиляра и желает сил, энергии для наслаждения жизнью!**

**Пусть годы будут, как награда,
За жизнь, что прожита не зря.**



**Доктор медицинских наук, профессор
Ирина Викторовна МИХЕЕВА
отметила в апреле юбилей**

Уважаемая Ирина Викторовна!

Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи желают Вам друзья и коллеги.

Ирина Викторовна – выпускница знаменитой Сеченовки, после окончания которой в 1981 г., начался ее путь в науку в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии, сначала в качестве стажера-исследователя и вскоре научного сотрудника. В 1986 г. Ирина Викторовна защитила кандидатскую диссертацию по корректирующей вакцинации против кори и в 1999 году – докторскую, посвященную эпидемическому паротиту.

С 1988 г. профессор Михеева активно сотрудничает с ВОЗ. Она неоднократно принимала участие в качестве консультанта, временного советника или преподавателя в миссиях, курсах, семинарах по проблемам иммунопрофилактики в странах Европейского региона.

С 2011 г. Ирина Викторовна руководит лабораторией Иммунопрофилактики ЦНИИ эпидемиологии. Она внесла большой вклад в решение проблемы холодной цепи.

И.В. Михеева – талантливый ученый, высокий профессионал в области эпидемиологии. Она успешно совмещает научную деятельность с преподавательской работой.

Под руководством Ирины Викторовны 5 кандидатских и 1 докторская диссертации по специальности «Эпидемиология». она автор более 150 научных работ, в т.ч. соавтор 3 монографий, трех учебных пособий для врачей.

Высокий профессионализм, организаторские способности, талант ученого снискали ей заслуженный авторитет и уважение коллектива ЦНИИ эпидемиологии.

Редакция журнала присоединяется к многочисленным поздравлениям и добрым пожеланиям в адрес глубокоуважаемого юбиляра и надеется на долгие годы плодотворного сотрудничества!



Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор биологических наук, профессор, директор ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора Владимир Андрианович АЛЕШКИН в мае отметит 70-летний юбилей

Уважаемый Владимир Андрианович!

Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи желают Вам друзья и коллеги.

В. А. Алешкин – выпускник Второго Московского государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова). Будучи студентом, он начал работать на кафедре фармакологии, на которой продолжил свою научную деятельность после окончания института (1972 г.) и обучения в аспирантуре (1973–1976 гг.).

В 1977 г. В. А. Алешкин перешел на работу в МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, в стенах которого прошел путь от младшего научного сотрудника до директора института, которым руководит с 1994 г.

В 1980 г. Владимир Андрианович защитил кандидатскую, в 1992 году – докторскую диссертации. В 1993 г. ученому присвоено звание профессора, в 2004 г. – Заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Профессор В. А. Алешкин подготовил 50 кандидатов и 9 докторов наук в области иммунологии и микробиологии.

Благодаря активному участию В. А. Алешкина, на базе института сформированы и успешно работают Национальный научно-методический центр по кори/краснухе, референс-центр Роспотребнадзора по мониторингу возбудителей кори, краснухи, эпидемического паротита, коклюша и дифтерии, две региональные референс-лаборатории по кори/краснухе и инвазивным бактериальным заболеваниям для стран СНГ Европейского регионального бюро ВОЗ, Федеральный научно-методический центр по изучению и идентификации бактериофагов.

Владимир Андрианович – автор 600 научных работ и 60 изобретений и 2 новых медицинских технологий.

А. В. Алешкин награжден орденом Почета, юбилейной медалью «В память 850-летия Москвы», памятной медалью «90 лет Госсанэпидслужбы России», отраслевым знаком «Отличник здравоохранения», 4 бронзовыми медалями ВДНХ.

За 40-летний период научной и практической работы В.А. Алешкин внес крупный вклад в организацию научных исследований и в решение проблем профилактики и лечения инфекционной патологии, разработал и внедрил впервые в мировой практике ряд оригинальных иммунобиологических препаратов.

Редакция журнала присоединяется к многочисленным поздравлениям и добрым пожеланиям в адрес глубокоуважаемого юбиляра и желает долгих лет плодотворной жизни.



Академик, доктор медицинских наук, профессор. Заслуженный деятель науки Александр Викторович КАРАУЛОВ отметит в мае 65-летие

Уважаемый Александр Викторович!

Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи желают Вам друзья и коллеги.

Александр Викторович окончил Свердловский государственный медицинский институт в 1976 г. Трудовой путь ученого начинался во Всесоюзном Онкологическом научном центре АМН СССР, продолжился в Отделении экспериментальной патологии Минмедпрома СССР (заведующий лабораторией иммунологии), в Институте прикладной молекулярной биологии МЗ СССР (заведующий отделением иммунологии), в Институте иммунологии МЗ СССР (заместитель директора по научной работе), в Институте биомедицинских исследований и терапии Всесоюзного Научного Центра молекулярной диагностики и лечения МЗ СССР (директор). С 1990 г. и по настоящее время Александр Викторович – заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И. М. Сеченова и с 2018 г. дополнительно и лабораторией иммунопатологии в рамках Проекта по повышению конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров «5-100». Кроме того, с 1990 г. он научный руководитель Института аллергологии и клинической иммунологии.

Уже первые научные исследования Александра Викторовича выявили биологические характеристики различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, что позволило создать и внедрить оригинальную методологию оценки состояния иммунной системы человека и животных. Работы последнего десятилетия посвящены исследованию механизмов мукозального иммунитета респираторного и урогенитального тракта, изучению иммунорегуляторной роли растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы человека, иммуномониторингу при применении лекарственных препаратов и клеточной терапии, созданию инновационных технологий диагностики и лечения иммунозависимых и аллергических заболеваний.

А. В. Караулов, активно участвовал в реализации научно-технического сотрудничества с ведущими биомедицинскими центрами, работал в Институте Пастера в Париже в рамках программы ЮНЕСКО «Человек против вируса», в Тропическом центре, успешно окончил Гарвардские курсы по менеджменту биомедицинских исследований, курсы ВОЗ по клиническим исследованиям. Александр Викторович – заместитель главного редактора «Российского биотерапевтического журнала», член редколлегий «Российского иммунологического журнала», журналов «Иммунология», International Archives of Allergy and Immunology, Molecular Medicine Reports, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, «Цитокины и Воспаление», «Молекулярная медицина», ЖМЭИ и «Иммунопатология. Аллергология. Инфектология».

Александр Викторович опубликовал более 500 статей, включая 140 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Под его руководством защищено 17 докторских и 29 кандидатских диссертаций. Он является победителем открытого конкурса Совета ректоров медицинских вузов страны — «Лучший преподаватель медицинского вуза» в номинации — «За подготовку научно-педагогических кадров». Является также членом Президиума общества иммунологов России, членом Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов, отмечен золотой медалью Российского научного общества иммунологов «За выдающиеся достижения в области иммунологии» и ежегодной премией в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание в 2015 году».

Караулов А. В. – председатель комиссии здравоохранения Российской ассоциации содействия ООН, в качестве советника и эксперта – член российских делегаций на Исполкомах, Генассамблеях, комитетах ВОЗ, активный участник международных форумов и съездов, являлся представителем стран Восточной Европы в комитете ВОЗ/ЮНФПА/ ЮНИСЕФ. Является почетным профессором ряда Университетов России, награжден медалью «За заслуги перед Первым МГМУ имени И.М. Сеченова».

Успехи А. В. Караулова отмечены многочисленными наградами, в частности, медалью Орден «За заслуги перед Отечеством 2 степени», орденом Почета. Александр Викторович лауреат премии Москвы в области медицины за 2009 г., премии Правительства Российской Федерации в области образования за 2012 г., премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2017 год.

Редакция журнала поздравляет академика А. В. Караулова и желает многих лет активной, плодотворной деятельности.

Эпидемиология Вакцинопрофилактика

- ООО «Нумиком» доводит до сведения подписчиков, что для своевременного получения Вами журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» в 2018 году необходимо оплатить квитанцию, приведенную ниже, и прислать в редакцию по электронной почте (epidemvac@yandex.ru) скан оплаченной квитанции, ФИО (полностью) и полный почтовый адрес получателя.
- Если подписчик юридическое лицо, необходимо сообщить в редакцию по электронной почте полные реквизиты для выставления счета по безналичной оплате подписки на журнал на 2018 год. После оплаты счета прислать по электронной почте скан документа, подтверждающего оплату.

Доставка журналов включена в стоимость подписки.

Стоимость подписки на 2018 год через редакцию с учетом почтовых расходов и НДС: одного экземпляра – 370 рублей, на полугодие – 1180 рублей, на год – 2220 рублей.

Извещение	
Кассир	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Платательщик (подпись) _____
Квитанция	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Платательщик (подпись) _____

Информация о плательщике:

(ФИО, адрес доставки)

(ИНН налогоплательщика)

№
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(ФИО, адрес доставки)

(ИНН налогоплательщика)

№
(номер лицевого счета (код) плательщика)

При подготовке материалов для публикации в журнале «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» просим придерживаться нижеперечисленных рекомендаций.

1. Требования к оформлению статьи

- Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проводились исследования, заверенным подписью научного руководителя и круглой печатью учреждения.
- В начале первой страницы идут заголовок статьи, инициалы и фамилия автора, полное название учреждения, которое представляет автор, город.
- В конце статьи указываются имя и отчество автора, ученая степень, место работы, занимаемая должность, телефоны, адрес электронной почты для контактов, пр и желании ORCID.
- Оригинальные исследования должны иметь следующие разделы: введение (актуальность рассматриваемой проблемы и цель исследования), материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы.
- Сокращения слов и аббревиатуры допускаются, только если первоначально приведено полное название.
- К статье прилагается краткое резюме и приводятся ключевые слова для индексации темы. Обязательно предоставление на английский язык автором резюме (Abstract) с отражением всех разделов статьи (Relevance. Goal. Materials and methods Results. Conclusions).

2. Иллюстративный материал

- Таблицы и рисунки должны иметь номер (ссылка в тексте) и заголовок. Таблицы необходимо формировать, используя опцию Word «таблица» без абзаца в графе; графики представлять в программе Microsoft Excel с цифровыми данными, каждый график – в отдельном файле.
- Фотографии должны быть размером не менее 9 x 12 в формате tiff или jpeg, каждая в отдельном файле. Если есть обозначения, то их следует сделать на втором экземпляре фотографии.

3. Список литературы

- Составляется с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15.
- Список должен содержать помимо основополагающих работ, публикации за последние 5 лет. Учитывая требования систем цитирования Web of Science и Scopus необходимо после списка литературы давать References, повторив в нем все источники литературы, причем русскоязычные названия книги или статьи в переводе на английский язык, название источника (транслитерация и официальный перевод на английский язык в квадратных скобках), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).
- Номер ссылки идет в порядке цитирования и в квадратных скобках.
- Библиографические описания: книги: авторы, город (где издана); после двоеточия название издательства; после точки с запятой год издания; главы книги: авторы; название главы; после точки ставится «В кн.» или «In:» и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и выходные данные. Например: Мельник Г. В., Намитков Х. А., ред. Столбняк: Учебно-методическое пособие. Краснодар: Издательство КГМА; 2002. Takayama N., Minamitani M., Kondo S., Kameyama S., Nagaoka F. Tetanus antibody levels in various age groups. In: Eighth International Conference on Tetanus (Eds., G. Nistico, B. Bazzini, B. Bytchenko and R. Tria). Rome-Milan: Pythagora Press; 1989: 361–364; статьи из журнала: автор(ы); название статьи; название журнала; год; том, в скобках номер журнала, после двоеточия цифры первой и последней страниц. Например: Коренберг Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1999; 4: 10–16. Korenberg E. I. Ehrlichiosis – a new problem for Russia infectious diseases. Medicinskaya parazitologiya bi parazitarnie bolezni. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1999; 4: 10–16 (in Russian); Материалы конференции, пример: Коренберг Э.И. Эрлихиозы: состояние проблемы, первые итоги и перспективы изучения в России. Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва. 2002: 341–342. Korenberg E.I. Ehrlichiosis: state of the problem, the first results and prospects of studying in Russia. Proceedings of the VIII Congress of the All-Russian Society epidemiologists, microbiologists and parasitologists. Moscow. 2002: 341–342. (in Russian). Автореферат диссертации: Довгалева А.С. Система мероприятий по профилактике биогельминтозов в России в современных условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 1998. Dovgalev A.S. System of measures on the prophylaxis of biohelminthosis in Russia in modern terms: PhD of med. sci. diss. Moscow; 1998 (in Russian). Если кандидата, то Doctorate of med. sci. diss. Электронный источник, пример Приказ Минздрава СССР от 09.11.1981 № 1152 «О мерах по совершенствованию профилактики столбняка». Available at: <http://zakon.law7.ru/base89/part8/d89ru8939.htm> Описание ГОСТа: State Standard 8.586.5–2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow: Standartinform Publ., 2007. Описание патента: Palkin M.V. et al. The way to orient on the roll of aircraft with optical homing head. Patent RF, N 2280590; 2006 (in Russian). При авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах 6 первых авторов «и др.», в иностранных «et al.»; если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»
- Подпись автора под статьей, переданной в редакцию, подразумевает, что он передает журналу право на издание, гарантирует ее оригинальность, подтверждает, что она не была опубликована ранее и не передана одновременно в другое издание.

4. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи, вносить редакторскую и корректорскую правку, но публиковать обязана только после согласования с автором.

- Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.
- Редакция не отвечает за содержание рекламных материалов.

5. Технические условия оформления статей

- Статьи принимаются в электронном виде на сайте журнала www.epidemvac.ru в опции «Отправить рукопись». Тип файла: документ Word, стиль «шрифт Times New Roman», размер – 14, интервал – 1,5, красная строка – 1,25.