

2018

ЯНВАРЬ–ФЕВРАЛЬ

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Научно-практический журнал

1 (98) Том 17

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

Различия характера эпидемий гриппа
с 2014 по 2017 годы в зависимости
от их этиологии

13

Эпидемиология *S. pneumoniae*-
ассоциированных пневмоний
и анализ эффективности вакцинации
против пневмококковой инфекции
у детей до 6 лет

25

Современное состояние специфической
профилактики холеры

55

+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); **Тотоян 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 (Нижегород); **Коломиец Н.**, д. м. н., профессор (Оксфорд, Великобритания); **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); **Краммер 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); **Наттэлл 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)

Саардак А.М. (шеф-редактор) (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 (Nizhny 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); **Nimadava P.**, academic of the Mongolia Academy of Sciences (Ulaanbaatar, Mongolia); **Obukhova T.M.**, PhD of med. sci., professor (Omsk); **Petrinov 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); **Seenenko 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

Эпидемиология и факторы риска производственно обусловленных поясничных болей
Т. Х. Амирова, Р. А. Губанов, И. И. Ахметов с соавт. 4

Оригинальные статьи

Различия характера эпидемий гриппа 2014–2017 годов в зависимости от их этиологии
Л. С. Карпова, Т. П. Столярова,
Н. М. Поповцева с соавт. 13

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины ФЛЮ-М при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет
И. В. Фельдблюм, С. Д. Новгородова,
Г. М. Игнатъев с соавт. 20

Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет
А. В. Сомова, В. В. Романенко, А. А. Голубкова 25

Результаты микробиологического мониторинга циркуляции грибов рода *Candida* в детском и взрослом многопрофильных стационарах
М. И. Петрухина, А. М. Мартынова,
Н. Г. Политова с соавт. 33

Анализ смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией на примере региона с высокой распространенностью инфекции
В. Я. Розенберг, Ю. К. Плотникова, Е. Е. Воронин 40

Противоэпидемическая практика

Современные особенности эпидемиологии и результаты профилактики клещевого энцефалита в Республике Хакасия
О. В. Поцикайло, А. Я. Никитин,
А. К. Носков с соавт. 48

Современное состояние специфической профилактики холеры
И. А. Беспалова, И. А. Иванова,
Н. Д. Омельченко с соавт. 55

Профилактика осложнений у беременных с лёгкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций
М. П. Костинов, И. В. Лукачёв,
А. К. Мещерякова с соавт. 62

Вакцинация детей с гемобластозами
М.П. Костинов, А.А. Тарасова 74

ОБЗОР

Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения
О. А. Свитич, В. Ф. Лавров, П. И. Кукина с соавт. 76

Дискуссия

Инновационный подход к решению теоретических вопросов эколого-эпидемиологической концепции сапронозов
А. Б. Белов 87

Страница ИСМП

Межрегиональная научно-практическая конференция «Перспективы профилактики инфекций, управляемых средствами иммунопрофилактики» 94

Рецензия

Рецензия на монографию
В. В. Шкарина, А. С. Благодатовой
«Эпидемиологические особенности сочетанных 95

Юбилей

В. И. Злобину – 75 лет 96
Х. К. Рафиеву – 80 лет 97

Информация Роспотребнадзора

О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2017 г. 32

Информация ВОЗ

Низкий охват вакцинацию против сезонного гриппа в Европе 47

Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру 61

Мировые лидеры присоединяются к новой инициативе по борьбе с неинфекционными заболеваниями 75

В 2017 г. число случаев кори в Европе выросло в четыре раза по сравнению с предыдущим годом 86

Короткой строкой

Роль дополнительного применения иммуномодуляторов в терапии тяжёлого гриппа 39

К авторам 98



IN SERIES

Problem-Solving Article

- Epidemiology and Risk Factors of Work-Related Low Back Pain
T. Kh. Amirova, R. A. Gubanov, I. I. Ahmetov et al. 4

Original Articles

- Differences Depending on the Etiology of Influenza Epidemics in 2014–2017
L. S. Karpova, T. P. Stolyarova, N. M. Popovtseva et al. ... 13

- Evaluation of the Reactogenicity, Safety and Immunogenicity of the Domestic Influenza Inactivated Split FLU-M Vaccine in Immunization Adults aged 18–60 Years
I. V. Fel'dblyum, S. D. Novgorodova, G. M. Ignat'ev et al. 20

- Epidemiology of *S. pneumoniae*-associated Pneumonias and the Analysis of Effectiveness of Vaccination against Pneumococcal Infection in Children under the Age of Six
A. V. Somova, V. V. Romanenko, A. A. Golubkova 25

- Circulation of Fungi of the Genus *Candida* in Children's and Adult Multi Purpose Hospitals
M. I. Petrukhina, A. M. Martynova, N. G. Politova et al. 33

- Analysis Mortality in Patients with HIV-infection on Example of a Region with a High Prevalence of Infection
V. Ya. Rosenberg, Yu. K. Plotnikova, E. E. Voronin 40

Antiepidemic Practice

- Present-Day Peculiarities of Epidemiology and Prophylaxis Results of Tick-Borne Encephalitis in the Republic of Khakassia
O. V. Potsikailo, A. Ya. Nikitin, A. K. Noskov et al. 48

- Current State of Cholera Specific Prophylaxis
I. A. Bespalova, I. A. Ivanova, N. D. Omelchenko et al. ... 55

- Preventing Complications in Pregnant Women with Mild and Moderate Severity of Acute Respiratory Infections
M. P. Kostinov, I. V. Lukachev, A. K. Meshcheryakova et al. 62

- Vaccination of Children with Hemoblastosis
M.P. Kostinov, A.A. Tarasova 74

Overview

- Agonists of Receptors of the Innate Immunity and Defective Viral Particles as New Generation of Adjuvants
O. A. Svitich 1, 2, 3, V. F. Lavrov, P. I. Kukina et al. 76

Discussion

- Innovative Approach to Solving Theoretical Issues of the Ecological and Epidemiological Concept of Saproonoses
A. B. Belov 87

Page of NP «NASCI»

- Activities of the National Association of Specialists for the Control of Healthcare-Associated Infections
N.I. Briko, O.V. Kovalishena, R.V. Polibin 94

Review

- Review on the Monograph
by V. V. Shkarin, A. S. Blagonravova
«Epidemiological features of co-infections»
E. D. Savilov 95

Anniversaries

- V. I. ZLOBIN – 75 96
H. K. RAFIEV – 80 97

Rospotrebnadzor Information

- The List of Endemic Territories for Tick-Borne Virus Encephalitis in 2017 32

WHO Information

- WHO Europe/ECDC Joint Statement: Low Uptake of Seasonal Influenza Vaccination in Europe May Jeopardise Capacity to Protect People in Next Pandemic 47

- High Levels of Antibiotic Resistance Found Worldwide, New Data Shows 61

- World Leaders Join New Drive to Beat Noncommunicable Diseases 75

- Europe Observes a 4-Fold Increase in Measles Cases in 2017 Compared to Previous Year 86

Short Line

- The Role of Adjuvant Immunomodulatory Agents for Treatment of Severe Influenza 39

- For Authors 98

Издатель: ООО «Нумиком».

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.

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/

Эпидемиология и факторы риска производственно обусловленных поясничных болей

Т. Х. Амирова¹ (tanzilya.amirova.85@mail.ru), Р. А. Губанов², И. И. Ахметов¹,
Э. С. Егорова¹, З. Ф. Хисматова², Л. М. Фатхутдинова¹

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

² ООО «Медицинская компания «Спасение», г. Казань

Резюме

В результате проспективного исследования выявлены факторы риска в возникновении производственно-обусловленных поясничных болей: возраст (30 лет и старше); избыточная масса тела; наследственная предрасположенность, а именно полиморфизм гена PARK2; тяжесть трудового процесса, в первую очередь, фиксированная рабочая поза более 25% рабочего времени и физическая динамическая нагрузка. Установлены статистически значимое сочетанное действие факторов «возраст» и «генотип», а также «индекс массы тела» и «генотип», учет которых необходим для более глубокого понимания структуры факторов риска поясничных болей в условиях воздействия производственных факторов.

Ключевые слова: поясничные боли, полиморфизм гена PARK2, тяжесть труда, индекс массы тела, возраст, проспективное исследование

Epidemiology and Risk Factors of Work-Related Low Back Pain

T. Kh. Amirova¹, R. A. Gubanov², I. I. Ahmetov¹, E. S. Egorova¹, Z. F. Hismatova², L. M. Fatkhutdinova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Medical Company «Spasenie», Kazan, Russia

Abstract

Objects and methods of research. Of the 580 employees of a petrochemical plant, 507 people went through survey for low back pain using the Nordic questionnaire. In the prospective part of the study, 188 workers without any back problems during 12 months before the study were followed up for 6 and 12 months using the same questionnaire. Physical load at work place, age, gender, body mass index (BMI), smoking, and gene PARK2 polymorphism were regarded as potential risk factors. 177 workers provided buccal epithelium for investigation of rs926849 polymorphism A/G in the gene PARK2 by real-time PCR.

The results of the study and their discussion. One-year prevalence of low back pain was 38.7% (95% CI 33.6–42.3%), and the incidence of new cases was 20.7% (95% CI 15.3–27.4%).

In the presence of the genotype AA the probability of developing the low back pain in the group of up to 30 years were as high as in the group of 30 years and older: OR 0.99 (95% CI 0.29–4.52). For the low back pain with reduction of physical activity or disability, in the presence of AA genotype risk of such pain in workers aged 30 years and older was significantly higher than in the younger group: OR 1.86 (95% CI 1.03–3.57). The probability of low back pain was highest in the simultaneous presence of risk factors such as AA genotype and body mass index 25 kg/m² and more: OR 3.83 (95% CI 2.34–4.88) for all cases of low back pain, OR 10.0 (95% CI 5.04–19.85) for low back pain with reduction of physical activity or disability.

Occupational risk factors of high significance (after controlling for non-occupational risk factors and their interactions) were revealed: fixed working posture of more than 25% of the work shift: OR 4.8 (95% CI 1.57–14.69), high dynamic physical load: OR 1.48 (95% CI 0.67–3.26), as well as high physical load in general: OR 2.96 (95% CI 0.72–12.18). For the low back pain with reduction of physical activity or disability the structure of the risk factors was the same, while the odds ratios were higher and confidence intervals did not include 1.0.

Conclusion. The following risk factors of work-related low back pain have been revealed: the age (30 years and older), overweight, genetic predisposition, namely the polymorphism of the PARK2 gene, high physical load, predominantly a fixed working posture of more than 25% of the work shift, and dynamic physical load. It has been shown that interactions of the factors «age» and «genotype», as well as «BMI» and «genotype» should be considered for better understanding of the structure of risk factors of work related low back pain.

Key words: low back pain, PARK2, physical load, body mass index, age, prospective study

Введение

Поясничные боли являются одной из серьезных медицинских, а также социально-экономических проблем, определяющих значительные экономические потери из-за снижения работоспособности, невыходов на работу, инвалидизации трудоспособного населения, расходов на лечение и реабилитацию [1].

К поясничным болям относятся боли, локализующиеся между верхней границей 12-й пары ребер и ягодичными складками; различают первичный (неспецифический) и вторичный (специфический) синдромы поясничных болей [2]. Первичные неспецифические поясничные боли могут возникать по целому ряду причин, при этом наиболее часто это дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника [2, 3].

Обзор литературы по эпидемиологии поясничных болей показал, что распространенность поясничных болей в популяции доходит до 84%, из них 23% болей носят хронический характер [4]. Немаловажно, что 37% поясничных болей производственно-обусловлены [5]. Данные отечественных литературных источников свидетельствуют, что распространенность хронической поясничной боли среди взрослого населения России в целом составляет 26–33% [6], а среди работников промышленных предприятий – 48% [1].

К производственным факторам риска развития поясничных болей чаще всего относят подъем и перенос тяжестей, рабочую позу, повороты и наклоны туловища, общую вибрацию [7]. Однако в рассмотренных систематических обзорах [8, 10–17] и мета-анализах [18], включавших высококачественные проспективные и когортные исследования, показано, что роль этих факторов неоднозначна. Только один из обзоров [17], а также мета-анализ [18] указывают с умеренным уровнем доказательности на подъем груза; один систематический обзор [13] – на повороты и наклоны туловища; два систематических обзора [8, 14] – на общую вибрацию как на факторы риска.

В качестве непроизводственных факторов риска поясничных болей рассматриваются: пол [12, 15], возраст [12, 15], избыточная масса тела [10], курение [1, 19] и стресс [9, 11]. Кроме того, в литературе имеются данные о том, что полиморфизм ряда генов может выступать в качестве факторов риска поясничных болей: с дегенерацией межпозвонковых дисков связывают гены *ASPN* (D-повторы), *COL9A3*, *COL11A1*, *COL11A2*, *COL1A1*, *GDF5*, *SKT*, *THBS2*, *MMP3*, *MMP9* [20, 21]; с воспалением – гены, отвечающие за выработку IL-1 и IL-6; в восприятии болевых сигналов при поясничной боли задействованы гены *GTP*, *OPMR1*, *MC1R*, *CYP2D6*, *CYP2C9* [21]. В 2013 г. была опубликована работа, показавшая сильную ассоциацию полиморфизма rs926849 A/G гена *PARK2* с риском развития дегенерации межпозвоночных дисков поясничного отдела [3], где аллель G гена *PARK2* является протективным в отношении риска развития этой патологии [22].

Таким образом, структура факторов риска поясничной боли многофакторна и пока недостаточно изучена.

Цель данной работы – представить результаты годового проспективного исследования производственных и непроизводственных факторов риска поясничных болей.

Исходное предположение заключалось в том, что генетические особенности и другие непроизводственные переменные являются важными модифицирующими факторами, в присутствии которых влияние других факторов риска может проявляться иначе, чем в случае их отсутствия. Данное обстоятельство может объяснять противоречивые результаты, полученные другими исследователями, и помочь глубже понять структуру факторов риска поясничных болей в условиях воздействия производственных факторов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на одном из заводов крупного нефтехимического комплекса. В нем участвовали: аппаратчики, машинисты, водители погрузчика, приемщики сырья, полуфабрикатов и готовой продукции; слесари, электромонтеры, токари, электрогазосварщики, кладовщики, уборщики, мастера участка, диспетчеры, водители, бухгалтеры, инженеры, начальники смены, отделения, цеха; начальники отделов, директор завода.

На начальном этапе исследования методом сплошной выборки была изучена распространенность болей в различных отделах опорно-двигательного аппарата. Применялся Скандинавский вопросник (Nordic Questionnaire) [23]. Из 580 работников завода первичное анкетирование прошли 507 человек (87,4%).

В однолетнее проспективное исследование были отобраны 228 работников, указавших отсутствие каких-либо проблем в опорно-двигательном аппарате в течение 12 месяцев до начала исследования. В последующем в ходе исследования – через 6 и 12 месяцев – изучалась частота возникновения новых случаев поясничных болей с помощью того же опросника. Последующий анализ проводился для всех случаев поясничных болей, а также отдельно для случаев поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности. В проспективном исследовании приняли участие 188 человек из отобранных 228 работников: 37 человек выпали из исследования по причине сокращения штатов, 3 работника отказались от участия. Окончательная выборка проспективного исследования состояла преимущественно из мужчин (94,7%); старше 30 лет были 103 работника (54,8%).

Оценка тяжести трудового процесса проводилась по критериям Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» и показала, что тяжелый труд отмечался у 159 работников из 188 (84,6%). Основными показателями, определившими 3 (вредный) класс условий труда, были физическая динамическая нагрузка за счет перемещения грузов, рабочая поза и перемещения в пространстве.

Дополнительно (в рамках медицинского осмотра) осуществлялись антропометрическое обследование с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и анкетирование для выявления курильщиков (анкета включала 7 вопросов: основной – «Курите ли Вы в настоящее время?», а также касающиеся количества выкуриваемых сигарет в день, факта постоянного курения в прошлом с указанием возраста начала курения, периода отказа от курения и др.). Работники, отрицательно ответившие на вопрос о курении и не отметившие наличие факта курения в прошлом, были отнесены к группе «некурящие».

У 36,2% работников ИМТ был равен или выше 25 кг/м². К курильщикам были отнесены 57% работников.

177 работника (94,1%) дали письменное согласие на отбор образцов ДНК. Материалом для генетического анализа служил буккальный эпителий, получаемый с помощью соскоба универсальным одноразовым зондом. Полиморфизм rs926849 A/G гена *PARK2* определяли методом ПЦР в реальном времени с помощью прибора «Rotor-Gene Q» («QIAGEN», Германия) с использованием готовых наборов реагентов («Синтол», Россия). Распределение по полиморфизму rs926849 гена *PARK2* было следующим: генотип AA выявился у 94 работников (53,1%), протективные генотипы AG+GG – у 83 человек (46,9%).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения R [24]. Пакет epiR использовался для подсчетов эпидемиологических показателей (распространенность и частота новых случаев) и однофакторного анализа, включая расчет отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Пакеты MASS, knitr

и функция glm с биномиальным распределением использовались для построения моделей логистической регрессии.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №10 от 23 декабря 2014 г.).

Результаты и обсуждение

До начала исследования более половины работников завода (55,4%; 95% ДИ 51–59,8%) отметили наличие болей и костно-мышечного дискомфорта в различных отделах опорно-двигательного аппарата в течение года. Наиболее высокая годовая распространенность была выявлена для поясничной боли – 38,7% (95% ДИ 33,6–42,3%) (рис. 1).

В ходе исследования годовой распространенности болей, сопровождавшихся снижением и/или потерей физической активности и трудоспособности, также было выявлено преобладание поясничной боли – 18,3% (95% ДИ 15,1–22%).

Рисунок 1.

Распространенность болей и/или костно-мышечного дискомфорта в различных отделах опорно-двигательного аппарата у работников завода

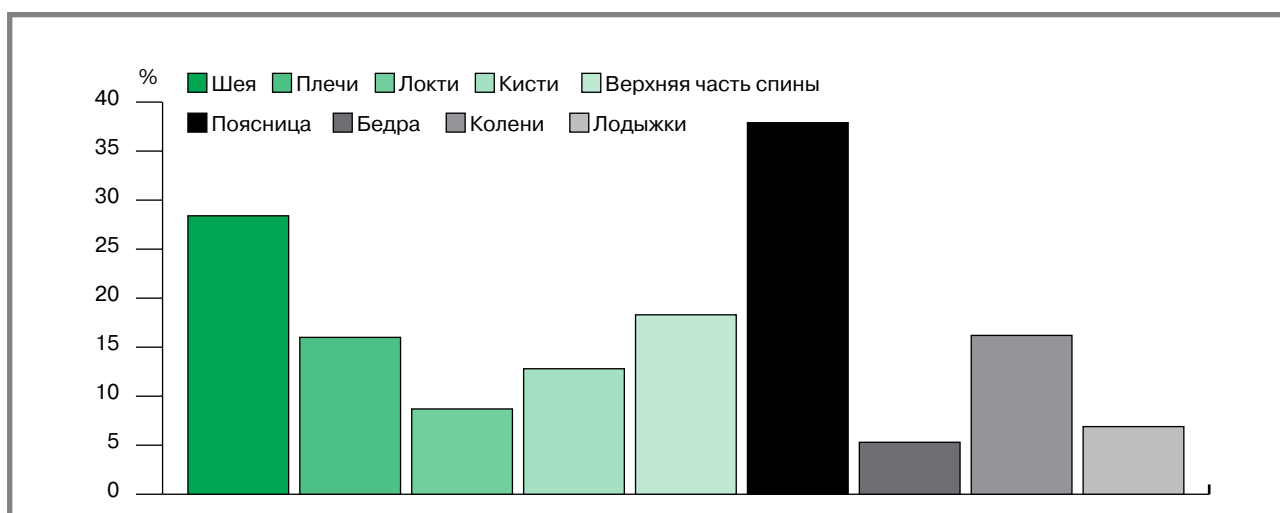


Рисунок 2.

Распространенность болей и/или костно-мышечного дискомфорта со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности у работников завода

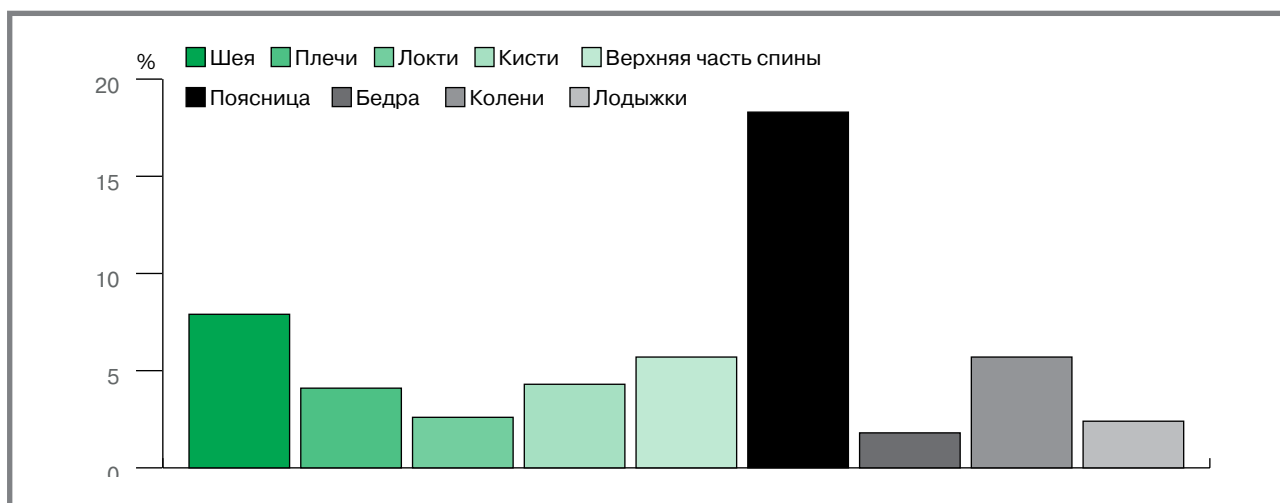
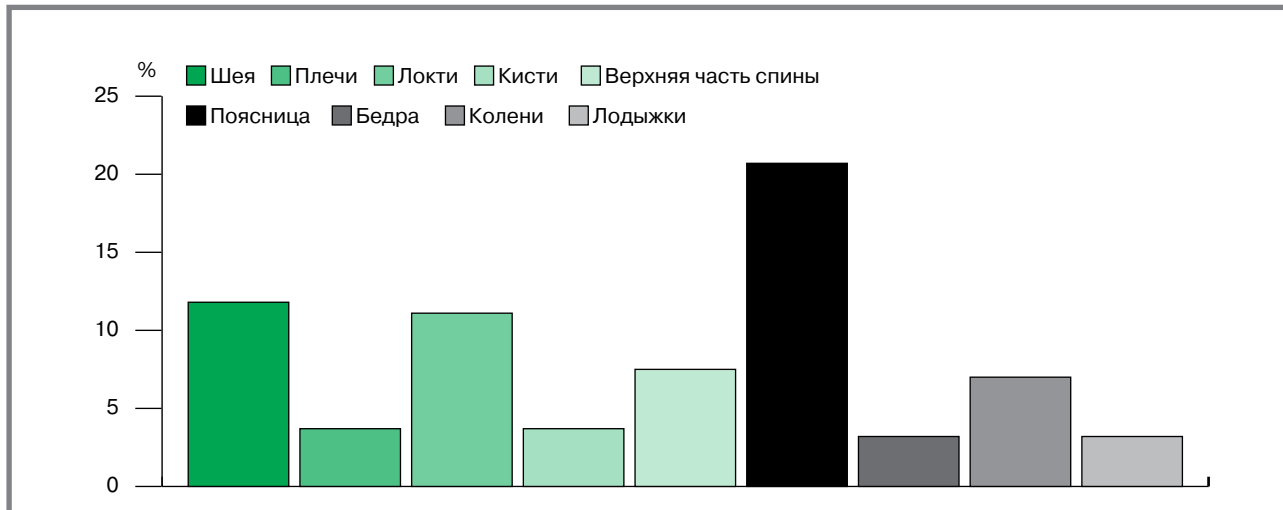
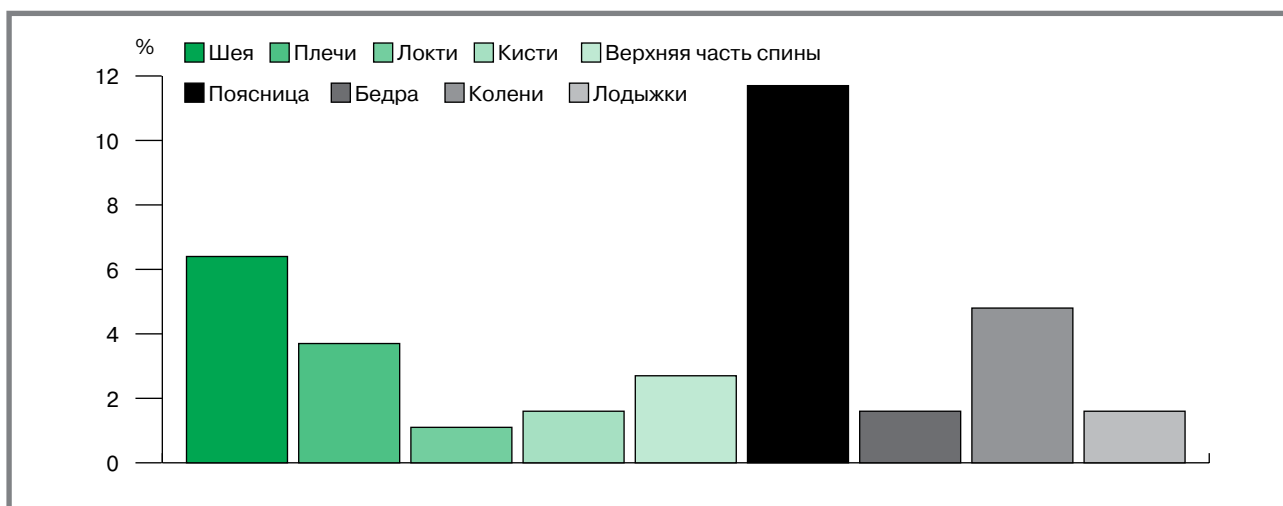


Рисунок 3.

Новые случаи болей и/или костно-мышечного дискомфорта в различных отделах опорно-двигательного аппарата у работников завода

**Рисунок 4.**

Новые случаи болей и/или костно-мышечного дискомфорта со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности у работников завода



Годичное проспективное исследование установило, что частота новых случаев поясничных болей составила 20,7% (95% ДИ 15,3–27,4%) (рис. 3). У 11,8% работников (95% ДИ 7,5–17,3%) отмечались поясничные боли со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности (рис. 4).

Однофакторный анализ производственных факторов риска (см. табл.1, модели 1-го типа) показал, что частота новых случаев поясничных болей была более чем в 2 раза выше в возрастной группе 30 лет и старше по сравнению с более молодыми работниками: ОШ 2,13 (95% ДИ 0,97–46,7).

При изучении генетического полиморфизма rs926849 гена *PARK2* было установлено, что работники с генотипом AA страдали костно-мышечным дискомфортом чаще, чем лица с протективным аллелем G (генотипы AG+GG): ОШ 1,6 (95% ДИ 0,76–3,35). У работников с индексом массы тела 25 кг/м² и более новые случаи поясничных болей отмечались почти в 1,5 раза чаще: ОШ 1,42 (95% ДИ 0,7–2,9). Различия по частоте новых

случаев поясничных болей между курильщиками и не курильщиками практически отсутствовали: ОШ 0,9 (95% ДИ 0,44–1,84).

При анализе поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности выяснилось, что структура факторов риска практически не изменилась (см. табл. 2, модель 1-го типа), однако отношения шансов для ИМТ и генотипа AA стали существенно выше: 3,09 (95% ДИ 1,23–7,79) и 2,44 (95% ДИ 0,9–6,61) соответственно, с одновременным повышением статистической достоверности оценок: $p < 0,05$ для ИМТ и $p < 0,1$ для генотипа AA.

Изучение взаимодействий производственных факторов риска с генотипом показало, что имеются статистически значимая взаимосвязь факторов «возраст» и «генотип», а также «ИМТ» и «генотип» (см. табл. 1 и 2, модели 2-го типа).

Вероятность развития поясничных болей в молодой группе с генотипом AA была значительно выше, чем в соответствующей возрастной группе

с генотипами AG или GG (рис. 5А). При наличии генотипа AA риск развития поясничных болей в возрастной группе до 30 лет был такой же, как и в группе 30 лет и старше – ОШ 0,99 (95% ДИ 0,29–4,52). Различия между возрастными подгруппами были значимыми только среди носителей протективных аллелей – ОШ 6,55 (95% ДИ 1,91–22,48).

В группе с генотипом AA вероятность поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности для обеих возрастных групп была выше по сравнению с аналогичными возрастными группами носителей протективных аллелей (рис. 5Б). Риск таких поясничных болей для возрастной группы 30 лет и старше был выше по сравнению с группой до 30 лет как при генотипе AA, так и при наличии протективных аллелей, однако только в группе с генотипом AA различия были статистически достоверны – ОШ 1,86 (95% ДИ 1,03–3,57).

Вероятность поясничных болей (при учете, как всех случаев, так и только поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности) была самой высокой при одновременном наличии таких факторов риска как генотип AA и индекс массы тела 25 и более кг/м (рис. 6А и 6Б); отношения шансов при сравнении групп с нормальной и избыточной массой тела в присутствии генотипа AA составили 3,83 (95% ДИ 2,34–4,88)

и 10,0 (95% ДИ 5,04–19,85) для всех случаев поясничных болей и поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности соответственно.

Однофакторный анализ, проведенный с целью оценки влияния тяжести трудового процесса на развитие поясничных болей показал (табл. 3 и 4), что наиболее значимым оказался фактор «фиксированная рабочая поза (сидя) более 25% рабочего времени»: ОШ 3,41 (95% ДИ 1,34–8,64) для поясничных болей (при учете всех случаев) и ОШ 12,52 (95% ДИ 1,64–95,38) для поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности.

На заключительном этапе модели регрессионного анализа, включавшие показатели тяжести трудового процесса, были дополнены выявленными на предыдущих этапах изучения факторами, оказывающими статистически значимые эффекты в отношении поясничных болей: генотип, индекс массы тела, возраст, пол, взаимодействие генотипа AA с индексом массы тела и взаимодействие генотипа AA с возрастом (см. табл. 3). В результате отношение шансов для лиц с фиксированной рабочей позой более 25% рабочего времени увеличилось: ОШ 4,8 (95% ДИ 1,57–14,69). Кроме того, увеличились отношения шансов для показателя тяжести труда в целом и физической динамической нагрузки: ОШ составили

Таблица 1.

Риск поясничных болей при наличии непроеизводственных факторов риска. Однофакторный анализ и модели многофакторной логистической регрессии

Непроеизводственные факторы риска	Критерии	N	Костно-мышечный дискомфорт и боли в поясничной области						
			Частота новых случаев, % (95% ДИ)	Модель 1 (однофакторный анализ) с экспозиционной переменной (X_1)		Модель 2 с экспозиционной переменной (X_1), переменной генотип AA (X_2) и взаимодействием экспозиционной переменной и генотипа AA ($X_3 = X_1X_2$)			
				β_1	Отношение шансов (95% ДИ)	β_1	β_2	β_3	Отношение шансов (95% ДИ)
Возраст	до 30 лет	85	14,1 (7,5; 23,4)	0,771*	2,13 (0,97; 46,7)	1,879*	1,622*	-1,635**	6,55 (1,91; 22,48)
	старше 30 лет	103	26,2 (18,0; 35,8)						
Индекс массы тела	до 24,9 кг/м ²	120	18,4 (11,8; 26,8)	0,353	1,42 (0,7; 2,9)	-0,606	-0,133	1,477**	0,55 (0,18; 1,65)
	25 и более кг/м ²	68	24,3 (15,1; 35,7)						
Курение	нет	81	21,5 (14,1; 30,5)	-0,107	0,9 (0,44; 1,84)				
	да	107	19,8 (11,7; 30,1)						
Генотип	AA	94	24,5 (16,2; 34,4)	0,468	1,6 (0,76; 3,35)				
	AG+GG	83	16,9 (9,5; 26,7)						

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,1$

Таблица 2.

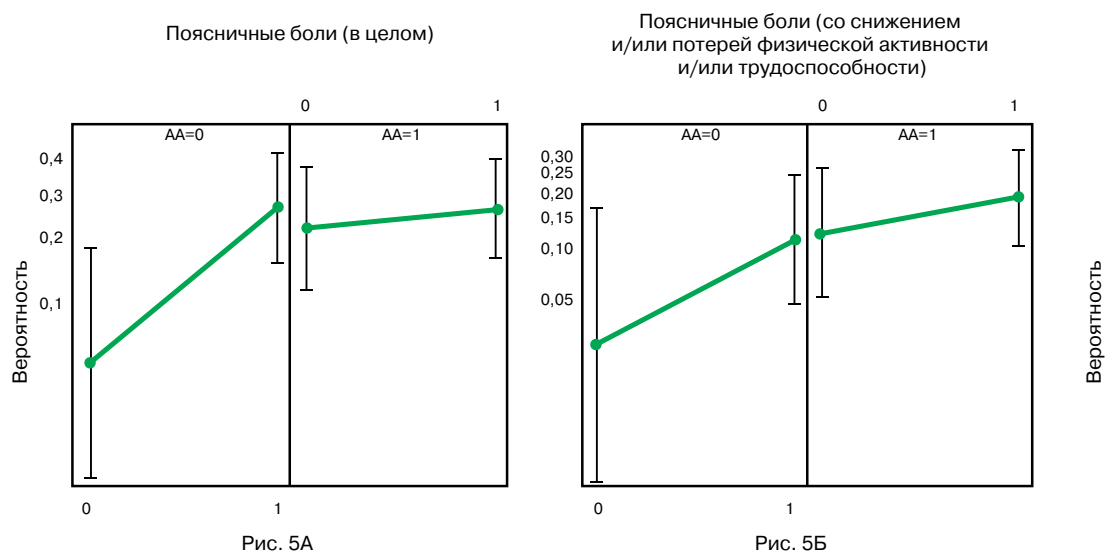
Риск поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности при наличии непроизводственных факторов риска. Однофакторный анализ и модели многофакторной логистической регрессии

Непроизводственные факторы риска	Критерии	N	Костно-мышечный дискомфорт и боли в поясничной области со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности							
			Частота новых случаев, % (95% ДИ)	Модель 1 (однофакторный анализ) с экспозиционной переменной (X_1)		Модель 2 с экспозиционной переменной (X_1), переменной генотип AA (X_2) и взаимодействием экспозиционной переменной и генотипа AA ($X_3 = X_1 X_2$)				
				β_1	Отношение шансов (95% ДИ)	β_1	β_2	β_3	Отношение шансов (95% ДИ)	
									AA-0	AA-1
Возраст	До 30 лет	85	7,1 (2,6; 14,7)	0,884**	2,20 (0,8; 6,05)	1,531	1,637	-1,016	4,62 (0,85; 25,05)	1,86 (1,03; 3,57)
	Старше 30 лет	103	15,5 (9,1; 24,0)							
Индекс массы тела	До 24,9 кг/м ²	120	7,0 (3,1; 13,4)	1,129*	3,09 (1,23; 7,79)	-0,877	-0,451	2,754*	0,42 (0,11; 2,34)	10,0 (5,04; 19,85)
	25 и более кг/м ²	68	18,9 (10,7; 29,7)							
Курение	Нет	81	12,1 (6,6; 19,9)	-0,101	0,9 (0,37; 2,23)					
	Да	107	11,1 (5,2; 20,0)							
Генотип	AA	94	16,0 (9,2; 25,0)	0,891**	2,44 (0,9; 6,61)					
	AG+GG	83	7,2 (2,7; 15,1)							

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,1$

Рисунок 5.

Вероятность (риск) поясничных болей в возрастных группах при различных генотипах гена *PARK2*



Возрастные группы: 0 – лица до 30 лет, 1 – лица 30 лет и старше

Рисунок 6.

Вероятность (риск) поясничных болей в группах с нормальной и избыточной массой тела при различных генотипах гена PARK2

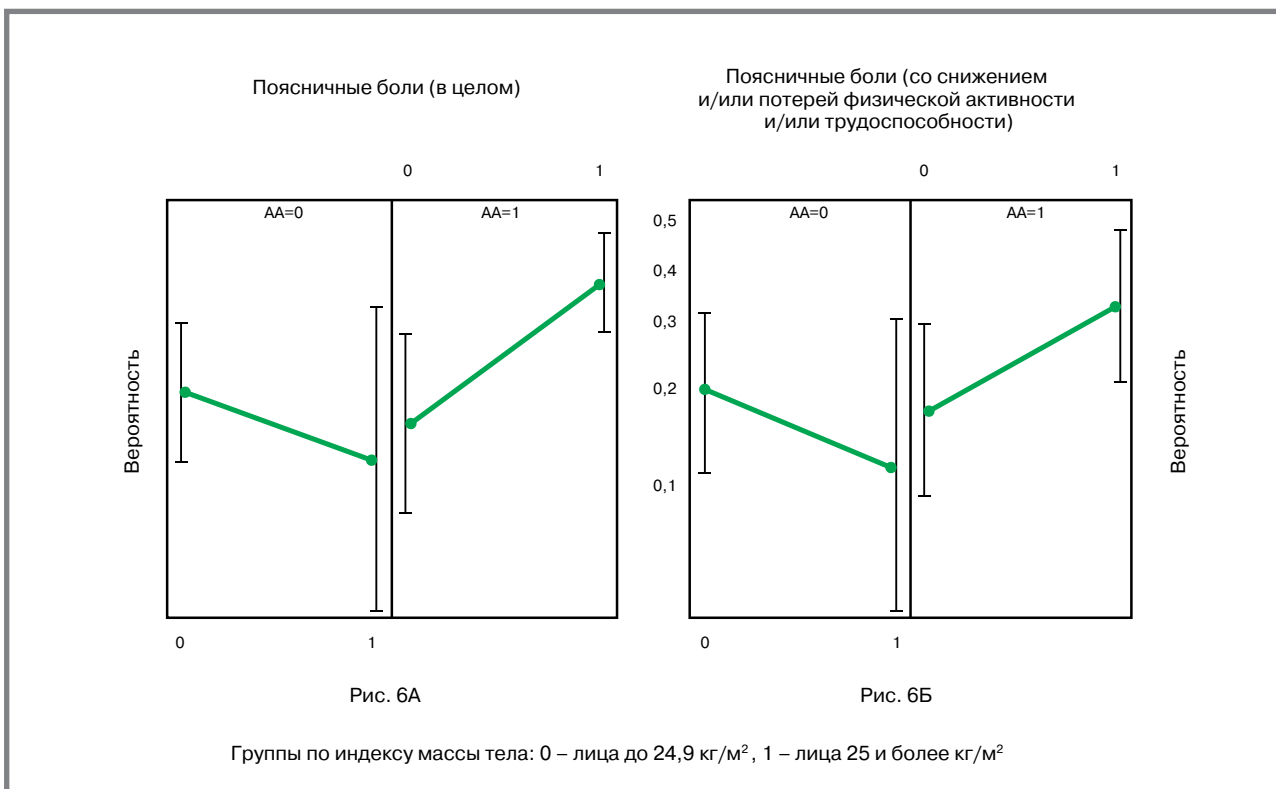


Таблица 3.

Производственные факторы риска поясничных болей (однофакторный и многофакторный регрессионный анализ)

Производственный фактор (уровень фактора)		Поясничные боли (однофакторный анализ)	Поясничные боли с учетом непроизводственных факторов (многофакторный анализ¹)
		Отношение шансов (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)
Тяжесть трудового процесса	2 класс условий труда	1,76 (0,58; 5,41)	2,96 (0,72; 12,18)
	3 класс условий труда		
Физическая динамическая нагрузка	2 класс условий труда	1,28 (0,63; 2,62)	1,48 (0,67; 3,26)
	3 класс условий труда		
Класс условий труда по рабочей позе	2 класс условий труда	1,76 (0,58; 5,41)	2,96 (0,72; 12,18)
	3 класс условий труда		
Класс условий труда по фиксированной рабочей позе (стоя и сидя)	До 25% времени в смену	3,41 (1,34; 8,64)	4,80 (1,57; 14,69)
	Более 25% времени в смену		
Перемещение в пространстве	2 класс условий труда	0,85 (0,4; 1,84)	1,03 (0,42; 2,55)
	3 класс условий труда		

Примечание:¹ модель имеет вид $y = bX(\text{экспозиция}) + bX(\text{генотип AA}) + bX(\text{ИМТ } 25 \text{ кг/м}^2 \text{ и более}) + bX(30 \text{ лет и старше}) + bX(\text{пол}) + bX(\text{генотип AA}) \times bX(\text{ИМТ } 25 \text{ кг/м}^2 \text{ и более}) + bX(\text{генотип AA}) \times bX(30 \text{ лет и старше})$

2,96 (95% ДИ 0,72–12,18) и 1,48 (95% ДИ 0,67–3,26) соответственно; при этом их доверительные интервалы включали единицу.

Для поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности (см. табл. 4) в моделях регрессионного анализа были учтены практически те же производственные факторы, кроме сочетания факторов

риска – генотип AA с возрастом (30 лет и старше), статистически недостоверного для данного типа болей.

Анализ результатов исследования продемонстрировал, что в повышении риска возникновения новых случаев поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности наиболее важную роль играют тяжесть труда в целом – ОШ 19,3 (95% ДИ 1,07–346,8),

Таблица 4.

Производственные факторы риска поясничных болей со снижением и/или потерей физической активности и/или трудоспособности (однофакторный и многофакторный регрессионный анализ)

Производственный фактор (уровень фактора)		Поясничные боли (однофакторный анализ)	Поясничные боли с учетом непроизводственных факторов (многофакторный анализ ¹)
		Отношение шансов (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)
Тяжесть трудового процесса	2 класс условий труда	4,26 (0,55; 32,99)	19,3 (1,07; 346,8)
	3 класс условий труда		
Физическая динамическая нагрузка	2 класс условий труда	2,07 (0,84; 5,06)	2,48 (0,89; 6,88)
	3 класс условий труда		
Класс условий труда по рабочей позе	2 класс условий труда	4,26 (0,55; 32,99)	19,3 (1,07; 346,8)
	3 класс условий труда		
Класс условий труда по фиксированной рабочей позе (стоя и сидя)	До 25% времени в смену	12,52 (1,64; 95,38)	80,19 (3,28; 1989,3)
	Более 25% времени в смену		
Перемещение в пространстве	2 класс условий труда	1,05 (0,39; 2,85)	1,44 (0,44; 4,71)
	3 класс условий труда		

Примечание:¹модель имеет вид $y = bX$ (экспозиция) + bX (генотип AA) + bX (ИМТ 25 кг/м и более) + bX (30 лет и старше) + bX (пол) + bX (генотип AA) x bX (ИМТ 25 кг/м и более)

вредный класс условий труда, определяемый рабочей позой, в первую очередь фиксированная поза более 25% рабочего времени – ОШ 80,19 (95% ДИ 3,28–1989,3) и физическая динамическая нагрузка – ОШ 2,48 (95% ДИ 0,89–6,88).

Обзор литературных источников показал, что мнения исследователей относительно роли факторов тяжести трудового процесса разделились, и данные весьма противоречивы. Ранее была выявлена статистически значимая роль подъемов груза [17,18]. Рабочая поза рассматривалась как возможный фактор риска, но это предположение статистически не подтверждалось [9, 13, 16]. Полученные нами результаты подтверждают необходимость глубокого изучения структуры факторов риска производственно-обусловленных поясничных болей. Учет роли генетической предрасположенности, возраста и массы тела позволяет выявить группы риска, к которым следует отнести в первую очередь работников, находящихся под влиянием комбинаций факторов риска. Такой подход позволит разработать наиболее эффективные целенаправленные профилактические программы.

Выводы

1. Эпидемиологическое исследование подтвердило остроту проблемы поясничных болей у трудоспособного населения, показав, что распространенность патологии достигает 38,7% и частота выявления новых случаев – 20,7%.
2. В ходе исследования были выявлены и статистически подтверждены такие факторы риска в возникновении поясничных болей, как возраст (30 лет и старше), избыточная масса тела,

наследственная предрасположенность, а именно полиморфизм гена *PARK2*, тяжесть трудового процесса, в первую очередь физическая динамическая нагрузка и фиксированная рабочая поза более 25% рабочего времени.

С учетом представленных результатов, можно предположить, что особую роль в патогенезе производственно-обусловленных поясничных болей играют генетически детерминированные метаболические нарушения в сочетании с физическими нагрузками. Возможно, при определенных обстоятельствах факторы тяжести трудового процесса не только механически воздействуют на опорно-двигательный аппарат, но и запускают сложные метаболические изменения на уровне регуляторных систем (гормональная регуляция) и тканей (развитие воспаления). Представляется перспективным дальнейшее изучение данного вопроса.

Полученные результаты позволяют для различных групп активного трудоспособного населения разработать профилактические мероприятия, основанные на одновременном внедрении эргономических улучшений и контроле непроизводственных факторов риска, применении превентивного персонализированного подхода в отношении работников, для которых может быть спрогнозирована высокая вероятность поясничных болей. В будущем понимание метаболических механизмов, через которые реализуется генетическая детерминированность повышенного риска производственно-обусловленных болей, может привести к выявлению информативных биологических маркеров для раннего формирования групп риска без необходимости для работников раскрывать генетическую информацию.

Литература

1. Насонова В. А. Боль в спине. Боль в нижней части спины – большая медицинская и социальная проблема, методы лечения. Доступно на: <http://www.consilium-medicum.com> (дата обращения: 21.09.2015).
2. Кукушкин М. Л. Неспецифическая боль внизу спины. Российский медицинский журнал. Доступно на: http://www.rmj.ru/articles_6935.htm (дата обращения: 05.09.2015).
3. Williams F. M., Bansal A. T., van Meurs J. B., Bell J. T., Meulenbelt I., Suri P. et al. Novel genetic variants associated with lumbar disc degeneration in northern Europeans: a meta-analysis of 4600 subjects. *The Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 7: 1141–1148.
4. Balagué F., Mannion A. F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *The Lancet*. 2011; 4: 482–491.
5. Punnett L., Prüss-Ustün A., Nelson D. I., Fingerhut M. A., Leigh J., Tak S., Phillips S. Estimating the global burden of low back pain attributable to combined occupational exposures. *American Journal of Industrial Medicine*. 2005; 48: 459–469.
6. Арестов С. О., Гуца А. О., Кашеев А. А. Особенности техники и отдаленные результаты порталных эндоскопических вмешательств при грыжах межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вопросы нейрохирургии. 2011; 1: 27–33.
7. Coenen P., Kingma I., Boot C. R., Bongers P. M., van Dieën J. H. Cumulative mechanical low-back load at work is a determinant of low-back pain. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014; 5: 332–337.
8. Burström L., Nilsson T., Wahlström J. Whole-body vibration and the risk of low back pain and sciatica: a systematic review and meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2015; 4: 403–418.
9. Chen S. M., Liu M. F., Cook J., Bass S., Lo S. K. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2009; 7: 797–806.
10. Dario A. B., Ferreira M. L., Refshauge K. M., Lima T. S., Ordoñana J. R., de Ferreira P. H. The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies. *The Spine Journal*. 2015; 5: 1106–1117.
11. Hoogendoorn W. E., van Poppel M. N., Bongers P. M., Koes B. W., Bouter L. M. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 16: 2114–2125.
12. Hoy D., Bain C., Williams G., March L., March L., Brooks P., Blyth F. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis & Rheumatology*. 2012; 6: 2028–2037.
13. Kwon B. K., Roffey D. M., Bishop P. B., Dagenais S., Wai E. K. Systematic review: occupational physical activity and low back pain. *Occupational Medicine*. 2011; 8: 541–548.
14. Lings S., Leboeuf-Yde C. Whole-body vibration and low back pain: a systematic, critical review of the epidemiological literature 1992–1999. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2000; 5: 290–297.
15. Meucci R. D., Fassa A. G., Faria N. M. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015. 49: 1 doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005874
16. Roffey D. M., Wai E. K., Bishop P., Kwon B. K., Dagenais S. Causal assessment of occupational sitting and low back pain: results of a systematic review. *The Spine Journal*. 2010; 3: 252–261.
17. Wai E. K., Roffey D. M., Bishop P., Kwon B. K., Dagenais S. Causal assessment of occupational lifting and low back pain: results of a systematic review. *The Spine Journal*. 2010; 10: 554–66.
18. Coenen P., Gouttebarge V., van der Burgh A. S., van Dieën J. H., Frings-Dresen M. H., van der Beek A. J. The effect of lifting during work on low back pain: a health impact assessment based on a meta-analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014; 71: 871–877.
19. Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *American Journal of Industrial Medicine*. 2010; 1: 27–35.
20. Eskola P. J., Lemmelä S., Kjaer P., Solovieva S., Männikkö M., Tommerup N. et al. Genetic association studies in lumbar disc degeneration: a systematic review. *PLoS One*. 2012. 7:e49995. doi: 10.1371/journal.pone.0049995.
21. Kalichman L., Hunter D. J. The genetics of intervertebral disc degeneration. Familial predisposition and heritability estimation. *Joint Bone Spine*. 2008; 4: 383–387.
22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=926849
23. Kuorinka I., Jonsson B., Kilbom A., Vinterberg H., Biering-Sørensen F., Andersson G. et al. Standardized Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Journal Applied Ergonomics*. 1987; 18: 233–237.
24. <http://rmarkdown.rstudio.com>

References

1. Nasonova V. A. Back Pain. Pain in lower back – a big medical and social problem, methods of treatment. Available at: <http://www.consilium-medicum.com> (date accessed: 21.09.2015) (in Russian).
2. Kukushkin M. L. Nonspecific low back pain. Available at: http://www.rmj.ru/articles_6935.htm (date accessed: 05.09.2015) (in Russian).
3. Williams F. M., Bansal A. T., van Meurs J. B., Bell J. T., Meulenbelt I., Suri P. et al. Novel genetic variants associated with lumbar disc degeneration in northern Europeans: a meta-analysis of 4600 subjects. *The Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 7: 1141–1148.
4. Balagué F., Mannion A. F., Pellisé F., Cedraschi C. Non-specific low back pain. *The Lancet*. 2011; 4: 482–491.
5. Punnett L., Prüss-Ustün A., Nelson D. I., Fingerhut M. A., Leigh J., Tak S., Phillips S. Estimating the global burden of low back pain attributable to combined occupational exposures. *American Journal of Industrial Medicine*. 2005; 48: 459–469.
6. Arestov S. O., Gushcha A. O., Kashcheev A. A. features of technique and long-term results of portal endoscopic surgery for a herniated disc of the lumbosacral spine. *Voprosy neirokhirurgii*. [Questions of neurosurgery]. 2011; 1: 27–33 (in Russian).
7. Coenen P., Kingma I., Boot C. R., Bongers P. M., van Dieën J. H. Cumulative mechanical low-back load at work is a determinant of low-back pain. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014; 5: 332–337.
8. Burström L., Nilsson T., Wahlström J. Whole-body vibration and the risk of low back pain and sciatica: a systematic review and meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2015; 4: 403–418.
9. Chen S. M., Liu M. F., Cook J., Bass S., Lo S. K. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2009; 7: 797–806.
10. Dario A. B., Ferreira M. L., Refshauge K. M., Lima T. S., Ordoñana J. R., de Ferreira P. H. The relationship between obesity, low back pain, and lumbar disc degeneration when genetics and the environment are considered: a systematic review of twin studies. *The Spine Journal*. 2015; 5: 1106–1117.
11. Hoogendoorn W. E., van Poppel M. N., Bongers P. M., Koes B. W., Bouter L. M. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 16: 2114–2125.
12. Hoy D., Bain C., Williams G., March L., March L., Brooks P., Blyth F. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis & Rheumatology*. 2012; 6: 2028–2037.
13. Kwon B. K., Roffey D. M., Bishop P. B., Dagenais S., Wai E. K. Systematic review: occupational physical activity and low back pain. *Occupational Medicine*. 2011; 8: 541–548.
14. Lings S., Leboeuf-Yde C. Whole-body vibration and low back pain: a systematic, critical review of the epidemiological literature 1992–1999. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2000; 5: 290–297.
15. Meucci R. D., Fassa A. G., Faria N. M. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015. 49: 1 doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005874
16. Roffey D. M., Wai E. K., Bishop P., Kwon B. K., Dagenais S. Causal assessment of occupational sitting and low back pain: results of a systematic review. *The Spine Journal*. 2010; 3: 252–261.
17. Wai E. K., Roffey D. M., Bishop P., Kwon B. K., Dagenais S. Causal assessment of occupational lifting and low back pain: results of a systematic review. *The Spine Journal*. 2010; 10: 554–66.
18. Coenen P., Gouttebarge V., van der Burgh A. S., van Dieën J. H., Frings-Dresen M. H., van der Beek A. J. The effect of lifting during work on low back pain: a health impact assessment based on a meta-analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2014; 71: 871–877.
19. Shiri R., Karppinen J., Leino-Arjas P., Solovieva S., Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *American Journal of Industrial Medicine*. 2010; 1: 27–35.
20. Eskola P. J., Lemmelä S., Kjaer P., Solovieva S., Männikkö M., Tommerup N. et al. Genetic association studies in lumbar disc degeneration: a systematic review. *PLoS One*. 2012. 7:e49995. doi: 10.1371/journal.pone.0049995.
21. Kalichman L., Hunter D. J. The genetics of intervertebral disc degeneration. Familial predisposition and heritability estimation. *Joint Bone Spine*. 2008; 4: 383–387.
22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=926849
23. Kuorinka I., Jonsson B., Kilbom A., Vinterberg H., Biering-Sørensen F., Andersson G. et al. Standardized Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Journal Applied Ergonomics*. 1987; 18: 233–237.
24. <http://rmarkdown.rstudio.com>

Различия характера эпидемий гриппа 2014–2017 годов в зависимости от их этиологии

Л. С. Карпова (epidlab@influenza.spb.ru), Т. П. Столярова, Н. М. Поповцева, К. А. Столяров, Д. М. Даниленко

ФГБУ «НИИ институт гриппа» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Резюме

В статье эпидемии гриппа 2014–2017 годов рассмотрены с позиции основных возбудителей, их вызывавших, с целью уточнения прогноза характера последующих эпидемий. Анализ эпидемий гриппа в России проведен по данным Федерального центра по гриппу о заболеваемости, госпитализации и летальных исходах от гриппа в 59 городах РФ. Эпидемия гриппа A(H1N1)pdm09 2015–16 гг. отличалась от смешанных эпидемий гриппа (A(H3N2) и B) 2014–15 и 2016–17 гг. быстрым темпом развития, высокой заболеваемостью гриппом и ОРВИ на пике, частотой госпитализации с диагнозом «грипп» (14%) и высокой летальностью среди заболевших (6,0 на 100 тыс. населения). Эпидемии гриппа A(H3N2) и B начинались раньше (декабрь). У них была больше продолжительность и заболеваемость в городах и по стране, но меньше на пике эпидемии и несколько ниже частота госпитализации с диагнозом «грипп» (7,5 и 7,3%) и летальность от гриппа (в 8,6 и 20 раз). В эти эпидемии среди умерших была выше доля детей до 14 лет и лиц старше 65 лет, чем в эпидемию гриппа 2015–16 гг. А среди умерших увеличилась доля лиц с хроническими болезнями легких и иммунодефицитами, но сократилась доля лиц с ожирением и болезнями печени и почек. С 2009 по 2017 гг. тенденция повышения интенсивности эпидемий гриппа A(H3N2), была выражена в 2,4 раза больше, чем снижения интенсивности эпидемии гриппа A(H1N1)pdm09.

Ключевые слова: эпидемии гриппа A(H3N2) и A(H1N1)pdm09; заболеваемость; госпитализация и летальность

Differences Depending on the Etiology of Influenza Epidemics in 2014-2017

L. S. Karpova (epidlab@influenza.spb.ru), T. P. Stolyarova, N. M. Popovtseva, K. A. Stolyarov, D. M. Danilenko

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

Abstract

The goal is to identify features of epidemic process of influenza depending on the etiology of epidemics to clarification of the forecast for future epidemics. Analysis of epidemics of influenza in Russia conducted according to the Federal center for influenza on morbidity, hospitalization and deaths from influenza in 59 Russian cities. The epidemic of influenza A(H1N1)pdm09 2015–16 different from the mixed epidemics of influenza (A(H3N2) and B) 2014–15 and 2016–17 high development rate, high incidence of influenza and ARI at its peak, the incidence of hospitalization with a diagnosis of «influenza» (14%) and high mortality among the infected (6,0 on 100000). The epidemic of influenza A(H3N2) and B started earlier (December). They had a longer duration and the incidence in the cities and in the country, but less than the incidence at the peak of the epidemic and the incidence of hospitalization with a diagnosis of «influenza» (7.5 and 7.3%) and smaller (8.6 and 20 times) the mortality from the influenza. In these epidemics among the dead was higher than the percentage of children under 14 years and persons over 65 years of age than in the influenza epidemic 2015–16. And among the deaths increased the proportion of persons with chronic lung disease and immunodeficiency, but decreased the proportion of individuals with obesity and diseases of the liver and kidneys. For the period from 2009 to 2017 the tendency to increase the intensity of influenza A(H3N2) epidemics was 2.4 times greater than the decrease in the intensity of epidemic of influenza A(H1N1)pdm09.

Key words: influenza epidemic A(H3N2) and A(H1N1)pdm09; morbidity; hospitalization and mortality

Введение

Грипп входит в число инфекций, регистрируемых на всех континентах. Его характеризуют генетическая лабильность, быстрота распространения, эпидемии и пандемии. Смертность при неосложненном гриппе относительно не высока, но она значительно возрастает в случае осложнений и среди лиц из групп риска. По нашим данным, в последние 3 года (2015–2017 гг.) ежегодно гриппом и ОРВИ заболевают от 31,3 до 36,4% населения Санкт-Петербурга.

В силу специфических особенностей гриппа представляет определенные трудности выявление его эпидемиологических закономерностей,

но без этого невозможно совершенствование методов борьбы с этой инфекцией

Цель работы – выявление особенностей эпидемического процесса при гриппе в зависимости от этиологии основных возбудителей эпидемий для уточнения прогнозирования характера последующих эпидемий.

Материалы и методы

Проведен анализ эпидемий гриппа в России, по данным Федерального центра по гриппу при «НИИ гриппа» (Центр), по еженедельной заболеваемости гриппом и ОРВИ, госпитализации и летальных исходах от гриппа в 59 наблюдаемых Центром городах.

Методика оперативного эпидемиологического анализа основана на сравнении текущей заболеваемости с недельными эпидемическими пороговыми линиями и темпами прироста заболеваемости по сравнению с предыдущими неделями. Начало эпидемии гриппа определяли по устойчивому превышению недельных эпидемических порогов и базовых линий в сочетании с нарастанием темпов прироста заболеваемости по сравнению с предыдущими неделями.

Недельные эпидемические пороги рассчитаны для населения в целом и отдельных возрастных групп 59 наблюдаемых городов, 9 Федеральных округов и в среднем по России по методу НИИ гриппа [1]. Базовые линии заболеваемости гриппом и ОРВИ для населения в целом и возрастных групп России в среднем и каждого из 9 Федеральных округов рассчитаны по показателям незидемической заболеваемости в предыдущие сезоны методом движущихся эпидемий, принятым в Европейских странах (T. Vega, 2013) [2]. Пороги интенсивности сезонных эпидемий гриппа в России рассчитаны по показателям эпидемической заболеваемости в предыдущие годы методом движущихся эпидемий (T. Vega, 2015) [3].

Статистическая обработка достоверности полученных результатов проведена с применением t-критерия Стьюдента при уровне значимости $P = 95\%$. Линии тренда рассчитаны по методу МНК (метод наименьших квадратов) в программе Excel.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика эпидемий гриппа 2014–2017 годов

В сезон 2016–17 гг. эпидемия началась раньше (на 49 календарной неделе 2016 г.), чем в предыдущую эпидемию 2015–16 гг. (3 неделя 2016 г.), и также рано как в эпидемию 2014–15 гг. (на 50-й неделе 2014 г.) (рис. 1) [4, 5]. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в неделю пика эпидемии 2016–17 гг. была ниже (103,4 на 10 тыс. населения), чем на пике эпидемии 2015–16 гг. (134,3 на 10 тыс. населения), и сопоставима с эпидемией 2014–15 гг. (101,3 на 10 тыс. населения). Заболеваемость, по данным первичной обращаемости на пике эпидемии 2016–17 гг., была в 2 раза ниже (0,3 на 10 тыс. населения), чем в эпидемию 2014–15 гг. (0,6 на 10 тыс. населения) и в 5 раз ниже, чем в эпидемию 2015–16 гг. (1,5 на 10 тыс. чел.).

На пике эпидемии 2016–17 гг., по сравнению с эпидемией 2015–16 гг., число госпитализированных по поводу гриппа и ОРВИ было меньше в 1,4 раза, а с диагнозом «грипп», по данным первичной обращаемости, – в 3,8 раза, а по сравнению с эпидемией 2014–15 гг. – больше в 1,4 раза (рис. 2). За весь период эпидемии гриппа A(H1N1)pdm09 2015–16 гг. (12 недель) число госпитализированных с диагнозом «грипп» было больше, по сравнению с более продолжительными эпидемиями 2014–15 гг. и 2016–17 гг. (18 и 17 недель) в 3 и в 1,4 раза соответственно. Это свидетельствует о более тяжелом характере эпидемии 2015–16 гг., вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09.

В эпидемию 2015–16 гг. число летальных исходов в наблюдаемых Центром 59 городах, по сравнению с пандемией 2009–10 гг., уменьшилось в более, чем 2 раза (309 против 622) (рис. 3).

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ и отдельно гриппом в эпидсезоны 2014–15, 2015–16 и 2016–17 годов (по данным первичной обращаемости)

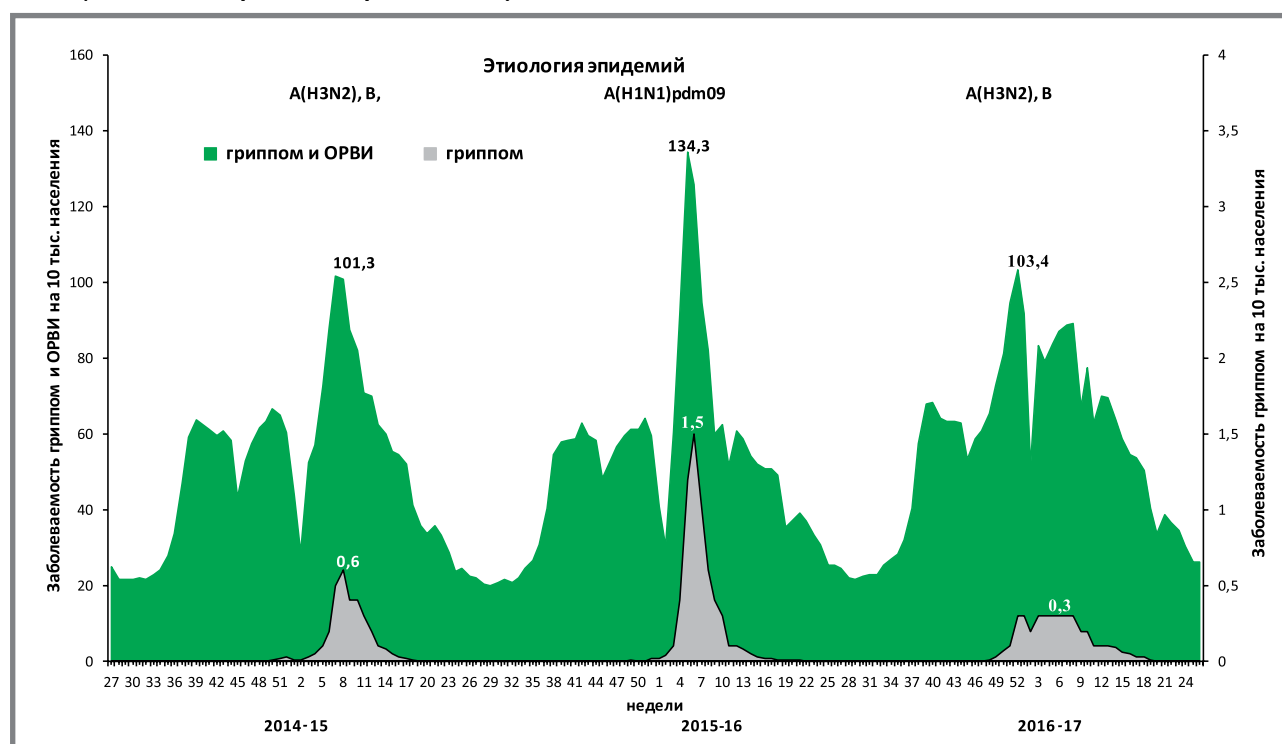


Рисунок 2.

Число госпитализированных с гриппом и ОРВИ и с диагнозом «грипп» в эпидсезоны 2014–15, 2015–16 и 2016–17 годов

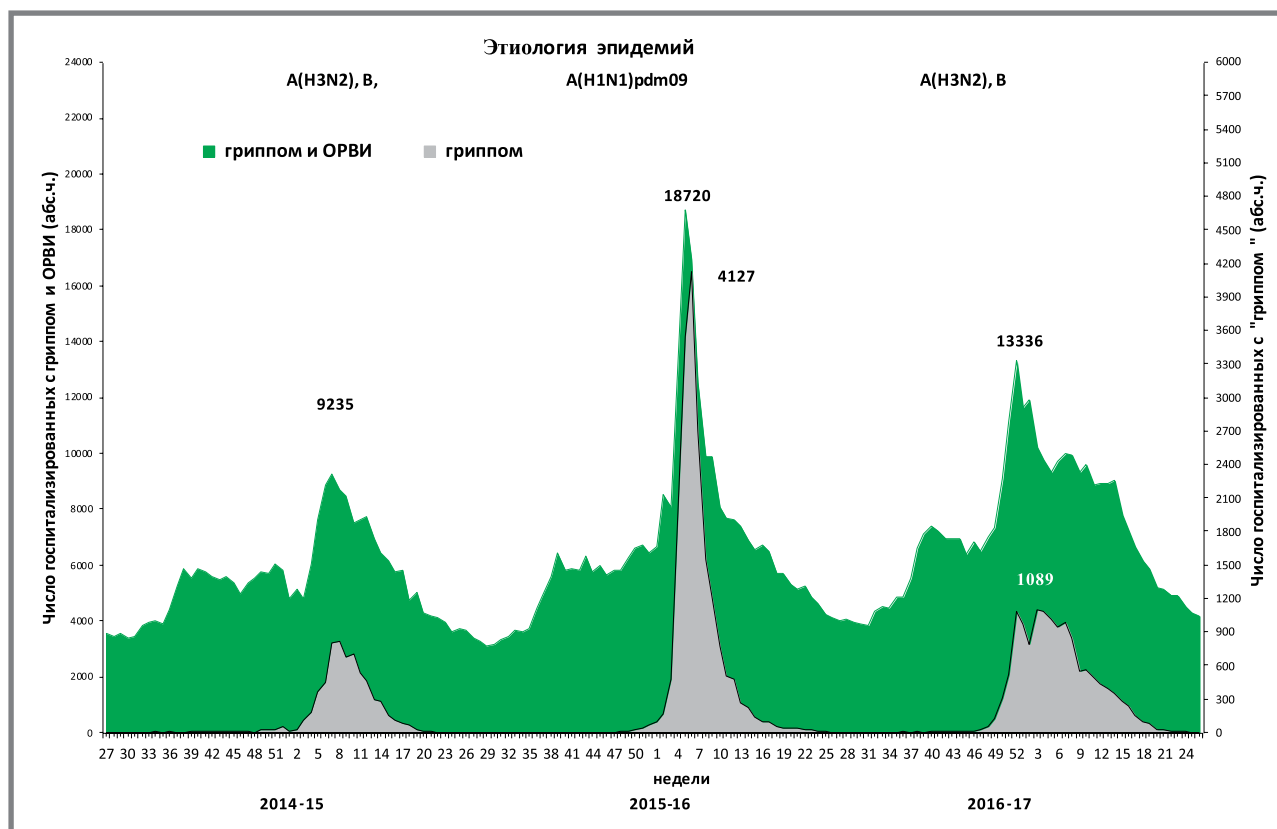
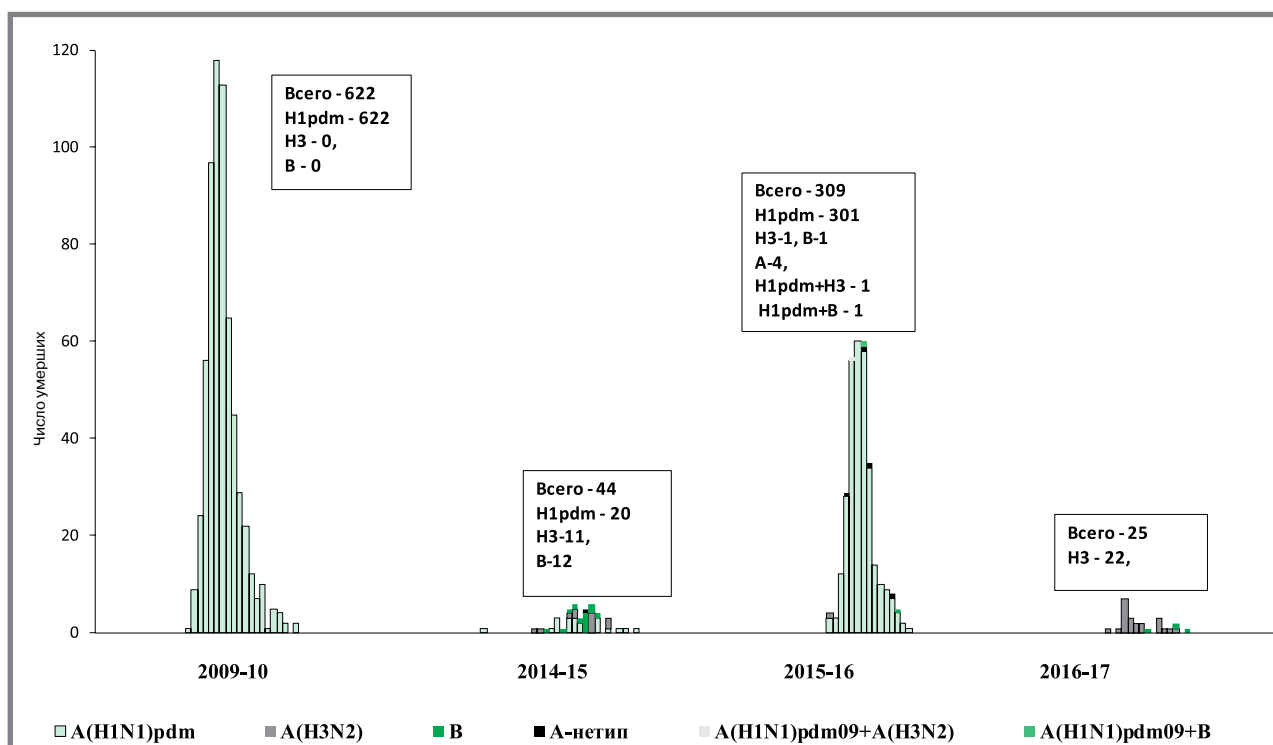


Рисунок 3.

Количество и этиология летальных исходов от лабораторно подтвержденного гриппа в 59 городах РФ в пандемию 2009–2010 и в эпидсезоны 2014–2017 годов

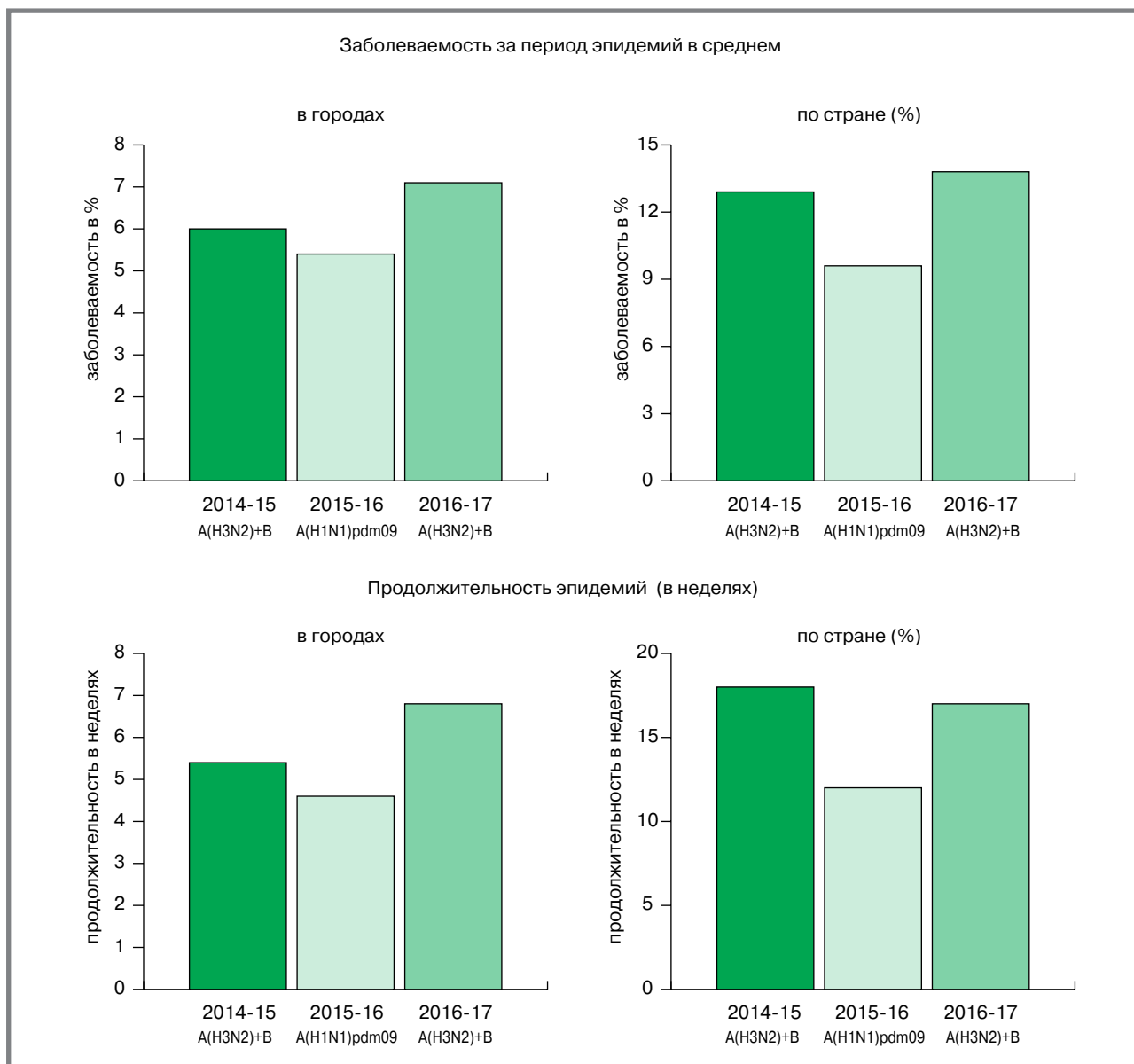


Из 3-х последних эпидемий пандемический вирус гриппа A(H1N1)pdm09 был основной причиной летальных исходов. Даже в эпидемию 2014–15 гг., вызванную вирусами гриппа A(H3N2) и B, то есть

когда вирус A(H1N1)pdm09 циркулировал на спорадическом уровне, не являясь основным возбудителем эпидемии, из 44 умерших больных у 20 человек причиной летального исхода был вирус

Рисунок 4.

Заболеваемость и продолжительность эпидемий гриппа A(H3N2) и B в 2014–15 гг., A(H1N1)pdm09 2015–16 гг., 2016–17 гг.



A(H1N1) pdm09. И только в последнюю эпидемию 2016–17 гг. вирус гриппа A(H3N2) был основной причиной летальных исходов (в 22 из 25 случаев).

Показатели заболеваемости населения гриппом и ОРВИ за весь период эпидемии 2016–17 гг. были выше, чем в эпидемию 2014–15 гг. и 2015–16 гг. как в среднем по городам (7,1% населения против 6,0 и 5,4% соответственно), так и по стране в целом (13,8% против 12,9 и 9,6% соответственно) (рис. 4). Средняя продолжительность эпидемии 2016–2017 гг. в городах была больше, чем в 2 предыдущие эпидемии (6,8 недель против 5,4, и 4,6 недель). По стране в целом продолжительность эпидемии 2016–17 гг. была сопоставима с эпидемией 2014–15 гг. (17 и 18 недель) и больше, чем в эпидемию 2015–16 гг. (17 и 12 недель). Это обусловлено наличием двух возбудителей гриппа A(H3N2) и B в эпидемии 2014–15 гг. и 2016–17 гг. и одного вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в 2015–16 гг.

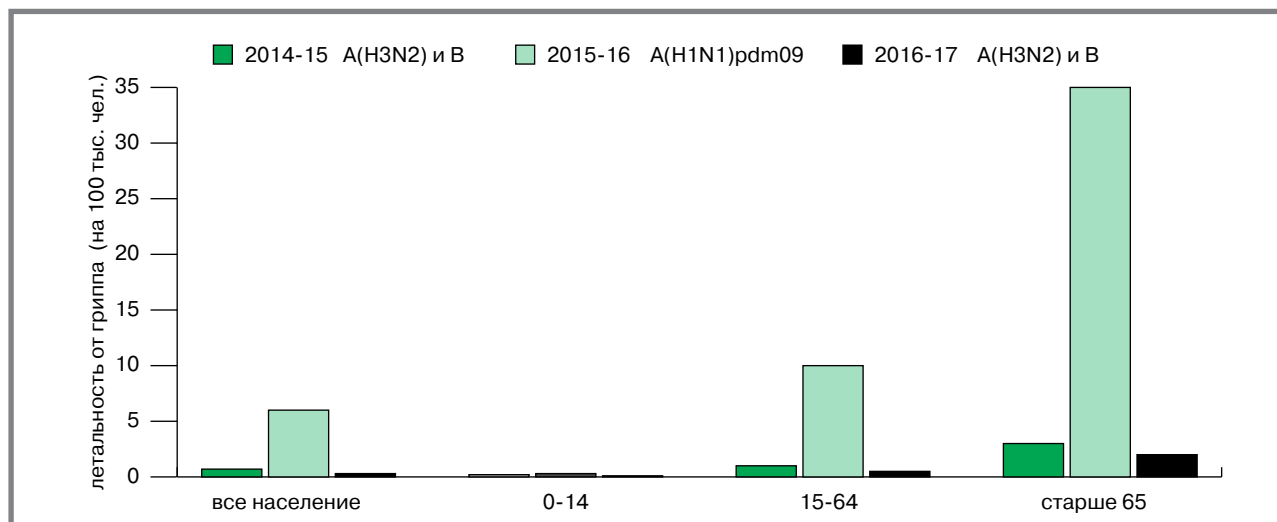
Процент госпитализированных от числа заболевших гриппом и ОРВИ был ниже в 2016–17 гг. (2,4%), чем в 2015–16 гг. (2,6%), но выше, чем в 2014–15 гг. (2,0%).

Показатель летальности в эпидемию 2016–2017 гг. был ниже, чем в эпидемию 2014–15 гг. по населению в целом (0,3 против 0,7 на 100 тыс. заболевших гриппом и ОРВИ), и во всех возрастных группах, и значительно ниже, чем в эпидемию гриппа A(H1N1)pdm09 2015–16 гг. по населению в целом в 20 раз (0,3 и 6,0 на 100 тыс. заболевших гриппом и ОРВИ) и в других возрастных группах, в том числе среди лиц в возрасте старше 65 лет в 17,5 раза (2,0 против 35,0 на 100 тыс. заболевших гриппом и ОРВИ) (рис. 5).

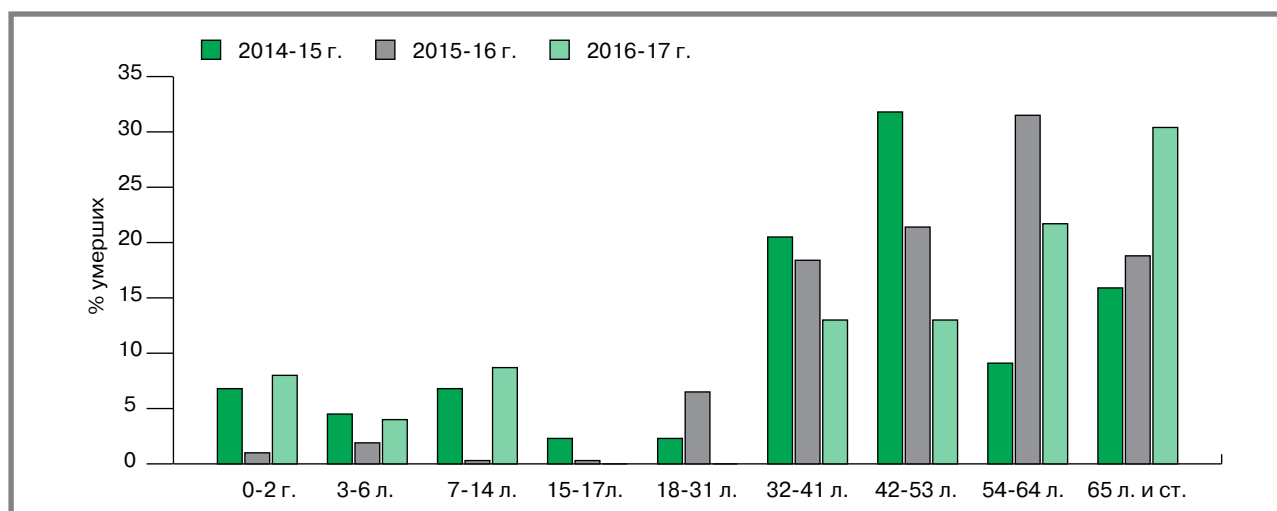
В структуре умерших в эпидемию основная доля приходилась на лиц в возрасте 42–53 года (2014–15 гг. – 31,8%), 54–64 лет (2015–16 гг. – 31,5%) и старше 65 лет (2016–17 гг. – 30,4%) (рис. 6.).

Рисунок 5.

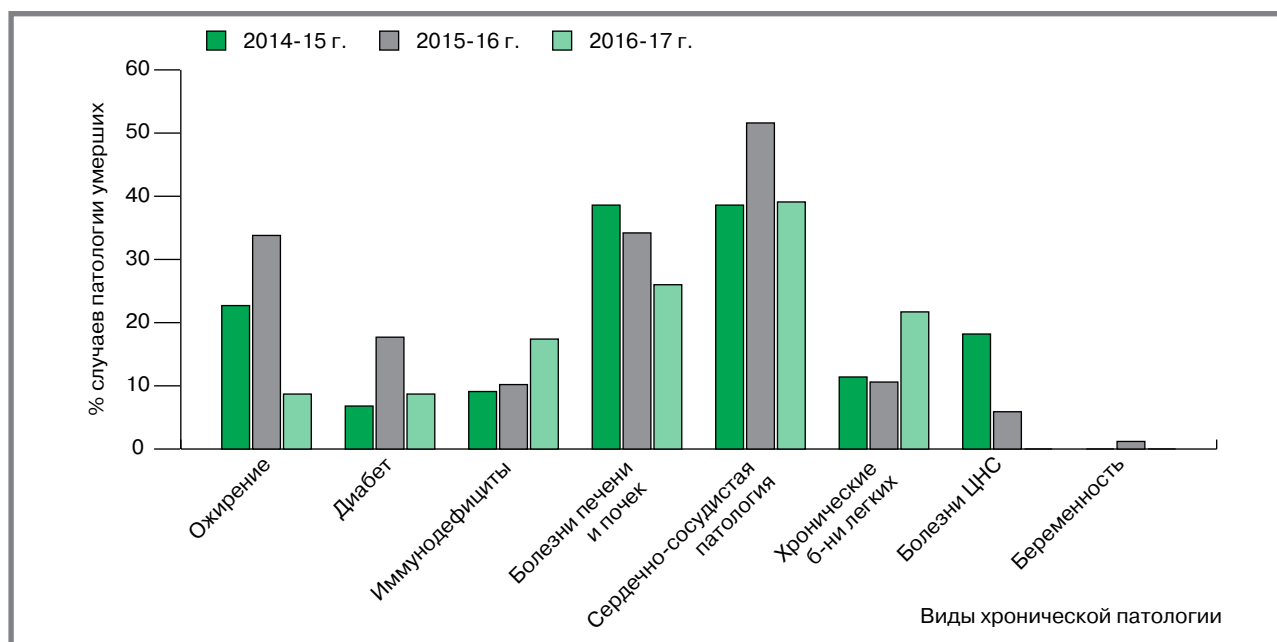
Сравнение летальности от лабораторно подтвержденного гриппа среди заболевших гриппом и ОРВИ в эпидемии различной этиологии с 2014 по 2017 год

**Рисунок 6.**

Возрастная структура умерших от лабораторно подтвержденного гриппа в эпидсезоны 2014–15, 2015–16 и 2016–17 годов

**Рисунок 7.**

Структура фоновой патологии при летальных исходах в эпидемии 2014–15, 2015–16 и 2016–17 годов



В эпидемию 2016–17 гг., как и в эпидемию 2014–15 гг. той же этиологии A(H3N2) была значительно выше доля умерших детей до 14 лет (20,7 и 18,1% соответственно), чем в эпидемию пандемического гриппа A(H1N1)pdm09 2015–16 гг., когда она была минимальной (3,2%). В эпидемию 2016–17 гг. умерших в возрастной группе 18–31 год не было, а в то время, как в предыдущие эпидемии доля этой группы составляла 6,5 и 2,3% соответственно. В эпидемию 2016–17 гг. (по сравнению с двумя предыдущими) среди умерших увеличилась доля лиц старшего возраста (особенно старше 65 лет) – 30,3% против 18,8 и 15,9% соответственно. Это связано, как с увеличением заболеваемости в старших возрастных группах, так и с частым наличием у лиц, входящих в эти группы, сопутствующей патологии.

В структуре фоновой патологии среди умерших в рассматриваемые три эпидемии основное место занимали заболевания сердечно-сосудистой системы (2015–16 гг. – 51,6%; 2016–17 гг. – 39,1%; 2014–15 гг. – 38,6% (столько же болезни печени и почек – 38,6%)) (рис. 7). В эпидемию 2016–17 гг., по сравнению с двумя предыдущими, среди умерших значительно увеличилась доля лиц с хроническими болезнями легких (21,7% против 10,6 и 11,4% соответственно) и с иммунодефицитами (17,4% против 10,2 и 9,1% соответственно). В то же время уменьшилась доля лиц с ожирением (8,7% против 33,8 и 22,7% соответственно) и болезнями печени и почек (26,0% против 34,2 и 38,6% соответственно). Кроме того, сократилась доля лиц с сердечно-сосудистой патологией, по сравнению

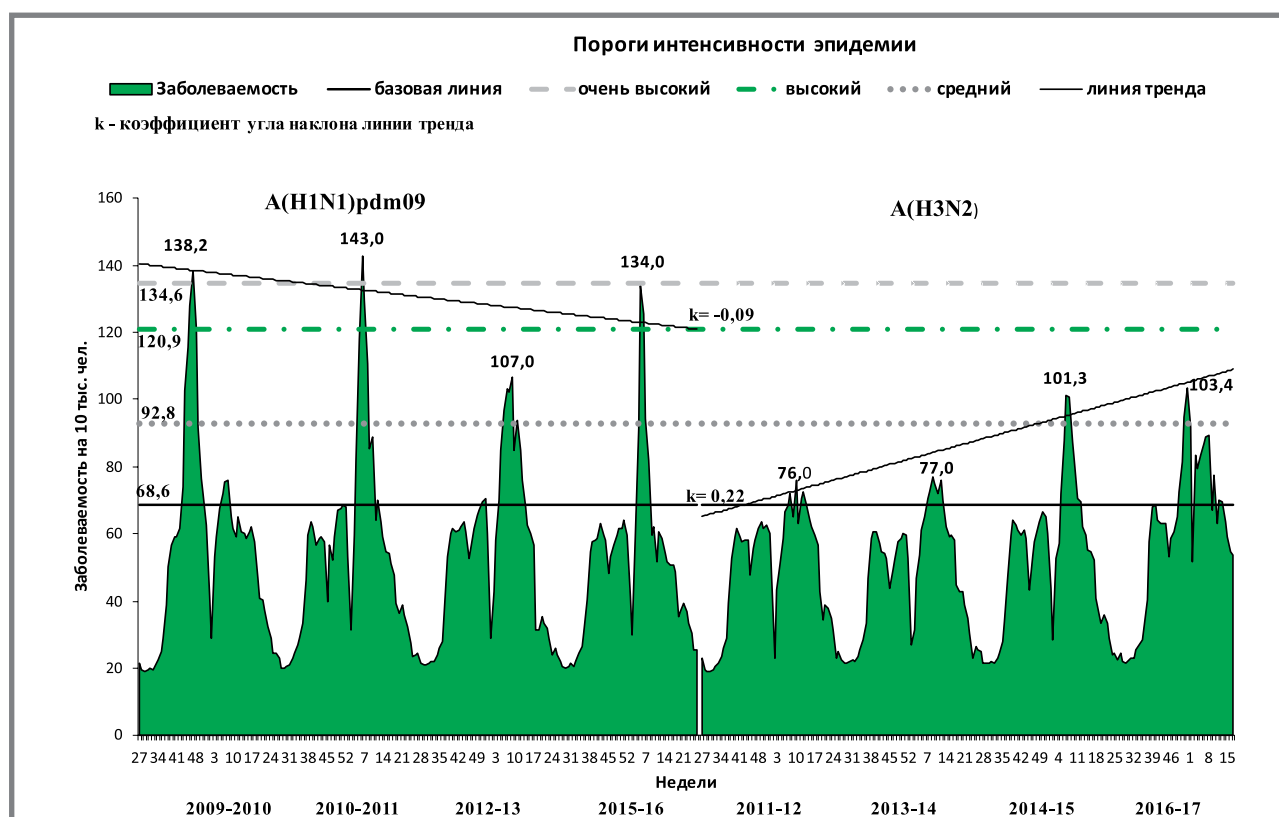
с эпидемией 2015–16 гг. (39,1 против 51,6%). Среди умерших в эпидемии 2016–17 гг. и 2014–15 гг. не было беременных, в то же время в эпидемию гриппа A(H1N1)pdm09 2015–16 гг. на их долю приходилось 1,2%.

Сравнительная оценка интенсивности эпидемий гриппа в зависимости от этиологии возбудителя

С 2009 по 2017 г. (рис. 8) в городах России отмечено 8 эпидемий гриппа, этиологически они были связаны с доминированием вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (4 эпидемии) и A(H3N2) – 4 эпидемии. Доминирующим считали штамм, доля которого составляла более 50%. Эпидемия 2016–17 гг. была обусловлена циркуляцией вирусов гриппа A(H3N2) и B (70,5 и 29,3% соответственно от всех выявленных вирусов по данным ПЦР-диагностики), так же как и эпидемия 2014–15 гг. той же этиологии (вирус гриппа A(H3N2) – 52,4% и B – 42,0%), отнесены к категории эпидемий средней интенсивности, в отличие от эпидемии 2015–16 гг., вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 (94,4%) и отнесенной к категории эпидемий высокой интенсивности.

С 2009 по 2017 г. в динамике эпидемического процесса гриппа произошли изменения. Выявлена тенденция снижения интенсивности эпидемий, вызванных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, с очень высокого до среднего уровня, и наоборот, повышения интенсивности эпидемий гриппа с доминированием в этиологии заболеваний вируса гриппа A(H3N2), с низкого до среднего. При этом тенденция

Рисунок 8.
Тенденции в изменении интенсивности эпидемий с участием гриппа (A(H1N1)pdm09 и A(H3N2))



повышения интенсивности эпидемий гриппа A(H3N2) была более выражена, чем тенденция снижения интенсивности эпидемий гриппа A(H1N1)pdm09. Коэффициент линии тренда интенсивности эпидемий гриппа A(H3N2) был больше ($k = 0,22$), чем при гриппе A(H1N1)pdm09, в 2,4 раза ($k = -0,09$). Тенденция повышения интенсивности эпидемий гриппа A(H3N2) определялась увеличением заболеваемости во всех возрастных группах, а тенденция снижения интенсивности эпидемий гриппа A(H1N1)pdm09 – уменьшением заболеваемости взрослых и детей, более выраженным у детей до 14 лет (от $k = -6,05$ до $k = -7,1$). Исключение составляли лица старше 65 лет, среди которых наблюдалась тенденция увеличения заболеваемости не только в эпидемии гриппа A(H3N2), но и A(H1N1)pdm09 [6].

Выводы

1. Эпидемия гриппа A(H1N1)pdm09 2015–16 гг. была эпидемией высокой интенсивности. Она отличалась от эпидемий гриппа 2014–15 и 2016–17 гг. быстрым темпом развития, более высокой заболеваемостью гриппом и ОРВИ на пике, частотой госпитализированных с диагнозом «грипп» (14%), по данным первичной обращаемости, и высокой летальностью среди заболевших (6,0 на 100 тыс. заболевших).
2. Эпидемии гриппа 2014–15 и 2016–17 гг., смешанной этиологии (A(H3N2) и B), были эпидемиями средней интенсивности, характеризовались: ранним началом (декабрь); большей продолжительностью и заболеваемостью в границах

эпидемии в городах и по стране в целом; меньшей заболеваемостью на пике эпидемии и частотой госпитализации с диагнозом «грипп» (7,5% и 7,3%); меньшей летальностью от гриппа в 8,6 и 20 раз (0,7 и 0,3 на 100 тыс. заболевших).

3. Во время эпидемии гриппа A(H3N2) и B в 2014–15 гг. и 2016–17 гг., в отличие от эпидемии гриппа A(H1N1)pdm09, беременных среди умерших не было.
4. В смешанные эпидемии гриппа A(H3N2) и B 2016–17 гг. и 2014–15 гг. была выше доля умерших детей до 14 лет (20,7 и 18,1% соответственно), чем в эпидемию гриппа A(H1N1)pdm09 2015–16 гг. (3,2%). В эпидемию 2016–17 гг. среди умерших увеличилась доля лиц старше 65 лет (30,3% против 18,8 и 15,9%).
5. В структуре фоновой патологии умерших в эпидемию 2016–17 гг. увеличилась доля лиц с хроническими болезнями легких (до 21,7%) и иммунодефицитами (до 17,4%), но уменьшилась доля лиц с ожирением (до 8,7%) и болезнями печени и почек (до 26,0%), и с сердечно-сосудистой патологией, по сравнению с эпидемией 2015–16 гг.
6. С 2009 по 2017 г. выявлена тенденция снижения интенсивности эпидемий гриппа A(H1N1)pdm09 и повышения интенсивности эпидемий гриппа A(H3N2). Тенденция повышения интенсивности эпидемий гриппа A(H3N2) была выражена в 2,4 раза больше, чем тенденция снижения интенсивности эпидемий A(H1N1)pdm09.

Литература

1. Васин А. В., Цыбалова Л. М., Карпова Л. С., Волик К. М., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации. МР 3.1.2.0118-17.
2. Vega T., Lozano J. E., Meerhoff T., Snacken R., Mott J., Ortiz de Lejarazu R. et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza Other Resp. Viruses*. 2013; 7 (4): 546–58.
3. Vega T., Lozano J. E., Meerhoff T., Snacken R., Beaute J., Jorgensen P. et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015; 9 (5): 234–246.
4. Карпова Л. С., Поповцева Н. М., Столярова Т. П., Столяров К. А., Соминина А. А., Бурцева Е. И. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных Центров ВОЗ в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016; 4 (89): 4–12.
5. Карпова Л. С., Пелих М. Ю., Столяров К. А., Поповцева Н. М., Столярова Т. П. Ситуация по гриппу в мире и эпидемия в России в сезон 2016–2017 года. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; 4 (95): 9–21.
6. Карпова Л. С., Волик К. М., Столяров К. А., Поповцева Н. М., Столярова Т. П., Соминина А. А. и др. Особенности эпидемического процесса при гриппе A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) в России с 2009 по 2017 годы. Принята к печати в журнал *Вопросы вирусологии*. 2018.

Reference

1. Vasin A. V., Tsybalova L. M., Karpova L. S., Volik K. M., Yezhlova E. B., Melnikova A. A. et al. Methodology for the calculation of epidemic thresholds for influenza and acute respiratory viral infections in the subjects of the Russian Federation. 3.1.2.0118-17 (in Russian).
2. Vega T., Lozano J. E., Meerhoff T., Snacken R., Mott J., Ortiz de Lejarazu R. et al. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2013; 7 (4): 546–58.
3. Vega T., Lozano J. E., Meerhoff T., Snacken R., Beaute J., Jorgensen P. et al. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015; 9 (5): 234–246.
4. Karpova L. S., Popovtseva N. M., Stolyarova T. P., Stolyarov K. A., Somnina A. A. et al. Analysis of the influenza epidemic in 2016 and pandemic in 2009 based on two National Centers of WHO in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 4 (89): 4–12 (in Russian).
5. Karpova L. S., Pelikh M. Y., Stolyarov K. A., Popovtseva N. M., Stolyarova T. P. The influenza situation in the world and the epidemic in Russia in season 2016–17. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2017; 4 (95): 9–21 (in Russian).
6. Karpova L. S., Volik K. M., Stolyarov K. A., Popovtseva N. M., Stolyarova T. P., Somnina A. A. et al. Features of the epidemic process for influenza A (H1N1) pdm09 and A(H3N2) in Russia from 2009 to 2017. *Voprosy virusologii*. [Problems of Virology]. In press (in Russian).

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины ФЛЮ-М при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет

И. В. Фельдблюм¹ (irinablum@mail.ru), С. Д. Новгородова¹, Г. М. Игнатьев²,
С. О. Голоднова¹, В. П. Трухин², С. Я. Мельников²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

²ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России

Резюме

В статье представлены результаты простого слепого рандомизированного плацебо-контролируемого одноцентрового проспективного исследования реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины ФЛЮ-М при иммунизации взрослого населения в возрасте 18–60 лет. Установлена низкая реактогенность, высокий профиль безопасности и иммуногенности вакцины ФЛЮ-М.

Ключевые слова: вакцина против гриппа ФЛЮ-М, взрослое население 18–60 лет, безопасность, реактогенность, иммуногенность

Evaluation of the Reactogenicity, Safety and Immunogenicity of the Domestic Influenza Inactivated Split FLU-M Vaccine in Immunization Adults aged 18–60 Years

I. V. Fel'dblyum¹ (irinablum@mail.ru), S. D. Novgorodova¹, G. M. Ignat'ev², S. O. Golodnova¹, V. P. Trukhin², S. Ya. Melnikov²

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

² The Federal State Unitary Enterprise «St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums and the Bacterial Preparation Factory» of the Russian Federal Biomedical Agency
Federal Medical Biological Agency

Abstract

This article presents the results of a simple, blind, randomized, placebo-controlled, single-center, prospective research of the reactogenicity, safety, and immunogenicity of the domestic influenza inactivated split vaccine «Flu-M» in immunization of the adult population of 18–60 years old. Low reactogenicity, high safety profile and immunogenicity of the Flu-M vaccine were determined.

Key words: vaccine against influenza Flu-M, adult population of 18–60 years old, safety, reactogenicity, immunogenicity

Введение

Профилактика гриппа и ОРВИ – одна из приоритетных задач здравоохранения во всех странах мира.

Эпидемии гриппа возникают ежегодно, обычно в холодное время года и поражают до 15% населения Земного шара. По данным ВОЗ, в мире каждый год от гриппа умирает до 250 тыс. человек. В Российской Федерации за время эпидемии, в зависимости от интенсивности эпидемического процесса, заболевают десятки миллионов человек [1].

Вакцинация – наиболее оптимальный метод борьбы с гриппом, так как она сочетает в себе высокую специфичность, профилактическую эффективность и экономичность [1, 2].

Поскольку значительная часть населения Российской Федерации имеет хронические заболевания, существует необходимость в разработке безопасных и ареактогенных вакцин с высокой иммуногенной и протективной активностью.

В настоящее время для профилактики гриппа в России применяются отечественные и зарубежные вакцинные препараты, как живые, так и инактивированные. Среди инактивированных вакцин различают цельновиральные, субъединичные и расщепленные. Из трех существующих типов инактивированных гриппозных вакцин расщепленные считаются оптимальными с точки зрения совокупной оценки иммуногенности и переносимости [3–5]. В расщепленные вакцины, в отличие от субъединичных вакцин, содержащих

только поверхностные гликопротеины (наиболее вариабельные части вируса гриппа – гемагглютинин и нейраминидазу), входят также и консервативные антигены – внутренние белки, которые у вирусов гриппа разных типов имеют между собой антигенное сходство. В то же время, внутренние белки по сравнению с гемагглютинином и нейраминидазой не подвержены значительным изменениям. В связи с этим иммунизация расщепленными вакцинами позволяет сформировать защитный уровень иммунитета и в случае появления новых штаммов подтипов вируса гриппа А. Кроме того, за счет дополнительной очистки в такой вакцине содержится минимальное количество субстанций, в т. ч. липидных компонентов вируса, с которыми связаны основные побочные реакции [3, 5–7].

Таким образом, расщепленные вакцины (сплит-вакцины) характеризуются низкой реактогенностью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью. Сплит-вакцины разрешено вводить детям с 6-месячного возраста, а также пожилым людям, страдающим хроническими заболеваниями, в том числе больным бронхиальной астмой [4, 6, 8, 9–13].

Спорным остается вопрос и о влиянии мертиолята на организм человека, особенно в детском возрасте [1, 2, 14]. Часть исследователей придерживается взгляда об отсутствии вредного влияния консерванта на организм человека [14, 15], другие являются приверженцами альтернативного мнения [6, 16].

Разработка высокоэффективных отечественных препаратов для специфической профилактики сезонного гриппа – вопрос стратегической безопасности страны.

ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России была разработана вакцина гриппозная инактивированная расщепленная Флю-М без консерванта и с консервантом (тиомерсал), которая успешно прошла в 2015 г. доклинические исследования и была рекомендована для проведения клинических исследований на здоровых добровольцах в возрасте от 18 до 60 лет.

Цель настоящего исследования – изучение реактогенности, безопасности и иммуногенности новой отечественной инактивированной расщепленной вакцины против гриппа Флю-М как без консерванта, так и содержащей в составе тиомерсал, при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет.

Материалы и методы

Клиническое исследование с участием взрослого населения 18–60 лет (I фаза) проведено в соответствии с протоколом на базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России. Дизайн исследования – проспективное, простое, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, одноцентровое, сравнительное, проведенное в параллельных группах [11]. В качестве препарата сравнения была использована

гриппозная инактивированная расщепленная вакцина Флю-М, содержащая тиомерсал.

В исследовании приняло участие 45 добровольцев в возрасте 18–60 лет. Добровольцы были рандомизированы на три группы по 15 человек:

Группа № 1 – для вакцинации добровольцев использовалась вакцина Флю-М, не содержащая консервант.

Группа № 2 – добровольцы были привиты вакциной Флю-М с тиомерсалом.

Группа № 3 (контрольная) – добровольцы получали плацебо.

Критерии включения добровольцев в исследование: возраст на момент вакцинации от 18 до 60 лет; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании; способность выполнять требования протокола; титр антител к вирусам гриппа типа А (H1N1), типа А (H3N2) и типа В в РТГА менее 1:40; для женщин – отрицательный тест на беременность и использование средств контрацепции в течение всего периода проведения исследования.

Критерии не включения в исследование: наличие в анамнезе аллергических реакций на куриный белок или на любую предшествующую вакцинацию гриппозной вакциной; лейкоз и другие онкологические заболевания; гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ-инфекция, синдром Гийена-Барре; данные о получении препаратов иммуноглобулина или крови в течение последних трех месяцев до начала исследования; длительное применение иммуносупрессантов или иммунодефицитное состояние; данные о том, что доброволец состоит на учете в туберкулезном, наркологическом или психоневрологическом диспансере; наличие острых или обострившихся на момент исследования хронических заболеваний инфекционной и не инфекционной природы; злоупотребление алкоголем; употребление наркотиков; беременность и лактация; участие в каком-либо другом клиническом исследовании в течение последних 3-х месяцев.

Отбор добровольцев для участия в исследовании проводился за неделю до вакцинации по критериям включения и не включения, результатам лабораторного и физикального обследования, при условии подписания информированного согласия. Вакцинация добровольцев проводилась на основании рандомизации, проведенной методом конвертов. Вакцина вводилась в дозе 0,5 мл однократно, внутримышечно (дельтовидная мышца). В поствакцинальном периоде за привитыми было организовано активное наблюдение с целью оценки реактогенности препарата.

Реактогенность вакцины оценивали по наличию местных и общих поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности. Активное наблюдение за привитыми проводили в течение первых 20 мин., через 2 часа (в поликлинике), затем через 5 и 8 часов в условиях

стационара (1-е сутки) и в течение последующих 7 дней поствакцинального периода (в поликлинике). На 8-й день после иммунизации добровольцы получали на руки дневник самонаблюдения, в котором с 8-го по 21-й день вносили данные о состоянии здоровья в соответствии с указанными критериями в дневнике самонаблюдения.

Выраженность местных реакции оценивали по величине участка гиперемии, отека в месте введения препарата и болезненности, системных – по степени повышения температуры тела и выраженности симптомов интоксикации (повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, мышечная боль и др.). Слабая степень выраженности реакции – гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм, наличие слабо-выраженных симптомов интоксикации, гипертермия от 37 °С до 37,5 °С; средняя – гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26–50 мм, симптомы интоксикации, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность, гипертермия от 37,6 °С – до 38,5 °С; сильная – инфильтрат более 50 мм в диаметре, симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности, температура более 38,6 °С.

Безопасность вакцины оценивали по показателям общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови и определения содержания в сыворотке крови общего IgE и специфического IgE к овальбумину в динамике (перед вакцинацией, на 3 и 21 сутки после введения вакцины).

Общий анализ мочи включал определение ее удельного веса, кислотности, уровней белка, глюкозы, лейкоцитов и эритроцитов. Общеклинические исследования крови включали определение уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), форменных элементов и лейкоцитарной формулы. Биохимические исследования предусматривали определение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка, мочевины, креатинина и С-реактивного белка. Содержание сывороточного общего IgE и специфического IgE к овальбумину определяли методом иммуноферментного анализа.

Иммуногенность вакцины определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по стандартной методике на базе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» путем определения в сыворотке крови привитых антител к вирусам гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, с расчетом уровней серопротекции, сероконверсии, средней геометрической титров антител и фактора сероконверсии. Уровень серопротекции оценивали по числу добровольцев, у которых титр антител после вакцинации составлял 1:40 и выше. Уровень сероконверсии определяли по числу привитых, у которых исходный титр противогриппозных антител увеличивался после иммунизации в 4 и более раз. Фактор сероконверсии рассчитывали, как кратность увеличе-

ния среднего геометрического титров (СГТ) антител к концу периода наблюдения (21-й день после вакцинации) по сравнению с фоновым уровнем. Оценка иммуногенности препарата осуществлялась в соответствии с международными критериями СРМРЕМЕА, принятыми для взрослого населения: уровень серопротекции не менее чем у 70% привитых; уровень сероконверсии (не менее чем у 40%); фактор сероконверсии (не менее 2,5).

Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica, SPSS. Для создания базы данных была использована программа MS Excel. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в зависимости от распределения изучаемых признаков.

Результаты и обсуждение

Поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 3-х человек (10%): у 2-х добровольцев (13,3%) привитых вакциной гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта и у одного (6,7%), привитого вакциной Флю-М, содержащей консервант – тиомерсал.

Все поствакцинальные реакции возникли на 2-й день после вакцинации и характеризовались местными проявлениями слабой степени выраженности (слабая болезненность при пальпации места введения препарата). Гиперемии и отека в месте введения вакцины не наблюдалось. К вечеру этого же дня болезненность прошла самостоятельно, без назначения медикаментозной терапии.

За весь период поствакцинального наблюдения субъективно (на основании дневников самонаблюдения) с 7 по 21 сутки местных и системных реакций выявлено не было.

Достоверных различий между количеством поствакцинальных реакций среди добровольцев, привитых вакциной гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта и с консервантом (тиомерсал), не выявлено ($p > 0,05$).

Показатели клинического анализа крови у добровольцев всех трех групп наблюдения, как до вакцинации, так и в течение динамического наблюдения (3-й и 21-й день после вакцинации) претерпевали незначительные изменения, оставаясь в пределах нормативных значений. Достоверных различий показателей общего анализа крови добровольцев во всех группах наблюдения в процессе иммунизации не выявлено.

Показатели биохимического анализа крови также не имели статистически значимых различий в группах наблюдения и сравнения. Все показатели колебались в пределах нормативных значений и не имели достоверных различий в динамике наблюдения.

Показатели общего анализа мочи добровольцев, как до вакцинации, так и в течение динамического наблюдения, оставались в пределах нормальных значений за исключением относительной

плотности мочи. Этот показатель во всех трех группах добровольцев, как до вакцинации, так и в поствакцинальном периоде, незначительно превышал нормативный. Отмечалось увеличение содержания в моче слизи, бактерий, эпителия, солей, лейкоцитов и эритроцитов, обусловленное, как выяснилось, не полным туалетом наружных половых органов, нарушением питьевого режима и не соблюдением очередности в сдаче порции мочи. Все вышеперечисленные изменения мочи добровольцев были клинически не значимы. Оценка результатов исследования мочи в динамике наблюдения достоверных различий не выявила ($p > 0,05$).

Показатели общего анализа крови на общий и специфический IgE к овалбумину в динамике иммунизации во всех трех группах наблюдения оставались в пределах нормативных значений, что свидетельствует об отсутствии аллергических свойств у вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М не содержащей и содержащей консервант при иммунизации добровольцев 18–60 лет.

Таким образом, результаты исследования подтвердили высокий профиль безопасности вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М в независимости от содержания в ней тиомерсала при иммунизации добровольцев 18–60 лет.

Оценка иммуногенности вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М показала, что уровень серопротекции к вирусам гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В составил соответственно у добровольцев первой группы – $80 \pm 10,3\%$, $80 \pm 10,30\%$, $73,3 \pm 11,4\%$, у добровольцев второй группы – $86,7 \pm 8,8\%$, 100% , $86,7 \pm 8,8\%$ (табл. 1).

Уровень сероконверсии к вирусам гриппа А (Н1N1), А (Н3N2) и В достигал соответственно у добровольцев первой группы – $80 \pm 10,3\%$, $80 \pm 10,3\%$, $73,3 \pm 11,4\%$, у добровольцев второй группы – $86,7 \pm 8,8\%$, $86,7 \pm 8,8\%$, $66,7 \pm 12,2\%$.

Показатель СГТ антител у добровольцев первой группы значительно вырос к 8-му визиту (21 день после вакцинации) по сравнению со значением до вакцинации: к вирусу гриппа типа А (Н1N1) с $13,9$ (95% ДИ $11,3-16,8$) до $91,9$ (95% ДИ $44,4-190,1$), при ($p < 0,05$), к типу А (Н3N2) с $12,6$ (95% ДИ $10,5-15,2$) до $80,0$ (95% ДИ $34,4-186,1$), при ($p < 0,05$) и типу В с $10,5$ (95% ДИ $9,5-11,6$) до $45,9$ (95% ДИ $26,3-89,5$), при ($p < 0,05$). У добровольцев второй группы так же отмечалось значительное увеличение СГТ к 8-му визиту по сравнению со значением до вакцинации: к вирусу гриппа типа А (Н1N1) с $16,6$ (95% ДИ $14,0-19,8$) до $167,6$ (95% ДИ $70,8-396,8$), при ($p < 0,05$), А (Н3N2) с $13,8$ (95% ДИ $11,3-16,8$) до $211,1$ (95% ДИ $88,8-502,0$), при ($p < 0,05$) и В с $10,5$ (95% ДИ $10,0-10,0$) до $41,9$ (95% ДИ $28,2-62,2$), при ($p < 0,05$).

Фактор сероконверсии к вирусам гриппа А (Н1N1), А (Н3N2) и В составил соответственно у добровольцев первой группы $6,6$; $6,3$; $4,4$, у добровольцев второй группы – $10,1$; $15,3$; $4,2$, что свидетельствует о высокой иммуногенной активности вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М при вакцинации добровольцев 18–60 лет.

Сравнительная оценка показателей иммуногенности среди добровольцев, привитых вакциной гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта и привитых Флю-М с тиомерсалом достоверных различий не выявила ($p > 0,05$). Вакцина характеризовалась, вне зависимости от содержания тиомерсала, высокой иммуногенностью (показатели иммуногенности значительно превысили критерии рекомендованные международными требованиями к инактивированным гриппозным вакцинам Комитета патентованных медицинских продуктов Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (Committee for Proprietary Medicinal Products European Medicines Evaluation Agency).

Таблица 1.

Иммунологическая активность вакцины гриппозной инактивированной расщепленной Флю-М без консерванта (группа № 1), и с консервантом (группа № 2) при иммунизации добровольцах 18-60 лет.

Показатели	Серотипы вирусов гриппа								
	А (Н1N1)			А (Н3N2)			В		
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 1	№ 2	№ 3	№ 1	№ 2	№ 3
Фактор сероконверсии	6,6*	10,1*	1,4	6,3*	15,3*	1,4	4,4*	4,2*	1,2
Уровень серопротекции	$80,0 \pm 10,3\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$40,0 \pm 12,6\%$	$80,0 \pm 10,3\%*$	$100,0\%*$	$20,0 \pm 10,3\%$	$73,3 \pm 11,4\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$
Уровень сероконверсии	$80,0 \pm 10,3\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$	$80,0 \pm 10,3\%*$	$86,7 \pm 8,8\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$	$73,3 \pm 11,4\%*$	$66,7 \pm 12,2\%*$	$6,7 \pm 6,4\%$
СГТ	91,9 [44,4–190,1]	167,6 [70,8–396,8]	19,1 [12,5–29,1]	80,0 [34,4–186,1]	211,1 [88,8–502,0]	15,9 [11,6–21,7]	45,9 [26,3–89,5]	41,9 [28,2–62,2]	11,5 [9,3–14,2]

Примечание: * $p \leq 0,05$.

У добровольцев третьей группы (плацебо) уровень серопротекции $40 \pm 12,6\%$, $20 \pm 10,3\%$, $6,7 \pm 6,4\%$, уровень сероконверсии к вирусам гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В составил соответственно: $6,7 \pm 6,4\%$, $6,7 \pm 6,4\%$, $6,7 \pm 6,4\%$. Показатели СГТ к вирусам гриппа в динамике не изменились и составили к типу А (H1N1) до вакцинации 13,2 (95% ДИ 10,9–16,0) и после введения плацебо 19,1 (95% ДИ 12,5–29,1), при ($p > 0,05$), к типу А (H3N2) – 11,0 (95% ДИ 9,6–12,6) и 15,9 (95% ДИ 11,6–21,7), при ($p > 0,05$) соответственно, к типу В с 10,0 (95% ДИ 10,0–10,0) и 11,5 (95% ДИ 9,3–14,2), при ($p > 0,05$) соответственно. Фактор сероконверсии составил 1,4; 1,4; 1,2.

Увеличение титров антител у 5 добровольцев третьей группы к вирусу гриппа типа А (H1N1), у 4 добровольцев к вирусу гриппа типа А (H3N2) и одного добровольца к вирусу гриппа типа В стало

результатом бустер-эффекта, так как исследование проводилось на фоне эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Таким образом, новая отечественная расщепленная гриппозная вакцина Флю-М производства ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью. По данным показателям вакцина Флю-М не уступает другим расщепленным вакцинам, таким, как Ваксигрип, Флюваксин, Флюарикс и Ультрикс [8, 9, 10, 12, 13]. Показатели безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины Флю-М не содержащей и содержащей консервант были сопоставимы и не имели достоверных различий ($p > 0,05$).

Авторы выражают благодарность д. б. н. И. А. Ленева за помощь в проведении серологических исследований.

Литература

1. Масакова В. Л., Ерофеева М. К. Актуальные вопросы профилактики гриппа и ОРВИ. Фарматека. 2013; 15 (268): 32–35.
2. Мельников О. А., Аверкиева Л. В. Современные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. Лечащий врач. 2011; 8: 11–24.
3. Бектимиров Т. А. Вакцинопрофилактика гриппа. Лечащий врач. 2005; 9: 10–15.
4. Beyer W, Palache A, Osterhaus A. Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines: a review and meta analysis of literature. Clin. Drug. Invest. 1998; 15 (1): 1–12.
5. Vaccines against influenza WHO position paper. November 2012. Wkly. Epidemiol. Rec. 2012; 87 (47): 461–76. PMID: 23210147.
6. Медуницын Н. В. Вакцинология – 2010. Издание 3-е, перераб. и доп.: Москва; 2010.
7. Медуницын Н. В., Миронов А. Н., Мовсесян А. А. Теория и практика вакцинологии. Москва; 2015.
8. Грибокова Н. В., Шмелева Н. П., Сивец Н. В., Дашкевич А. М. Оценка иммуногенной активности противогриппозной вакцины «Флюваксин» в сезон 2010–2011. Медицинские новости. 2011; 8: 31–32.
9. Грибокова Н. В., Шмелева Н. П. Ретроспективная оценка профилактики гриппа вакциной «Флюваксин» в постпандемические сезоны 2010–2013 годов в Республике Беларусь. Медицинские новости. 2014; 10: 50–52.
10. Зверев В. В., Киселев О. И., Коровкин С. А., Миронов А. Н., Мельников С. Я., Михайлова Н. А. и др. Клиническое исследование новой инактивированной гриппозной вакцины «Грифор». ЖМЭИ. 2009; 2: 35–40.
11. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Москва; 2012.
12. Beran J, Prymula R, Chlibek R, Rychly R, Splino M, Douda P. Evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two influenza vaccines (vaxigrip and fluarix) in the season 1996–1997. Cent. Eur. J. Public Health. 1998; 6 (4): 269–273.
13. Bricout H, Chabanon AL, Souverain A, Sadoirge C, Vesikari T, Caroe TD. Passive enhanced safety surveillance for Vaxigrip and Intanza 15 µg in the United Kingdom and Finland during the northern hemisphere influenza season 2015/16. Euro Surveill. 2017; 22 (18): pii=30527.
14. Брик Н. В., Фельдблюм И. В., Михеева И. В. Вакцинопрофилактика. Учебное пособие с симуляционным курсом. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
15. Ярилин А. А. Иммунология. Учебник. Москва. ГЭОТАР-МЕДИА; 2010.
16. Таточенко В. К., Озеретский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика – 2014. Справочник. Москва; 2014.

References

1. Masakova V. L., Erofeeva M. K. Topical issues of the prevention of influenza and acute respiratory viral infection. Farmateka. [Pharmatec]. 2013; 15 (268): 32–35 (in Russian).
2. Melnikov O. A., Averkieva L. V. Modern preparations for treatment of influenza and ARVI. Lechaschii Vrach. [Lechaschii Vrach Journal]. 2011; 8: 11–24 (in Russian).
3. Bektimirov T. A. Vaccine prophylaxis of influenza. Lechaschii Vrach. [Lechaschii Vrach Journal]. 2005; 9: 10–15 (in Russian).
4. Beyer W, Palache A, Osterhaus A. Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines: a review and meta analysis of literature. Clin. Drug. Invest. 1998; 15 (1): 1–12.
5. Vaccines against influenza WHO position paper. November 2012. Wkly. Epidemiol. Rec. 2012; 87 (47): 461–76. PMID: 23210147.
6. Medunitsyn N. V. Vaccinology – 2010. 3rd. edition, pererab. and additional: Moscow; 2010 (in Russian).
7. Medunitsyn N. V., Mironov A. N., Movsesyan A. A. Theory and practice of vaccinology. Moscow; 2015 (in Russian).
8. Gribkova N. V., Shmeleva N. P., Sivets N. V., Dashkevich A. M. Evaluation of the immunogenic activity of influenza vaccine «Fluvaxin» in the 2010–2011 season. Medicinskie novosti. [Medical News]. 2011; 8: 31–32 (in Russian).
9. Gribkova N. V., Shmeleva N. P. Retrospective assessment of flu vaccine prevention «Fluvaxin» in the post-pandemic seasons 2010–2013 in the Republic of Belarus. Medicinskie novosti. [Medical News]. 2014; 10: 50–52 (in Russian).
10. Zverev V. V., Kiselev O. I., Korovkin S. A., Mironov A. N., Melnikov S. Ya., Mikhailova N. A. et al. Clinical study of the new inactivated influenza vaccine «Grifor». Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2009; 2: 35–40 (in Russian).
11. Guidelines for the conduct of clinical trials of medicinal products (immunobiological drugs). Part two. Scientific Center for the Expertise of Medical Use of the Ministry of Healthcare of Russia; 2012 (in Russian).
12. Beran J, Prymula R, Chlibek R, Rychly R, Splino M, Douda P. Evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two influenza vaccines (vaxigrip and fluarix) in the season 1996–1997. Cent. Eur. J. Public Health. 1998; 6 (4): 269–273.
13. Bricout H, Chabanon AL, Souverain A, Sadoirge C, Vesikari T, Caroe TD. Passive enhanced safety surveillance for Vaxigrip and Intanza 15 µg in the United Kingdom and Finland during the northern hemisphere influenza season 2015/16. Euro Surveill. 2017; 22 (18): pii=30527.
14. Briko N. V., Feldblum I. V., Mikheeva I. V. Vaccine prophylaxis. A manual with a simulation course. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian).
15. Yarin A. A. Immunology. Textbook. Moscow. GEOTAR-MEDIA; 2010.
16. Tatochenko V. K., Ozeretsky N. A., Fedorov A. M. Immunoprophylaxis – 2014. Reference book. Moscow; 2014 (in Russian).

Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет

А. В. Сомова¹(annavikguk@mail.ru), В. В. Романенко^{1, 2}, А. А. Голубкова²

¹ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Пневмококковая инфекция одна из причин острых и обострения хронических заболеваний органов дыхания. С целью изучения распространенности внебольничной пневмонии, определения этиологической роли *S. pneumoniae* и оценки эффективности вакцинации детей до 6-летнего возраста в одном из крупных промышленных центров Среднего Урала было проведено неинтервенционное эпидемиологическое исследование серотипового пейзажа выделяемых от пациентов с внебольничной пневмонией пневмококков и их соответствие составу конъюгированных вакцин для профилактики пневмококковой инфекции у детей. Проведен анализ заболеваемости внебольничными пневмониями у детей до 6 лет, привитых против пневмококковой инфекции, с учетом схемы прививок и возраста начала иммунизации. Полученные данные позволили сделать вывод о значимой роли пневмококка в этиологии внебольничных пневмоний среди детей до 17 лет (24,14%). Серотипы пневмококка, идентифицированные из назофарингеального мазка у детей с внебольничной пневмонией свидетельствует о том, что наиболее значимыми в развитии пневмонии на данной территории были серотипы 19F, 14, 9V/A, 15A/F, 6A/B/C, 3, 23F, доля которых составила 79,97%. Серотипы пневмококка, выделенные от пациентов с внебольничной пневмонией соответствовали составу ПКВ13 на 76,36%, а ПКВ10 на 67,27%. Доказана эффективность ПКВ 13, коэффициент эпидемиологической эффективности составил 48,7% в отношении внебольничной пневмонии неустановленной этиологии. Наибольшая эпидемиологическая эффективность (54,8%) имела место у детей, вакцинированных до 1 года.

Ключевые слова: *S. pneumoniae*, внебольничная пневмония, ПКВ13, ПКВ10

Epidemiology of *S. Pneumoniae*-associated Pneumonias and the Analysis of Effectiveness of Vaccination against Pneumococcal Infection in Children under the Age of Six

A. V. Somova¹ (annavikguk@mail.ru), V. V. Romanenko^{1, 2}, A. A. Golubkova²

¹The Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Federal Budgetary Institution of Public Health, Ekaterinburg

² Ural State Medical University, Federal State Budgetary Institution of Higher Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg

Abstract

Pneumococcal infection is one of the main causes of acute respiratory diseases and exacerbation of chronic ones. In order to study the prevalence of community-acquired pneumonia, the etiologic role of *S. pneumoniae* and effectiveness of vaccination among children under the age of 6 in the town of industrial cities, we conducted a non-interventional epidemiologic study of serotypes of circulating pneumococci and their compliance with the declared composition of vaccines recommended for prevention of pneumococcal infection in children. We also studied incidence rates of community-acquired pneumonias among children under the age of five vaccinated against pneumococcal infection, depending on the schedule and beginning of immunization. Our findings indicate a significant role of pneumococcus in the etiology of community-acquired pneumonias among children under the age of 17 (24.14%). The established spectrum of serotypes of pneumococcus from nasopharyngeal swabs in children under the age of 17 with community-acquired pneumonia in the town of this city showed that such serotypes as 19F, 14, 9V/A, 15A/F, 6A/B/C, 3, and 23F contributed the most to the development of pneumonia (79.97%). Pneumococcus serotypes found corresponded to the composition of PCV13 in 76.36% of cases and to that of PCV10 – in 67.27%. Proven the effectiveness of the vaccine, the rate of epidemiologic effectiveness was 48.7% in relation to pneumonia of any etiology. Shown the largest epidemiological effectiveness (54.8%) of vaccination in children vaccinated in an early period (under the age of 1).

Key words: *S. pneumoniae*, community-acquired pneumonia, PCV13, PCV10

Введение

Пневмококковая инфекция одна из главных причин острых и хронических заболеваний органов дыхания [1, 2].

Вызывающий инфекцию возбудитель *Streptococcus pneumoniae* колонизирует носоглотку человека и распространяется воздушно-капельным

путем. Дети раннего возраста являются основным резервуаром этого возбудителя. Уровень колонизации *Streptococcus pneumoniae* носоглотки детей колеблется от 27% в экономически развитых странах до 85% в развивающихся [3].

Пневмококк способен вызвать широкий спектр инвазивных и неинвазивных заболеваний, при этом наиболее значимой для детей и взрослых считаются

внебольничные пневмонии [3–5]. Пневмонии занимают первое место среди причин смертности от инфекционных заболеваний, обуславливая высокий уровень социально-экономических потерь для общества [6–8].

В Свердловской области ежегодно регистрируется до 20 тыс. случаев внебольничных пневмоний. В структуре инфекционных заболеваний (без гриппа и ОРВИ) они составляют до 20% и занимают 4-е место среди причин смертности населения [9].

Общепризнано, что наиболее эффективным инструментом контроля пневмококковой инфекции является вакцинопрофилактика [10]. В настоящее время применяются как полисахаридные, так и конъюгированные вакцины. В РФ зарегистрированы 2 конъюгированные пневмококковые вакцины: 13-валентная для детей старше 2 месячного возраста и взрослых, 10-валентная для возрастной группы от 6 недель до 5 лет и 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина для лиц старше 2-х летнего возраста. Конъюгированные вакцины обладают более высокой иммуногенностью, обеспечивают длительный постпрививочный иммунитет и иммунологическую память.

Пневмококковые вакцины включают полисахариды серотипов, которые по результатам эпидемиологических исследований являются возбудителями большинства *S. pneumoniae*-ассоциированных заболеваний. Спектр серотипов пневмококка актуальных для территории может различаться, поэтому информация о серотиповом пейзаже и его изменениях во времени служат одними из критериев при оценке эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции [10–12].

Цель исследования – изучить роль *S. pneumoniae* в этиологии внебольничных пневмоний, серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* на территории промышленного центра и оценить эпидемиологическую эффективность 13-валентной конъюгированной вакцины в контроле заболеваемости внебольничными пневмониями на этой территории.

Материалы и методы

Исследование было проведено на территории крупного промышленного центра Свердловской области (г. К.) с населением 181 тыс. человек, низким уровнем миграции и относительно постоянным составом жителей.

Изучение особенностей эпидемического процесса внебольничных пневмоний (ВП) было основано на анализе официальных данных форм государственной статистической отчетности № 1, № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», единой базы расширенных экстренных извещенных на каждый случай внебольничной пневмонии, материалов государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в г. К.» за 2006–2016 годы.

Для оценки роли пневмококка в этиологии ВП были использованы данные неинтервенционного эпидемиологического исследования «IDESSO», в

которое были включены дети до 17 лет, госпитализированные в стационары детской больницы с подозрением на внебольничную пневмонию ($n = 216$). При идентификации пациента с подозрением на пневмонию родителям ребенка или его законным представителям предлагали принять участие в исследовании. В случае согласия пациенту присваивался идентификационный номер и оформлялась индивидуальная регистрационная карта, что в последующем предполагало получение образцов стерильной жидкости (кровь) и нестерильного секрета (назофарингеальный мазок), сбор клинических данных, рентгенологическое обследование грудной клетки.

Образцы биологических проб пациентов, включенных в исследование, собирались авторизованными медицинскими работниками и в течение 2-х часов доставлялись в микробиологическую лабораторию с соблюдением правил транспортировки.

Тотальную ДНК выделяли из суспензии транспортной среды ESwab (Cora, Италия) с помощью набора ДНК-Сорб (производство Интерлабсервис, Россия) в соответствии с инструкциями изготовителей. Дальнейшую амплификацию фрагментов генома проводили с использованием готовой смеси для ПЦП ScreenMix-HS (Евроген, Россия). В качестве мишени для амплификации был протеин, участвующий в биосинтезе полисахаридов капсулы (*cpsA*). Для дальнейшего типирования *cps*-генов, кодирующих серотипы *S. pneumoniae*, были использованы 39 пар праймеров, сгруппированных в 10 мультиплексных реакций.

Для исследования влияния вакцинации ПКВ 13 на заболеваемость детей в возрасте до 6 лет внебольничными пневмониями неустановленной этиологии были проанализированы 192 карты профилактических прививок (форма № 063/у) и экстренные извещения, подтверждающие рентгенологически случаи внебольничных пневмоний в 2016 г. ($n = 192$), форма федерального статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» по пневмококковой инфекции за 2016 г.

Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для анализа полученных данных использовали общепринятые статистические приемы с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки (m), и среднего стандартного отклонения (σ). Достоверность различия количественных показателей рассчитывали по t -критерию Стьюдента, качественных – по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С 2006 по 2016 г. заболеваемость внебольничными пневмониями в г. К. регистрировалась на уровне $556,21 \pm 75,82$ на 100 тыс. населения и характеризовалась неравномерным колебани-

Рисунок 1.

Заболеваемость внебольничными пневмониями населения Свердловской области и г. К. в 2006–2016 годах

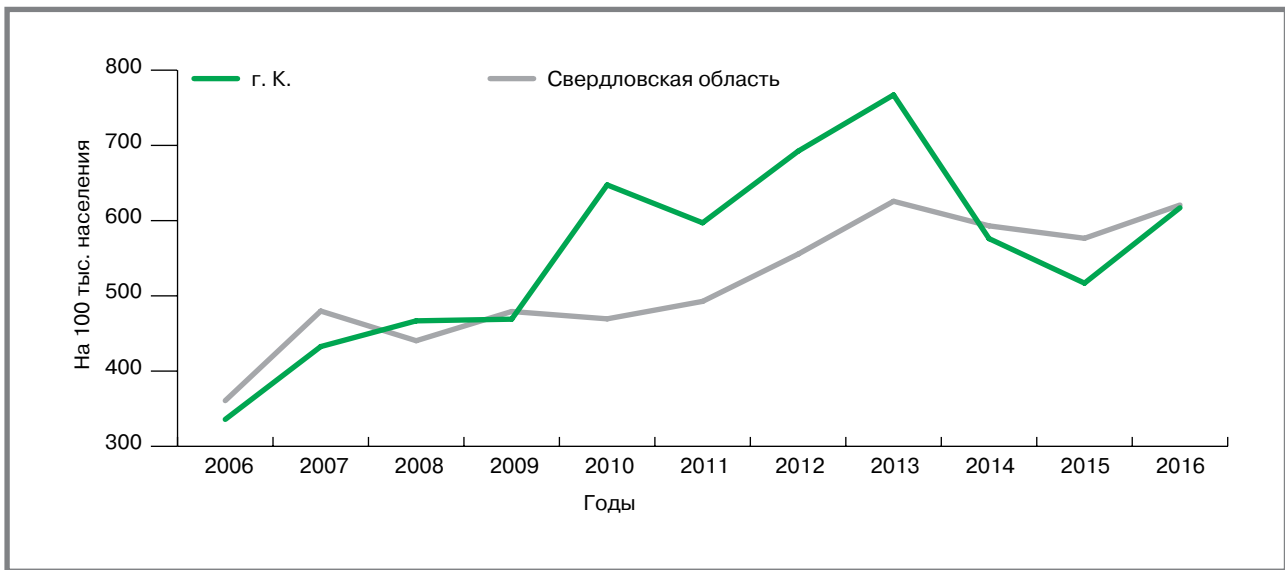
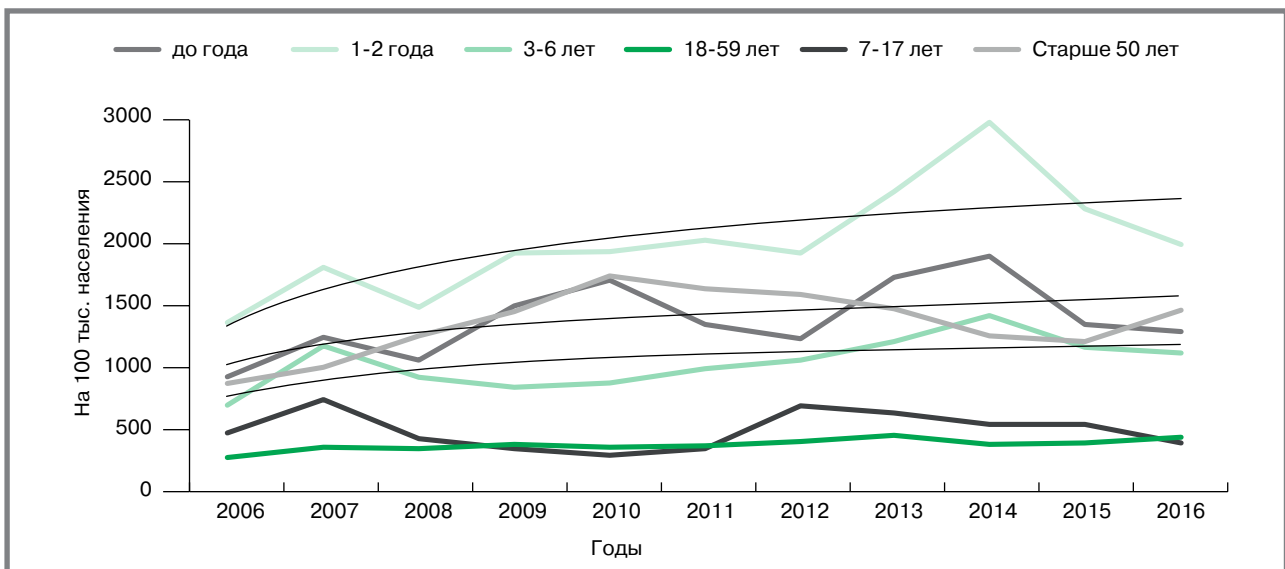


Рисунок 2.

Заболеваемость внебольничными пневмониями различных возрастных групп населения г. К. в 2006–2016 годах



ем показателей заболеваемости от 335,8 до 767,1 на 100 тыс. населения в отдельные годы, проявляла тенденцию к росту, соответствовала среднеобластному показателю ($517,6 \pm 50,2$ на 100 тыс. населения). Наиболее высокий уровень заболеваемости регистрировался в 2010–2013 гг., когда заболеваемость на 21,5% превышала среднееголетний и на 30% среднеобластной показатели заболеваемости. (рис. 1). Среднееголетний уровень (СМУ) заболеваемости ВП в г. К. в 1,5 раза превышал таковой по РФ ($367,9 \pm 17,2$ на 100 тыс. населения).

За изучаемый период наиболее высокий уровень заболеваемости регистрировался в возрастных группах детей до 1 года, 1–2 года, 3–6 лет и среди взрослых старше 50 лет (рис. 2).

Наиболее высокие уровни заболеваемости ВП детей отмечались в 2007 г. и 2014 г. В 2015–2016 гг. наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости внебольничными пневмониями среди

детей. Темпы снижения составили 40,7% среди детей до года, 37,5% – в возрасте 1–2 года и 24,8% – 3–6 лет (см. рис. 2).

Среднееголетние показатели заболеваемости в возрастных группах риска (до 1 года, 1–2 года, 3–6 лет, старше 50 лет) статистически достоверно превышали заболеваемость совокупного населения ($t > 2$; $p = 0,05$) (рис. 3).

С целью определения этиологии внебольничных пневмоний в г. К. была изучена распространенность *S. pneumoniae* среди детей в возрасте до 17 лет с подтвержденным диагнозом «Внебольничная пневмония», в ходе которого были отобраны образцы назофарингеального секрета у 261 пациента.

В возрастной структуре участников с подтвержденной внебольничной пневмонией наибольшую долю составили дети в возрасте до 5 лет (88,89%, 95% ДИ: 84,63–92,43%; $n = 232$) (рис. 4).

Рисунок 3.

Заболеваемость внебольничной пневмонией в различных возрастных группах населения в г. К. в 2006–2016 годах (среднегодовой уровень)

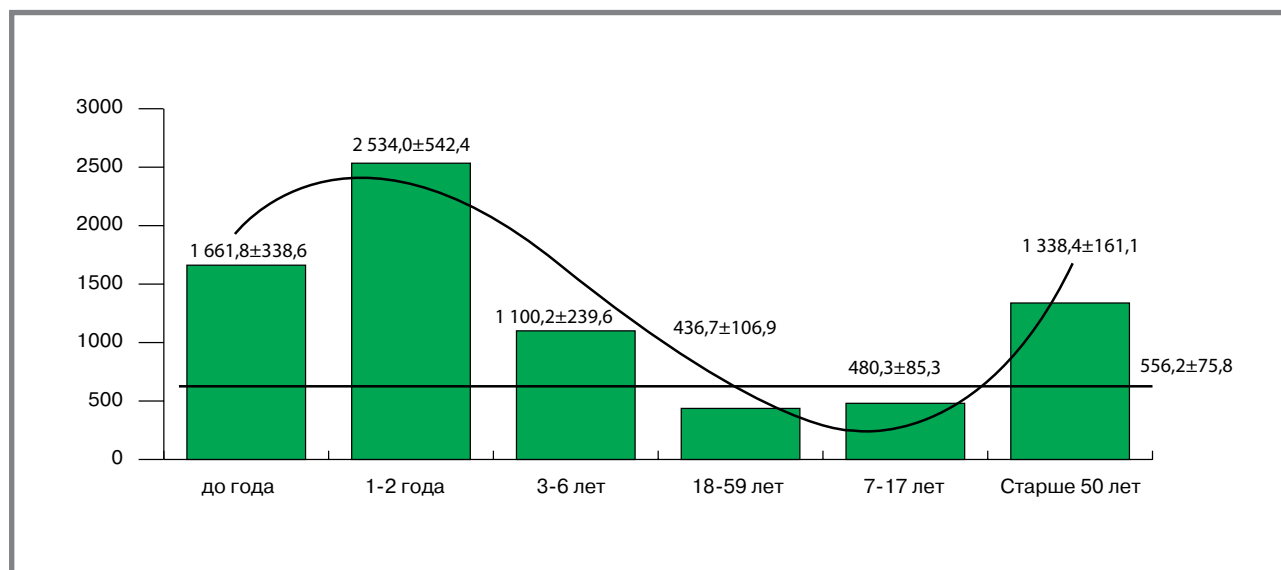


Рисунок 4.

Структура участников исследования распространности серотипов *S. pneumoniae* в г. К. (%)

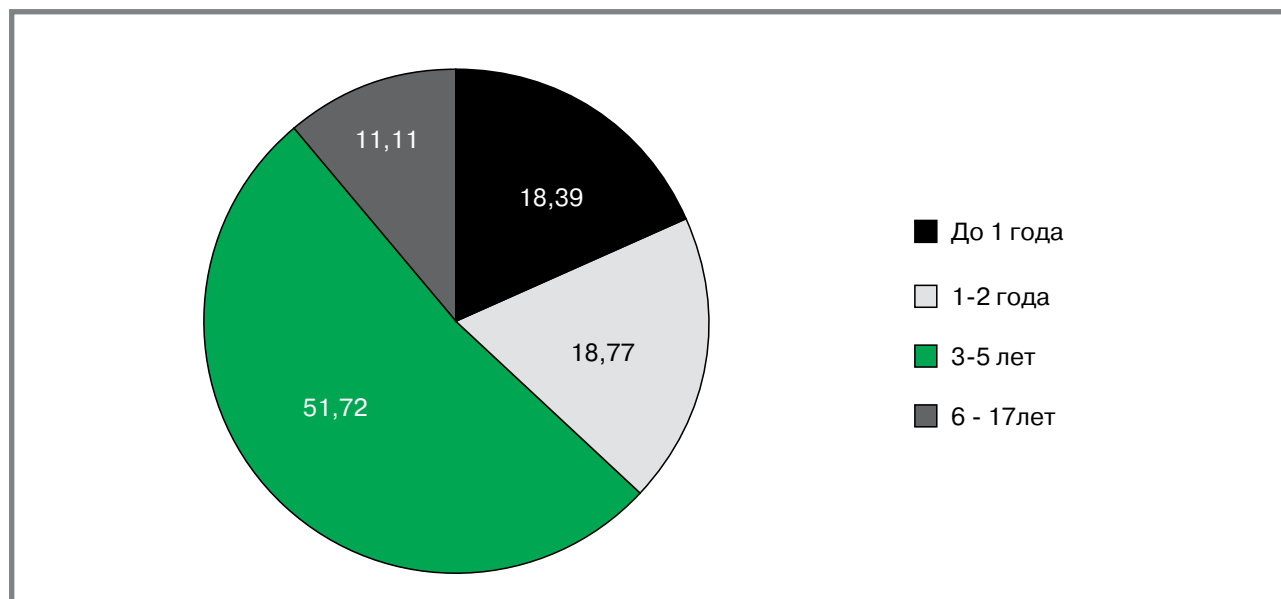


Таблица 1.

Результаты ПЦР образцов на наличие ДНК *S. pneumoniae* (n = 261).

Возраст	<i>S. pneumoniae</i> «+»	<i>S. pneumoniae</i> «-»
	% (95% ДИ)	% (95% ДИ)
до 1 года	29,17 (16,95–44,06%)	70,83 (55,94–83,05%)
1–2 года	28,57 (16,58–43,26%)	71,43 (56,74–83,42%)
3–5 лет	22,96 (16,17–30,98%)	77,04 (69,02–83,83%)
до 5 лет	25,43 (19,96–31,54%)	74,57 (68,46–80,04%)
6–17 лет	13,79 (3,89–31,66%)	86,21 (68,34–96,11%)
до 17 лет	24,14 (19,08–29,80%)	75,86 (70,20–80,92%)

ДНК *S. pneumoniae* была обнаружена в образцах назофарингеального секрета у 63 пациентов с диагнозом «Внебольничная пневмония» (24,14%), в том числе у 29,17% детей в возрасте до 1 года, 28,57% детей 1–2-х лет, 22,96% детей 2–5 лет и у 13,79% в возрасте 6–17 лет (табл. 1).

Серотипы *Streptococcus pneumoniae* были идентифицированы в 87,3% образцов (95% ДИ: 76,50–94,35%; $n = 55$) и принадлежали к 15-ти серогруппам.

В структуре серотипов *S. pneumoniae* преобладали серотип 19F, доля которого составляла 18,18% (95% ДИ: 9,08–30,9%), на долю серотипа 14 приходилось 16,36% (95% ДИ: 7,77–28,8%), серогруппы 9 и 15 – по 10,91% (95% ДИ: 4,11–22,25%). Также выявлялись 3 и 23F серотипы и 6-ая серогруппа – от 7,27–9,09%. Обнаруженные серотипы *S. pneumoniae* соответствовали составу ПКВ13 на 76,36% (95% ДИ: 62,98–86,77%), ПКВ 10 на 67,27% (95% ДИ: 53,29–79,32%) (рис. 5).

Рисунок 5.

Серотипы *S. pneumoniae*, обнаруженные в назофарингеальных мазках детей до 17 лет с диагнозом «Внебольничная пневмония» в г. К.

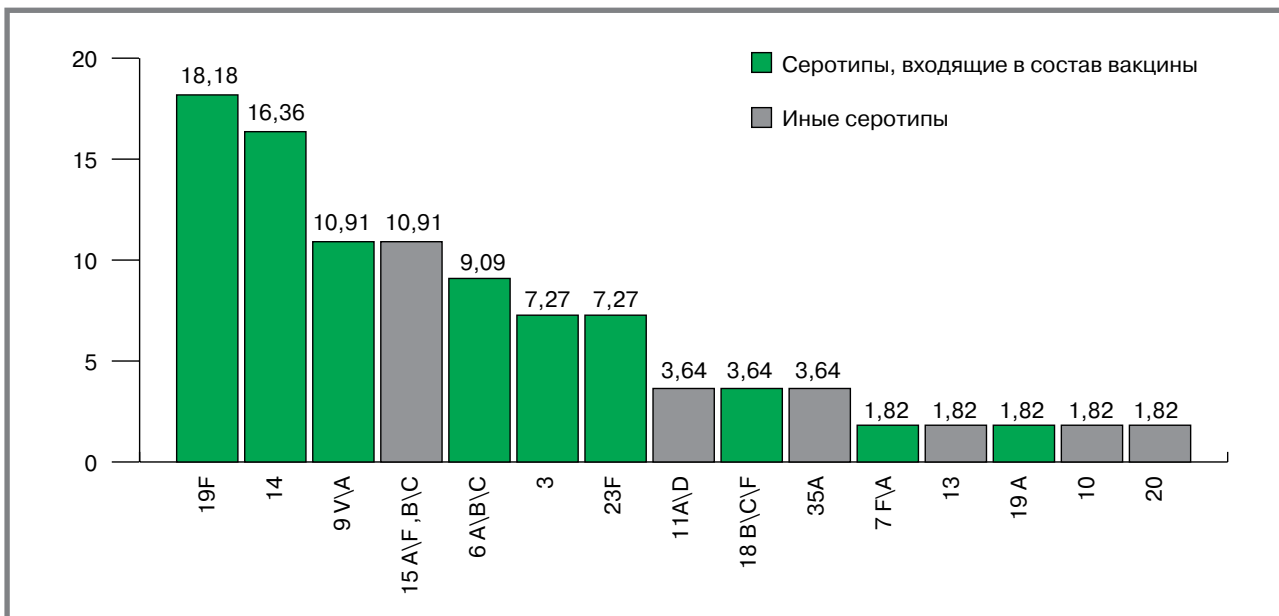
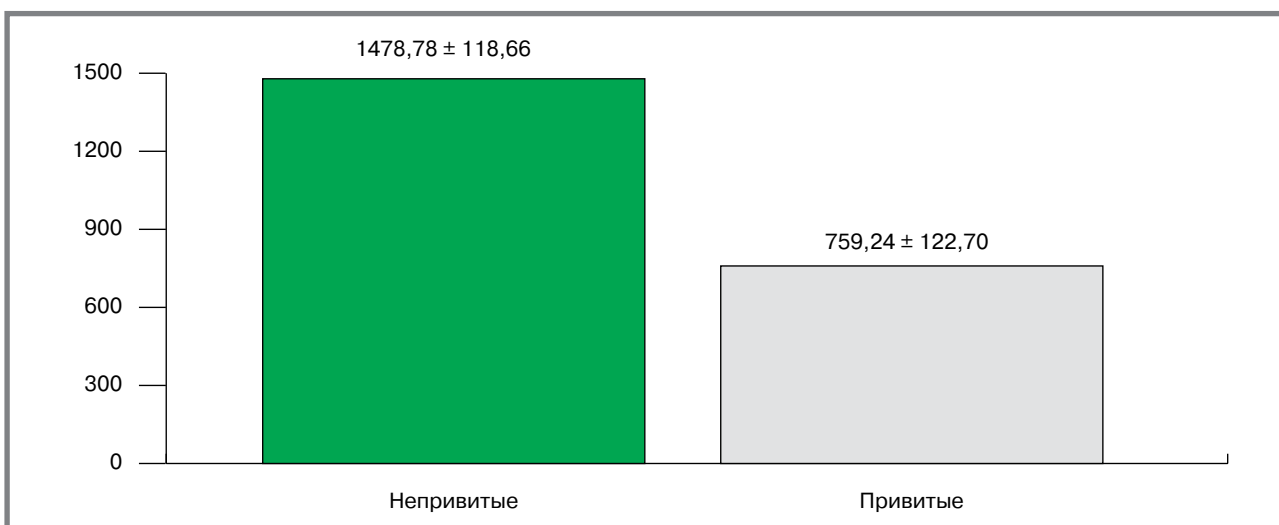


Рисунок 6.

Заболеваемость внебольничной пневмонией привитых и непривитых против пневмококковой инфекции детей за 2016 г. в г. К.



Оценка эпидемиологической эффективности ПКВ13 проведена по результатам сравнительного анализа заболеваемости внебольничными пневмониями вакцинированных и невакцинированных против пневмококковой инфекции детей до 6 лет в 2016 г. Общее количество детей до 6-летнего

возраста в городе на 01.01.2016 г. – 15 352, из них привитых против пневмококковой инфекции – 5005 (32,6%), а непривитых 10347 (67,4%). В течение 2016 г. зарегистрирован 191 случай внебольничной пневмонии. По данным анамнеза заболевших, было установлено, что 153 (80,1%) ребенка

были не привиты против пневмококковой инфекции, и только 38 (19,9% (95% ДИ:14,48–26,27%)) имели одну и более вакцинаций против пневмококковой инфекции. Заболеваемость непривитых (1478,69 на 100 тыс. детей) в 1,95 раза превысила заболеваемость привитых (759,24 на 100 тыс. детей), коэффициент эпидемиологической эффективности составил 48,65% в отношении пневмоний неустановленной этиологии, индекс эффективности – 1,94 (рис. 6).

Среди 38 ранее привитых и заболевших внебольничной пневмонией, доля детей, вакцинированных в декретированном возрасте (до 1 года) составляла 18,42% (95% ДИ:7,74–34,33%; $n = 7$). В этой группе только один ребенок получил полный курс иммунизации, две прививки против пневмококковой инфекции получили 42,86% ($n = 3$), остальные 42,86% ($n = 3$) были привиты однократно. Начали иммунизацию в возрасте 1–2 лет 39,47% детей (95% ДИ: 24,04–56,61%; $n = 15$), из них 73,3% ($n = 11$) были привиты однократно, 26,7% ($n = 4$) получили две прививки. Среди привитых заболевших детей были вакцинированы после 2-х лет 42,11% (95% ДИ:26,31–59,18%; $n = 16$).

В результате оценки эффективности вакцинации в зависимости от возраста начала иммунизации и схемы было установлено, что заболеваемость внебольничной пневмонией среди детей до 1 года составила 3,2 на 1000 привитых, 1–2-х лет – 6,1, старше 2-х лет – 7,8 на 1000 привитых, в то время как заболеваемость внебольничной пневмонией среди непривитых детей была 7,1 на 1000 непривитых до 1 года, 9,2 на 1000 непривитых в возрасте 1–2-х лет, 17,2 на 1000 непривитых в возрасте старше 2-х лет (табл. 2). Заболеваемость непривитых против пневмококковой инфекции во всех возрастных группах превышала ($t > 2$; $p < 0,05$) заболеваемость привитых.

Среди заболевших привитых, наибольший показатель заболеваемости внебольничными

пневмониями регистрировался у детей старше 2-х лет, имевших в анамнезе 1 прививку против пневмококковой инфекции (7,8 на 1000 контингента) и в 2,44 раза превышал показатель заболеваемости среди детей до 1 года с законченным курсом иммунизации (3,2 на 1000 контингента). Наибольшая эпидемиологическая эффективность была получена в группе детей до 1 года с законченным курсом иммунизации (КЭЭ = 54,8%, ИЭ = 2,2).

Эпидемический процесс внебольничных пневмоний на территории г. К. характеризуется тенденцией к росту заболеваемости в многолетней динамике, распространенностью во всех возрастных группах населения и эпидемиологическим неблагополучием среди детей дошкольного возраста и взрослых старше 50 лет. Среднемноголетние показатели заболеваемости в г. К. в возрастных группах риска (до 1 года, 1–2 года, 3–6 лет, старше 50 лет) формируют характерную для внебольничных пневмоний U-образную кривую, описанную ранее в ряде стран мира (США, Германия, Франция, Австралия) [13].

Выделение ДНК *S. pneumoniae* в назофарингеальных мазках у детей до 17 лет с подтвержденным диагнозом «Внебольничная пневмония» в г. К. свидетельствовало о том, что четверть (24,14%) из них поражены пневмококком. При этом наибольшая доля пневмоний пневмококковой этиологии зарегистрирована у детей в возрасте до 1 года, 1–2-х лет – 29,2 и 28,6% соответственно. Наиболее этиологически значимыми среди выделенных серотипов пневмококка у детей с внебольничной пневмонией в г. К. были серотипы 19F, 14, 9V/A, 15A/F, 6A/B/C, 3, 23F, доля которых составляла 79,97%. Обнаруженные серотипы пневмококка соответствовали составу ПКВ13 на 76,36%, ПКВ10 на 67,27%.

Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, так по данным Лобзина Ю. В. и соавт., ведущими серотипами пневмококка в развитие пневмоний у детей до 18 лет в Санкт-Петербурге были 3, 6, 9V/A, 14, 23F, 10A, 19F, 23A,

Таблица 2.

Заболеваемость внебольничными пневмониями детей до 6 лет в г. К. в зависимости от возраста начала и схемы иммунизации ПКВ13

Прививочный анамнез		1 привика	2 привики	Ревакцинация	Не привито
Возраст					
До года	Всего в абс. ч.	634	555	312	2684
	Число заболевших ВП	3	3	1	19
	ИП на 1000 контингента	4,73	5,41	3,21	7,08
1–2 года	Всего в абс. ч.	861	654	*	2172
	Число заболевших ВП	11	4		20
	ИП на 1000 контингента	12,78	6,12		9,21
Старше 2-х лет	Всего в абс. ч.	2046	*		6638
	Число заболевших ВП	16			114
	ИП на 1000 контингента	7,82			17,2

Примечание: *В соответствии с инструкцией по применению ПКВ13 законченная схема иммунизации детей в возрасте 1–2 года состоит из 2-х вакцинаций, а детей в возрасте 2 года и старше – из одной.

15A/F. Соответствие выделенных серотипов составу конъюгированных вакцин составляло 57,1% для ПКВ10 и 71,4% для ПКВ13 [14]. Результаты другого исследования серотипового пейзажа пневмококков у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Москвы, в т. ч. по поводу внебольничной пневмонии, показали, что *S. pneumoniae* определялся в 24% назофарингеальных мазков, и наиболее часто выделялись серотипы 19F, 14, 23F, 3, 6A и 6B. Совпадение спектра серотипов составу конъюгированных вакцин отмечено на 64,2% для ПКВ10 и на 94,5% для ПКВ13 [15].

Таким образом, наиболее значимыми серотипами пневмококка у детей с внебольничными пневмониями, которые были выделены во всех трех исследованиях, проводимых в разных регионах России (г. К. Свердловской области, Санкт-Петербург, Москва) являются 19F, 14, представители серогрупп 6, 3 и 23, но распределение их доли в структуре серотипового пейзажа не одинаково. Соответствие составу конъюгированных вакцин характерных для трех регионов России серотипов *S. pneumoniae* варьировало от 57,1 до 67,3% для ПКВ10 и от 71,4 до 94,5% для ПКВ13.

Эпидемиологическая эффективность вакцины ПКВ13 в отношении пневмоний неустановленной этиологии высока, заболеваемость непривитых против пневмококковой инфекции в 1,9 раза превышала таковую среди привитых, коэффициент эпидемиологической эффективности составил 48,65%, тогда как доля *S. pneumoniae* в этиологической структуре внебольничных пневмоний среди детей достигала только 29,8%. Полученный эффект от вакцинации против пневмококковой инфекции значительно превысил ожидаемый.

Анализ заболеваемости ВП среди привитых детей свидетельствует о том, что своевременная иммунизации против пневмококковой инфекции в декретированном возрасте (до 1 года) с соблюдением схемы вакцинации, установленной Национальным календарем профилактических прививок, наиболее эффективна в отношении развития внебольничных пневмоний неустановленной этиологии (КЭЭ = 54,8, ИЭ = 2,2).

Вышеизложенное свидетельствует о том, что высокая эпидемиологическая эффективность вакцинации позволяет рассматривать иммунизацию против пневмококковой инфекции как одну из основных составляющих в стратегии снижения заболеваемости пневмонией на территории Российской Федерации. Однако реализация Национальной программы иммунизации против пневмококковой инфекции требует постоянного контроля своевременности начала иммунизации, соблюдения схемы вакцинации и полноты охвата прививками детей в декретированные сроки. Важным направлением также является проведение аргументированной разъяснительной работы с медицинскими работниками и с населением о последствиях необоснованных медицинских отводов и отказов от иммунизации.

Выводы

1. Город К. – это территория эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости внебольничными пневмониями, со СМУ равным 556,21 на 100 тыс. населения, соответствующим таковому по Свердловской области, и превышающим СМУ по России в 1,5 раза. Наибольшая заболеваемость регистрируется в группах риска (до года, 1–2 года, 3–6 лет, старше 50 лет) и достигает показателя 2534,0 на 100 тыс. контингента среди детей 1–2 лет.
2. Доля пневмококка в этиологии внебольничных пневмоний детей составила 24,1%, в том числе у детей в возрасте до 1 года – 29,2%, у детей 1–2-х лет – 28,6%, у детей 2–5 лет – 23,0%, у 6–17 летних – 13,8%.
3. Наиболее значимыми в развитии внебольничной пневмонии у детей г. К. серотипами *S. pneumoniae* из 15 серогрупп были 19F, 14, 9V/A, 15A/F, 6A/B/C, 3, 23F, доля которых составила 79,97%. Обнаруженные серотипы соответствовали составу ПКВ13 на 76,36%, ПКВ10 на 67,27%.
4. Доказана эпидемиологическая эффективность ПКВ 13 против внебольничных пневмоний неустановленной этиологии у детей до 6 лет (КЭЭ = 48,6, ИЭ = 1,9), эффект зависел от своевременного начала и соблюдения схемы иммунизации. Наибольшая эпидемиологическая эффективность (54,8%) имела место у детей, вакцинированных до 1 года.

Конфликт интересов:

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Pfizer provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Благодарности: авторы выражают благодарность за обеспечение проведения лабораторных исследований главному врачу, д.м.н., проф. Я.Б. Бейкину и коллективу МАУ «Клинико-диагностический центр» г. Екатеринбург, за помощь в проведении отбора клинического материала коллективу ГБУЗ СО «Детская городская больница №7» г. Каменск-Уральский, за предоставление информационных материалов по заболеваемости в МО г. Каменск-Уральский заместителя начальника Каменск-Уральского отдела Управления Роспотребнадзора по Свердловской области А. Р. Чарипову, а также за помощь в написании статьи региональному медицинскому советнику компании ООО «Пфайзер Инновации» Есюниной Марии.

Литература:

1. Протасова И. Н., Перьянова О. В., Ильенкова Н. А. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей. Пульмонология. 2014; 5: 78–82.
2. Сидоренко С. В., Савинова Т. А. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности. Антибиотики и химиотерапия. 2011; 56 (5–6):11–18.
3. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. Weekly epidemiological record. 2012; 14: 87.
4. Plotkin S. A., Orenstein W., Offit P. A. Vaccines. 6th ed. Edinburgh: Elsevier Inc.; 2013: 3690.
5. WHO/UNICEF. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013: 64. [cited 2016 Oct 9] Доступно на: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/.
6. Коровкина Е. С. Последствия внебольничных пневмоний и возможности их профилактики. Пульмонология. 2015; 1: 101–105.
7. Манаков Л. Г., Полянская Е. В. Социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания. Бюллетень физиологии патологии дыхания. 2011; 42: 70–72.
8. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Пульмонология. 2015; 2: 133–142.
9. Лещенко И. В. Клинико-организационный алгоритм ведения больных с внебольничной пневмонией. Методические рекомендации. Екатеринбург: Эликон-дизайн. 2012: 70.
10. Jourdain S., Smeesters P., Denis O., Dramaix M., Sputael V., Malaviolle X. et al. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. Clin. Microbiol. Infect. 2010; Oct 26. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03410.x.
11. Liua Y., Wanga H., Chen M. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolated from children in China younger than 5 years. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 61: 256–263.
12. Reinert R. R., Paradiso P., Fritzel B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe // Expert Rev. Vaccines. 2010; 9: 229–236.
13. Welte T., Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2009; 30 (2): 127–35.
14. Лобзин Ю. В., Сидоренко С. В., Харит С. М., Беланов С. С., Волкова М. О., Гостев В. В. и др. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. Журнал инфектологии. 2013; 5 (4): 35–41.
15. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Маянский Н. А., Куличенко Т. В. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 6–12.

References

1. Protasova I. N., Peryanova O. V., Ilyenkova N. A. Etiological diagnosis of community-acquired pneumonia in children. Pul'monologiya. [Pulmonology]. 2014; 5: 78–82 (in Russian).
2. Sidorenko S. V., Savinova T. A. Population structure of pneumococci with reduced sensitivity to penicillin and prospects of antipneumococcal vaccination to contain the spread of antibacterial resistance. Antibiotiki i hemoterapiya. [Antibiotics and Chemotherapy]. 2011; 56 (5–6): 11–18 (in Russian).
3. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. Weekly epidemiological record. 2012; 14: 87.
4. Plotkin S. A., Orenstein W., Offit P. A. Vaccines. 6th ed. Edinburgh: Elsevier Inc.; 2013: 3690.
5. WHO/UNICEF. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013: 64. [cited 2016 Oct 9]. Available at: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/.
6. Korovkina E. S. Consequences of community-acquired pneumonia and the possibility of their prevention. Pul'monologiya. [Pulmonology]. 2015; 1: 101–105 (in Russian).
7. Manakov L. G., Polyanskaya E. V. Socio-economic damage from respiratory diseases. Bulletin fiziologii patologii dihania. [Bulletin of the Physiology of Respiratory Pathology]. 2011; 42: 70–72 (in Russian).
8. Chuchalin A. G. Pneumonia: an urgent problem of medicine of the XXI century. Pul'monologiya. [Pulmonology]. 2015; 2: 133–142 (in Russian).
9. Leschenko I. V. Clinical and organizational algorithm for management of patients with community-acquired pneumonia // methodical recommendations -Ekaterinburg: Elikon - design, 2012: 70 (in Russian).
10. Jourdain S., Smeesters P., Denis O., Dramaix M., Sputael V., Malaviolle X. et al. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. Clin. Microbiol. Infect. 2010; Oct 26. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03410.x.
11. Liua Y., Wanga H., Chen M. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of Streptococcus pneumoniae isolated from children in China younger than 5 years. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 61: 256–263.
12. Reinert R. R., Paradiso P., Fritzel B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. Expert. Rev. Vaccines. 2010; 9: 229–236.
13. Welte T., Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2009; 30 (2): 127–35.
14. Lobzin Yu. V., Sidorenko S. V., Harit S. M., Belanov S. S., Volkova M. O., Gostev V. V. et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae that cause leading nosological forms of pneumococcal infections. Zhurnal infektologii. [Journal Infectology]. 2013; 5 (4): 35–41 (in Russian).
15. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Mayanskii N. A., Kulichenko T. V. The role of Streptococcus pneumoniae in the structure of bacterial infections in children hospitalized in hospitals in Moscow in 2011–2012. Peditricheskaya farmakologiya. [Pediatric pharmacology]. 2013; 10 (5): 6–12 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2017 г.

Письмо от 31.01.2018, № 01/1205-2018-32 (извлечения).

В Центральном ФО эндемичны: Ивановская обл. (из 27 административных территорий 3 являются эндемичными); Костромская обл. (вся обл.); Московская обл. (из 53 – 2); Тверская обл. (из 37 – 12); Ярославская обл. (из 23 – 18).

В Северо-Западном ФО эндемичны: Архангельская обл. (из 25 административных территорий 18 являются эндемичными); Вологодская обл. (вся обл.); Калининградская обл. (вся обл.); Республика Карелия (из 18 – 13); Республика Коми (из 20 – 8); Ленинградская обл. (вся обл.); Новгородская обл. (вся обл.); Псковская обл. (вся обл.); Санкт-Петербург (из 18 – 6).

В Южном и Северо-Кавказском федеральных округах эндемичны: Республика Крым (из 25 административных территорий 10 являются эндемичными); г. Севастополь (вся территория).

В Приволжском ФО эндемичны: Кировская обл. (вся обл.); Нижегородская обл. (из 50 административных территорий 31 является эндемичной); Оренбургская обл. (из 47 – 7); Пермский край (весь край); Республика Башкортостан (из 68 – 42); Республика Мари Эл (из 17 – 11); Республика Татарстан (из 45 – 30); Самарская обл. (из 35 – 26);

Удмуртская Республика (вся Республика); Ульяновская обл. (из 24 – 5).

В Уральском ФО эндемичны: Курганская обл. (из 26 административных территорий 19 являются эндемичными); Свердловская обл. (вся обл.); Тюменская обл. (вся обл.); Ханты-Мансийский автономный округ-Югра (из 22 – 19); Челябинская обл. (вся обл.).

В Сибирском ФО эндемичны: Республика Алтай ((вся территория Республики); Алтайский край (из 68 административных территорий 58 эндемичны); Республика Бурятия (из 22 – 18); Иркутская обл. (из 36 – 30 эндемичны); Кемеровская обл. (вся обл.); Красноярский край (из 61 – 57); Новосибирская обл. (из 33 – 23); Омская обл. (из 33 – 16); Томская обл. (вся обл.); Республика Тыва (из 18 – 13); Республика Хакасия (из 13 – 10); Забайкальский край (из 32 – 24).

В Дальневосточном ФО эндемичны: Амурская обл. (из 28 административных территорий 16 эндемичны); Еврейская автономная обл. (вся обл.); Приморский край (весь край); Сахалинская обл. (из 18 – 15); Хабаровский край (из 19 – 16).

Источник: <http://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/>

Результаты микробиологического мониторинга циркуляции грибов рода *Candida* в детском и взрослом многопрофильных стационарах

М. И. Петрухина¹ (petrukhina.mi@mail.ru), А. М. Мартынова² (chernovaam@rambler.ru),
Н. Г. Политова¹, Н. В. Старостина¹, А. Н. Каира¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

² ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

В статье изложены результаты ретроспективного анализа данных за двухлетний период микробиологического мониторинга на кандидоз, полученных из воспалительных локусов пациентов детской и взрослой многопрофильных больниц. Изучена циркуляция грибов рода *Candida* в отделениях этих стационарах. Среди 11 видов грибов рода *Candida* показано преимущественное выделение из различных локусов обследованных больных *C. albicans*, их ранговое место среди всех положительных бактериологических исследований.

Ключевые слова: многопрофильный стационар, воспалительные очаги, бактериологические анализы, локусы, циркуляция грибов рода *Candida*

Circulation of Fungi of the Genus *Candida* in Children's and Adult Multi Purpose Hospitals

M. I. Petrukhina¹ (petrukhina.mi@mail.ru), A. M. Martynova² (chernovaam@rambler.ru), N. G. Politova¹, N. V. Starostina¹, A. N. Cairo¹

¹ State Budgetary Institution of Education, the Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² State Budgetary Institution of Public Health «Morozov Children's City Clinical Hospital», Moscow Healthcare Department

Abstract

The aim of the work is to study the circulation of fungi of the genus *Candida* in children's and adult multi purpose hospitals.

Materials and methods. A total of 61,226 studies of material obtained from patients in the children's hospital were performed. A positive result was registered in 27 060 cases (44.2%). In an adult hospital, 8647 samples were tested, of which 1988 (23.0%) were positive.

Results and discussion. Among the representatives of the fungi of the genus *Candida*, *C. albicans* 752 strains (61.3%) were isolated in the overwhelming number of patients of the children's hospital, *C. papasiosis* – 15.1%, *C. famata* – 11.6%, and *C. glabrata* – 8.0%. Other representatives of the genus were rare enough, in particular: *C. krusei* and *C. guilliermondii* – 1.1%, respectively. The greatest number of fungi of the genus – was allocated from patients in the Department of Resuscitation and Intensive Care – 467 strains (38.1% of all the fungi isolated), 186 strains (15.2%) in the Otorhinolaryngological department, 87 out of 87 (7.1%), in the Departments of Planned Surgery and Urology – 86 (7.0%), Surgical Intensive Care Unit – 72 (5.9%), in The Department of Infectious Diseases with Surgical Pathology – 65 (5.3%). *C. albicans* was sown both in monoculture – 47.4%, and in associations – 52.6%. Other representatives of fungi were also approximately equally found in mono- and in microcultures. In the children's multi purpose hospital, 11 species of *Candida* fungi with a predominance of *C. albicans* circulated. In the adult multi purpose hospital for two years was isolated from the patients 137 cultures of *Candida* fungi.

Conclusions. The probability of isolating fungi from a locus is determined by the profile of the Department, as well as by the primary pathology with which patients entered the hospital. In both children's and adult hospitals, the most common *Candida* fungi have been isolated from the Department of Resuscitation and Intensive Care patients mainly from sputum and urine, less often from blood, separated wounds, abdominal cavity and from cerebrospinal fluid (only in children).

Against the background of a wide circulation of fungi in the hospital, colonization of patients is possible with the subsequent development of the infectious process, mainly in people at risk.

Key words: multi purpose hospital, inflammatory foci, circulation of fungi of the genus *Candida*

Введение

Грибы рода *Candida* являются широко распространенными микроорганизмами. Они с первых минут жизни колонизируют новорожденных и в дальнейшем при определенных условиях могут служить

причиной инфекционных процессов в организме. Инвазивные инфекции, этиологически связанные с грибами, достаточно часто встречаются у пациентов различных стационаров [1–3]. По прогнозам NNIS CDC (The National Nosocomial Infections

Surveillance System of the Centers for Disease Control and Prevention – Национальная система надзора за нозокомиальными инфекциями Центров по контролю и профилактике заболеваний США) в ближайшие десятилетия показатели заболеваемости внутрибольничными микозами будут увеличиваться, в связи с тем, что продолжает расти риск возникновения этих инфекций, увеличивается число факторов передачи возбудителей инфекционного процесса. Инфекции, вызванные патогенными грибами, трудны в диагностике и являются причиной высокой заболеваемости и смертности [3–5].

Подробно описано распространение кандидоза, в отделениях реанимации и интенсивной терапии [6–8]. Диссеминированный кандидоз чаще всего возникает при постановке центрального венозного катетера [5, 9], при длительном пребывании (свыше 22 дней) больного в стационаре и при тяжелых соматических заболеваниях, например на фоне сахарного диабета [3]. Немаловажную роль в развитии внутрибольничной кандидозной инфекции играет нерациональное применение антибактериальной терапии [3].

Если вначале, до 1980 гг., основным видом, вызывающим заболевания у людей, являлась *C. albicans*, то начиная с 1990 г. резко возросла частота обнаружения других видов рода *Candida* [1].

В большинстве случаев естественным резервуаром патогенных штаммов грибов *C. albicans* служит эндогенная флора человека, но нередко возникает экзогенное инфицирование, особенно в условиях стационара при реализации искусственного механизма передачи [10].

Цель работы – изучение циркуляции грибов рода *Candida* в детском и взрослом многопрофильных стационарах.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов исследований материалов, полученных

из воспалительных локусов пациентов детской и взрослой многопрофильных больниц в течение двух лет. В разработку вошли 17 отделений детской и 24 – взрослой больниц. Было выполнено 61 226 исследований материала, полученного от пациентов детской больницы. Положительный результат был зарегистрирован в 27 060 случаев, что составило 44,2%. Во взрослом стационаре было исследовано 8647 проб, из которых положительными были 1988 (23,0%).

Результаты и обсуждение

Анализ данных за двухлетний период микробиологического мониторинга на кандидоз в детской многопрофильной больнице показал, что в 44,2% проб, взятых из разных локусов всех обследованных больных, было выделено более 250 видов микроорганизмов. В общей этиологической структуре наиболее часто встречалась *C. albicans* – 6 ранговое место (5,2%) и *C. parapsilosis* – 15 ранговая строчка (1,3%). Всего за 2 года было выделено 1227 культур грибов рода *Candida*, представленных 11 видами.

Среди представителей грибов рода *Candida* в подавляющем числе случаев выделялись *C. albicans* 752 штамма (61,3%), часто изолировали *C. parapsilosis* – 15,1%, *C. famata* – 11,6%, и *C. glabrata* – 8,0%. Остальные представители рода встречались достаточно редко, в частности: *C. krusei* и *C. guilliermondii* – 1,1% соответственно.

Наибольшее разнообразие видов *Candida* выделено из воспалительных локусов пациентов отделения ОРИТ терапевтического профиля (9 видов) и из материала, взятого от больных в небоксированном инфекционном отделении (8 видов). В тоже время в педиатрических отделениях выделялась только *C. albicans*, можно предположить, что инфицирование детей происходит материнской эндогенной флорой в момент акта родов, при прохождении родовых путей, при контакте с грудью и руками матери.

Рисунок 1.
Частота выделения грибов рода *Candida* в отделениях детского многопрофильного стационара (%)

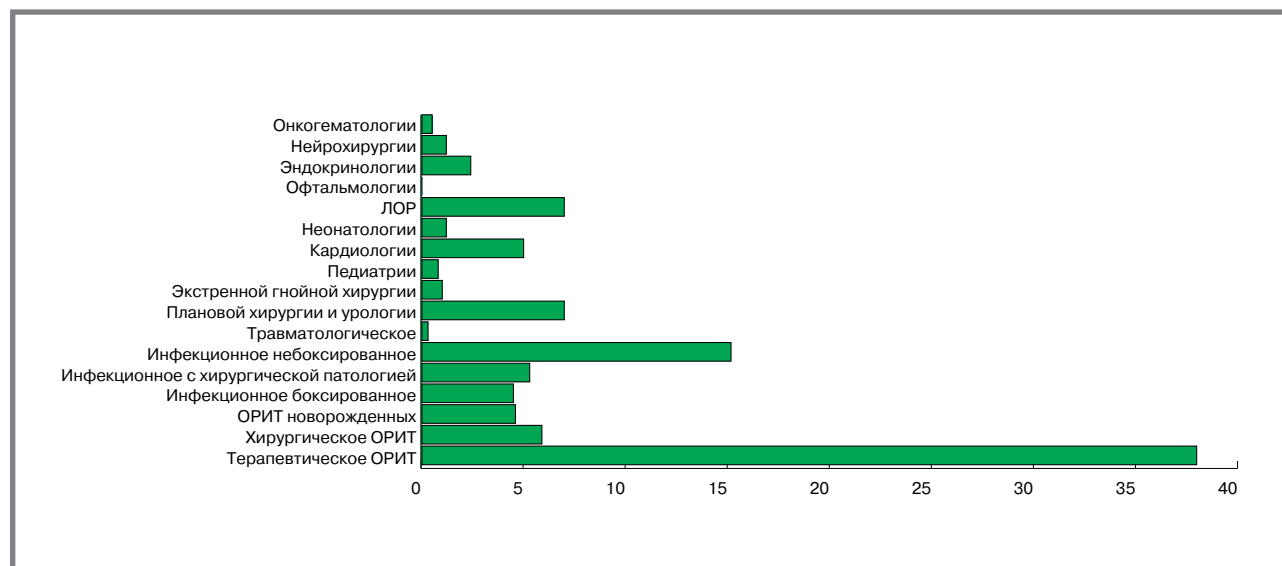


Таблица 1.
Структура грибов рода *Candida*, выделяемых от пациентов ОРИТ различного профиля

Возбудители	ОРИТ						Всего	
	Терапевтическое		Хирургическое		Новорожденных			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>C. albicans</i>	151	32,3	42	58,3	32	57,1	225	37,8
<i>C. papapsilosis</i>	119	25,5	10	13,9	12	21,4	141	23,7
<i>C. famata</i>	88	18,8	14	19,4	9	16,2	111	18,7
<i>C. glabrata</i>	79	16,9	3	4,2			82	13,8
<i>C. tropicalis</i>	1	0,2	3	4,2			4	0,7
<i>C. krusei</i>	9	1,9			3	5,4	12	2,0
<i>C.gullermondii</i>	14	3,0					14	2,4
<i>C. inconspicua</i>	2	0,4					2	0,3
<i>C. zeylanoides</i>	4	0,8					4	0,7
Итого	467	100	72	100	56	100	595	100

Имело место неравномерное распределение грибов рода *Candida* среди пациентов различных отделений многопрофильного детского стационара. Наибольшее количество выделялось от больных в терапевтическом ОРИТ – 467 штаммов (38,1% от всех выделенных грибов), в не боксированном инфекционном отделении – 186 штаммов (15,2%), в ЛОР отделении выделено 87 культур (7,1%), в отделениях плановой хирургии и урологии – по 86 (7,0%), хирургическом ОРИТ – 72 (5,9%), в инфекционном отделении с хирургической патологией – 65 (5,3%). Наименьшее количество грибов рода *Candida* было выявлено в отделении нейрохирургии и неонатологии (по 1,2%), экстренной и гнойной хирургии (1,0%),

педиатрии (0,8%), травматологии (0,3%). Интересным представляется тот факт, что в отделении офтальмологии на протяжении 2 изучаемых нами лет, лет грибов рода *Candida* не обнаруживались (рис. 1).

В этиологической структуре во всех отделениях доминировала *C. albicans* – в 32,3–89,2% случаев. В ряде отделений (травматологическом, экстренной и гнойной хирургии, педиатрии, кардиологии, неонатологии, эндокринологии) она была единственным представителем рода *Candida*.

C. albicans высевалась как в монокультуре – 47,4%, так и в ассоциациях – 52,6%. Другие представители грибов также приблизительно одинаково обнаруживались в моно- и в миксткультурах.

Таблица 2.
Структура грибов рода *Candida*, выделяемых от пациентов инфекционных отделений разного профиля

Возбудители	Инфекционные отделения						Всего	
	Боксированное		С хир. патолог.		Не боксирован.			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	44	80,0	52	80,0	166	89,2	262	85,6
<i>C. papapsilosis</i>	6	10,9	5	7,7	4	2,2	15	4,9
<i>C. famata</i>			8	12,3	5	2,7	13	4,2
<i>C. glabrata</i>	3	5,5			5	2,7	8	2,6
<i>C. tropicalis</i>	1	1,8			2	1,1	3	1,0
<i>C. krusei</i>	1	1,8			1	0,5	2	0,7
<i>C. lusitaniae</i>					2	1,1	2	0,7
<i>C. kefyr</i>					1	0,5	1	0,3
Итого	55	100	65	100	186	100	306	100

Таблица 3.
Структура грибов рода *Candida*, выделенных от пациентов хирургических отделений разного профиля

Возбудители	Отделения хирургического профиля							
	травматологии		плановой хир. и урологии		экстренной и гнойной хир.		Всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>C. albicans</i>	4	100	65	75,6	12	100	81	79,4
<i>C. parapsilosis</i>			11	12,8			11	10,8
<i>C. famata</i>			4	4,7			4	3,9
<i>C. glabrata</i>			6	6,9			6	5,9
Итого	4	100	86	100	12	100	102	100

Таблица 4.
Структура грибов рода *Candida*, выделенных у пациентов педиатрических отделений различного профиля

Возбудители	Педиатрические отделения							
	педиатрии		педиатрии и кардиологии		неонатологии		Всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	10		61		15		86	
Итого	10	100	61	100	15	100	86	100

Таблица 5.
Структура грибов рода *Candida*, выделенных у пациентов ЛОР, офтальмологического и эндокринологического отделений

Возбудители	Отделения							
	ЛОР		офтальмология		эндокринология		Всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс.	%
<i>C. albicans</i>	53	60,9	–	–	30	100	83	70,9
<i>C. parapsilosis</i>	18	20,7	–	–	–	–	18	15,4
<i>C. famata</i>	9	10,3	–	–	–	–	9	7,7
<i>C. glabrata</i>	7	8,0	–	–	–	–	7	6,0
Итого	87	100	–	–	–	–	117	100

Таблица 6.
Структура грибов рода *Candida*, выделенных от пациентов в отделениях нейрохирургии и онкогематологии

Возбудители	Отделения нейрохирургии и онкогематологии				Всего	
	нейрохирургическое		онкогематологи-ческое			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч	%
<i>C.albicans</i>	10	66,6	5	83,3	15	71,4
<i>C. famata</i>	5	33,3			5	23,8
<i>C. tropicalis</i>			1	16,7	1	4,8
Итого	15	100	6	100	21	100

Структура грибов рода *Candida* представлена в таблицах 1 – 6.

Значительную роль в циркуляции грибов рода *Candida* в стационарах и отделениях различного

профиля имеет исследуемый материал, из которого был выделен микроорганизм (табл. 7).

Так, *C. albicans* в 26,5% была изолирована из зева и носа, в 18,2% – из мочи и в 18% – из мокроты.

Наибольшее эпидемиологическое значение имеет обнаружение грибов рода *Candida* в эндотрахеальном аспирате (6,6%), гнойном отделяемом (4,1%), пупочной ранке (3,3%), спинномозговой жидкости (1,2%), а также в крови, в отделяемом сосудистого катетера, из дренажа отделяемого брюшной полости.

Второе ранговое место по встречаемости занимала культура *C. parapsilosis*. Она наиболее часто её изолировали из мочи и фекалий (по 19,2%) и меньше – из зева и носа (по 9,6%) пациентов. Интересным представляется тот факт, что она чаще, чем *C. albicans* обнаруживалась в крови (13,5%), в эндотрахеальном аспирате (15,4%), в мокроте и отделяемом трахеостомы (по 3,8%).

Третье ранговое место заняла *C. famata*, которая часто выделялись из мочи и кала (21,1 и 22,2% соответственно). В отличие от других представителей грибов рода *Candida*, *C. famata* в 22,2% обнаруживалась в посевах крови, она выделен из отделяемого сосудистого катетера, эндотрахеального аспирата (по 4,4%), что несомненно свидетельствует о ее роли как возбудителя ИСМП с артифициальным механизмом передачи возбудителя.

C. glabrata преимущественно находили при исследовании кала (33,9%) и мочи (29,0%) пациентов.

Кроме этого, она содержалась в мокроте (8,1%), в эндотрахеальном аспирате (6,5%) и в пупочной ранке (4,8%).

C. tropicalis доминировала в эндотрахеальном аспирате и мокроте больных.

C. krusei и *C. guillermontii* обнаруживались в верхних дыхательных путях, моче и кале. Остальные представители были выделены в единичных случаях, хотя имел место единичный высев *C. inconspicua* из крови и гнойного отделяемого.

В детском многопрофильном стационаре циркулировали 11 видов грибов рода *Candida* с преобладанием *C. albicans*. Они неравномерно выделялись в материалах, взятых от больных в зависимости от профиля отделения. Грибы были изолированы в основном из мочи, из отделяемого зева и носа, из фекалий и мокроты. Особое значение имело выделение грибов из эндотрахеального аспирата, крови, гнойного отделяемого, пупочной ранки и спинномозговой жидкости, что свидетельствует о роли этих микроорганизмов, как возбудителей воспалительного процесса.

Во взрослой многопрофильной больнице в течение двух лет было выделено от больных 137 культур грибов рода *Candida*.

В этиологической структуре всех микроорганизмов, изолированных от больных, грибы рода

Таблица 7.
Структура грибов рода *Candida*, выделенных из различных локусов

Локус	<i>Candida</i>								Итого	
	<i>albicans</i>	<i>famata</i>	<i>parapsilosis</i>	<i>glabrata</i>	<i>tropicalis</i>	<i>quillerm.</i>	<i>krusei</i>	Др. виды грибов	абс.	%
Отделяемое зева	121/25,1	9/10,0	9/8,7	3/4,8	1/8,3	1/14,3	3/14,3	–	147	18.5
Отделяемое носа	7/1,4	1/1,1	1/0,96	1/1,6	–	–	–	2/14,3	12	1.5
Кал	47/9,7	20/22,2	20/19,2	21/33,9	–	3/42,9	4/19,0	–	115	14.5
Моча	88/18,2	19/21,1	20/19,2	18/29,0	–	–	4/19,0	4/28,6	153	19.3
Мокрота	87/18,0	1/1,1	4/3,8	5/8,1	2/16,7	–	2/9,5	1/7,1	102	12.9
Эндотрахеальный аспират	32/6,6	4/4,4	16/15,4	4/6,5	4/33,3	1/14,3	3/14,3	1/7,1	65	8.2
Гнойное отделяемое	20/4,1	–	1/0,96	2/3,2	2/16,7	1/14,3	1/4,8	2/14,3	29	3.7
Отделяемое уха	20/4,1	6/6,7	10/9,6	4/6,5	2/16,7	–	2/9,5	1/7,1	45	5.7
Кровь	2/0,4	20/22,2	14/13,5	–	–	1/14,3	–	1/7,1	38	4.8
Спинномозговая жидкость	6/1,2	1/1,1	–	–	–	–	–	–	7	0.9
Отделяемое трахеостомы	3/0,6	–	4/3,8	–	–	–	–	–	7	0.9
Отделяемое катетера	1/0,2	4/4,4	1/0,96	1/1,6	–	–	–	–	7	0.9
Пупочная ранка	16/3,3	1/1,1	1/0,96	3/4,8	–	–	–	1/7,1	22	2.8
Половые органы	28/5,8	–	1/0,96	–	–	–	1/4,8	1/7,1	31	3.9
Брюшная полость	1/0,2	–	–	–	1/8,3	–	–	–	2	0.3
Пазухи носа	2/0,4	1/1,1	2/1,9	–	–	–	–	–	5	0.6
Глаза	1/0,2	1/1,1	–	–	–	–	1/4,8	–	3	0.4
Плевральная жидкость		2/2,2	–	–	–	–	–	–	2	0.3
Др. локализация	1/0,2	–	–	–	–	–	–	–	1	0.1
Всего	483	90	104	62	12	7	21	14	793	100
%	60,9	11,3	13,3	7,8	1,5	0,9	2,6	1,8		

Candida составили 20,7%. Они неравномерно распространены по отделениям: в терапевтических отделениях – в 15,5% случаев, в урологических – в 0,9%. В трех отделениях (неврологическом, кардиохирургическом, нейрохирургическом) грибы рода *Candida* не высеивались. Наиболее часто грибы обнаруживались в пробах, взятых от больных из ОПИТ (18,9%), хотя в общей этиологической структуре возбудителей по отделению они составляли 7,2%. По частоте выделения грибов рода *Candida* за ОПИТ следовали терапевтические отделения (40,9%). В остальных отделениях процент находок колебался от 0,7 до 6,6% (рис. 2).

Основным местом находок грибов рода *Candida* была мокрота больных (54,0%), моча (24,8%), причем в количественном отношении свыше 10^6 КОЕ в 1 мл, что свидетельствует о вероятной этиологической роли грибов как возбудителей воспалительных заболеваний. Грибы обнаруживались при посевах крови, отделяемого ран (по 5,1%), цервикального канала женщин (3,6%), брюшной полости (2,2%) и зева (2,9%) (рис. 3).

При обнаружении грибов рода *Candida* в тех или иных локусах имел значение профиль отделения. Так, в ОПИТ наиболее часто грибы высевали из мочи (57,7% от всех выделенных культур грибов), из мокроты (19,2%) и крови (15,4%).

В отделениях терапевтического профиля, включая кардиологическое и неврологическое, грибы высевались в основном из мокроты больных – 64 из 74 культур (86,5%), были находки в моче (6,8%) и зеве (5,4%).

В урологических отделениях 14 (82,4%) из 17 выделенных грибов рода *Candida* обнаруживались в моче, 2 – в диализате (11,8%) и только в один – в мокроте (5,9%).

В хирургических отделениях и травматологии грибы рода *Candida* высевались из ран и отделяемого брюшной полости в 7 из 12 культур (58,3%), из мокроты больных (33,3%) и одна культура – из крови пациента (8,3%).

В гинекологических отделениях 5 из 8 положительных результатов (62,5%) были получены при посеве отделяемого цервикального канала и по одному – из послеоперационной раны, крови и из пунктата яичника.

Рисунок 2.

Структура выделения грибов рода *Candida* в различных отделениях взрослого многопрофильного стационара

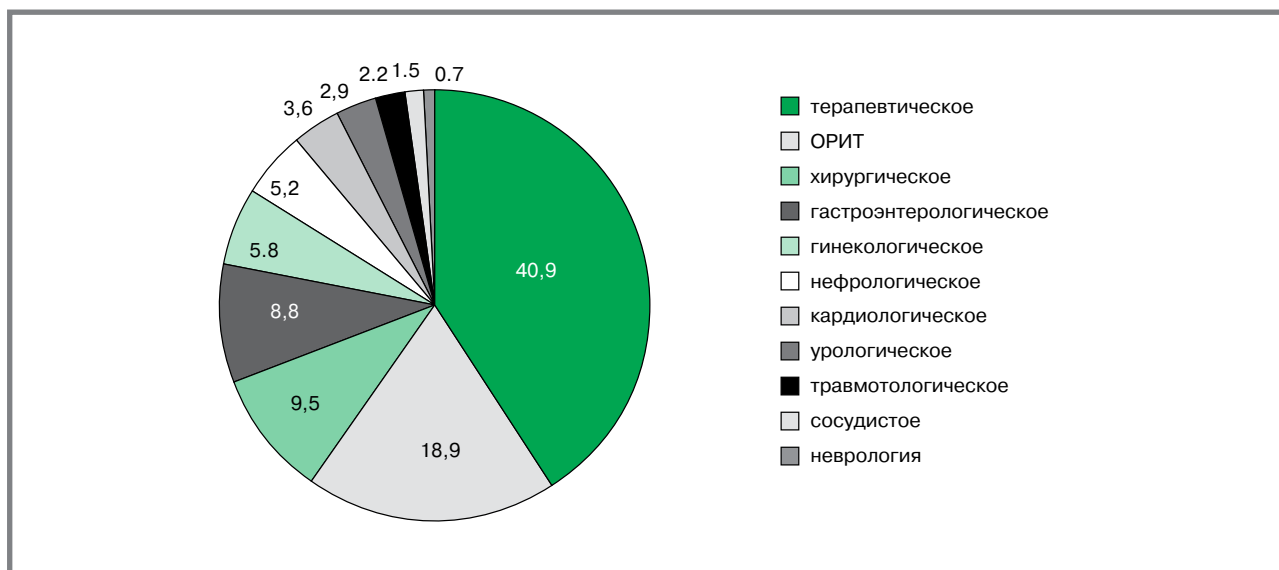
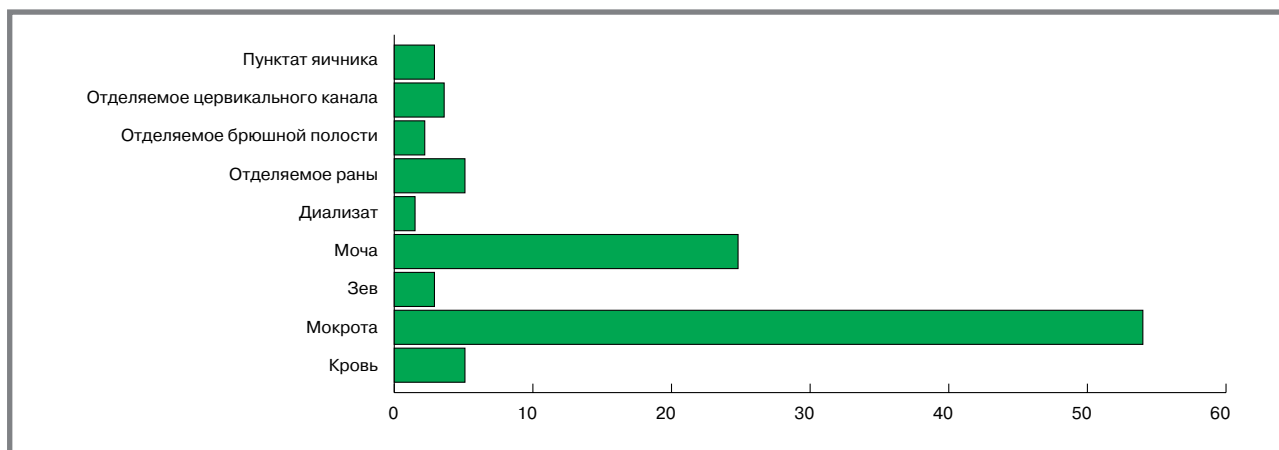


Рисунок 3.

Выделение грибов *Candida* из различных локусов (%)



Выводы

1. Вероятность выделения грибов из того или иного локуса определяется профилем отделения, а также первичной патологией, с которой поступали больные в стационар.
2. Как в детской, так и во взрослой больницах наиболее часто грибы рода *Candida* обнаруживались в ОРИТ в основном в мокроте и моче,

реже – в крови, отделяемом ран, в брюшной полости и в спинномозговой жидкости (только у детей).

3. На фоне широкой циркуляции грибов в стационаре возможна колонизация пациентов с последующим развитием инфекционного процесса, преимущественно, у лиц групп риска.

Литература:

1. Perlroth J., Choif B., Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology*. 2007; 45: 321–346.
2. Беляков Н. А., Щербо А. П., Елинов Н. П., Васильева Н. В., Антонов В. Б., Павлова И. Э и др. Вклад микробиоты в процессы старения больничных зданий и ее потенциальная опасность для здоровья больных. *Проблемы медицинской микологии*. 2005; 4: 3–12.
3. Васкес Х. А. Эпидемиология, лечение и предупреждение инвазивного кандидоза По материалам 43-й межнаучной конференции по антимикробным агентам и химиотерапии (ISAAC) (14–17 сентября 2003 года, г. Чикаго). Доступно на: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz9.htm>
4. Kauffman C. A., Marr K. A., Thorner A. R. Инфекции, вызываемые дрожжеподобными грибами рода Кандида. Обзор литературы по состоянию на январь 2012 г. Доступно на: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz20.htm>.
5. Пестова Л. А. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз у больных в отделениях интенсивной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2004.
6. Любимова А. В., Зуева Л. П., Горобец Л. П. Эпидемиология госпитального кандидоза в отделении реанимации новорожденных. Материалы международной науч.-практ. конф. Современная перинатология и перинатологические аспекты патологии детского возраста. Санкт-Петербург; 1996: 8–10
7. Багдатов В. Е., Бузова С. А., Смирнов А. В. Кандидозная инфекция в отделении интенсивной терапии. *Успехи медицинской микологии*. 2003; 2 (2): 209–210.
8. Белобородова Н. В., Вострикова Т. Ю. Мониторинг грибковых инфекций в ОРИТ. Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (1): 22–30.
9. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Гельфанд Е. Б., Лысенко Г. В. Нозокомиальная грибковая инфекция в хирургии и интенсивной терапии: состояние проблемы. *Consilium medicum*. 2001; 11.
10. Елинов Н. П. *Candida species* и кандидемии. Состояние проблемы. *Проблемы медицинской микологии*. 2001; 1: 4–15.

References

1. Perlroth J., Choif B., Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology*. 2007; 45: 321–346.
2. Belyakov N. A., Shcherbo A. P., Elinov N. P., Vasilieva N. V., Antonov V. B., Pavlova I. E., et al. The contribution of microbiota to the aging processes of hospital buildings and its potential danger for the health of patients. *Problemi medicinskoj mikologii*. [Problems of medical mycology]. 2005; 4: 3–12 (in Russian).
3. Vaskes H. A. Epidemiology, treatment and prevention of invasive candidiasis Based on the materials of the 43rd Inter-scientific Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ISAAC) (September 14–17, 2003, Chicago). Available at: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz9.htm> (in Russian).
4. Kauffman C. A., Marr K. A., Thorner A. R. Infections caused by yeast-like fungi of the genus *Candida*. Review of the literature as of January 2012 (UpToDate) Available at: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz20.htm>.
5. Pestova L. A. Candidemia and acute disseminated candidiasis in patients in intensive care units. Abstract. Doctorate of med. sci. diss; Saint-Petersburg, 2004 (in Russian).
6. Lyubimova A. B., Zueva L. P., Gorobets L. P. Epidemiology of hospital candidiasis in the department of resuscitation of newborns. Materials of international scientific-practical. conf. Modern perinatology and perinatalogical aspects of the pathology of childhood. St. Petersburg; 1996: 8–10 (in Russian).
7. Bagdatiev V. E., Burova S. A., Smirnov A. V. Candidiasis infection in the intensive care unit. *Uspehi medicinskoj mikologii*. [Success of medical mycology]. 2003; 2 (2): 209–210 (in Russian).
8. Beloborodova N. V., Vostrikova T. Yu. Monitoring fungal infections in the ICU. *Klinicheskaya mikrobiologicheskaya antimikrobnaya himioterapiya*. [Clinical microbiological antimicrobial chemotherapy]. 2009; 11 (1): 22–30 (in Russian).
9. Gelfand B. R., Gologorsky V. A., Gelfand E. B., Lysenko G. V. Nosocomial fungal infection in surgery and intensive care: the state of the problem. *Consilium medicum*. 2001; 11 (in Russian).
10. Elinov N. P. *Candida species* and candidemia. State of the problem. *Problemi medicinskoj mikologii*. [Problems of medical mycology]. 2001; 1: 4–15 (in Russian).

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Роль дополнительного применения иммуномодуляторов в терапии тяжёлого гриппа.

Выраженный воспалительный иммунный ответ с гиперцитокинемией встречается у пациентов, госпитализированных с тяжелым гриппом, вызванным такими вирусами гриппа как A(H5N1), A(H7N9) и A(H1N1) pdm09.

Роль иммуномодуляторов при лечении такого рода состояния неясна, так как мало публикаций с данными, полученными в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Существует несколько исследований, продемонстрировавших пользу пассивной иммунотерапии (например, использование сыворотки реконвалесцентом или гипериммунного глобулина) в качестве адъювантной терапии при тяжёлом течении гриппа. Авторы одного исследования показали эффективность тройной комбинированной терапии озельтамивиром, кларитромицином и напроксеном при лечении пациентов с тяжёлым гриппом. Необходимо дальнейшее изучение, которое бы подтвердило пользу от использования данной комбинации.

Также нужны исследования, подтверждающие целесообразность использования иммунодепрессанта сиролимуса без сопутствующего применения глюкокортикоидов.

Другими препаратами с потенциальным иммуномодулирующим действием являются неиммунный внутривенный иммуноглобулин, N-ацетилцистеин, статины, макролиды, памидронат медак (ингибитор резорбции костной ткани),

нитазоксанид (антипаразитарный препарат широкого спектра действия), хлорохин, анти-C5a антитела (белки, связывающие комплемент), интерфероны, мезенхимальные стволовые клетки человека, микофеноловая кислота (иммунодепрессант, используемый у пациентов после трансплантации почки), агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, нестероидные противовоспалительные средства, месалазин, лекарственные средства растительного происхождения, плазмаферез и гемоперфузия. Перечисленные средства «терапии спасения» при тяжёлом течении гриппа приведены по данным преclinical или обзорных клинических исследований и заслуживают углубленного изучения, предпочтительно в рамках рандомизированных контролируемых исследований.

Системные кортикостероиды, вводимые в высокой дозе, могут увеличить риск смертности, усугубив заболевание у пациентов с тяжелым гриппом и не должны использоваться. В тоже время это не исключает клиническую эффективность системных кортикостероидов, назначаемых в низкой дозе, но и в этом случае требуется дальнейшее изучение.

Источник: Lee N., P. K. Chan, Beigel J. H. The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral Research*. 2018; 150: 202–216.

Анализ смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией на примере региона с высокой распространенностью инфекции

В. Я. Розенберг¹ (rovlad@inbox.ru), Ю. К. Плотникова², Е. Е. Воронин¹

¹ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница», Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Иркутск

Резюме

Смертность от СПИДа является ключевым индикатором эффективности противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции. На примере Иркутской области как региона с высокой поражённостью ВИЧ проведен анализ основных показателей и причин смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией. Показана ключевая роль патологии дыхательной системы (туберкулез, пневмония) в структуре смертности, а также четкое положительное влияние антиретровирусной терапии на развитие СПИДа и выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, смертность, туберкулез, пневмония

Analysis Mortality in Patients with HIV-infection on Example of a Region with a High Prevalence of Infection

V. Ya. Rosenberg¹ (rovlad@inbox.ru), Yu. K. Plotnikova², E. E. Voronin¹

Federal Governmental Institution «Republican Clinical Infectious Diseases Hospital», Saint Petersburg

State Budgetary Institution of Public Health «Irkutsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases», Irkutsk

Abstract

Relevance The HIV epidemic, registered worldwide since the early 1980s, is currently continuing its development in most countries, and, according to the Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS, 2016), covers more than 36 million people (including 1.8 million children) AIDS mortality is a key indicator of the effectiveness of the response to the HIV epidemic. On the example of the Irkutsk region as a region with high lesion, an analysis of the main indicators and causes of death of patients with HIV infection was carried out.

Goal – analysis of the mortality of HIV / AIDS patients by the example of a region with a high degree of defeat in order to determine the key criteria for evaluating activities to reduce the mortality from HIV/AIDS.

Materials and methods An analysis was made of the causes of mortality of patients with HIV infection in the Irkutsk region in 2014–2016, using comparative data of modern domestic and foreign literature (including total mortality), as well as accounting and reporting documentation of the Irkutsk Regional Center for prevention and control of AIDS and infectious diseases.

Results 1. There is an increase in the death rate of HIV-infected people, including those caused by HIV. 2. The increase in mortality practically does not lead to an increase in mortality due to a parallel increase in the number of people living with HIV. 3. The main causes of death from HIV infection (AIDS) are pathologies with primary respiratory system damage: tuberculosis and pneumonia, which requires special attention in developing approaches to diagnosis, recording, treatment and prevention of these diseases, as well as assessing the impact of vaccination of patients with HIV infection against pneumococcus on mortality from pneumonia.

4. The increase in ART coverage of all patient populations contributes to the stabilization of mortality from HIV/AIDS.

Conclusions: the most important for assessing the impact of ongoing efforts of the health system to reduce mortality among HIV-infected patients is the correct registration and diagnosis (including posthumous) of AIDS-indicative diseases, certainly associated with the progression of HIV infection.

Key words: HIV infection, AIDS, mortality, tuberculosis, pneumonia

The key role of the pathology of the respiratory system (tuberculosis, pneumonia) in the structure of mortality is shown, as well as the clear positive effect of antiretroviral therapy on the development of AIDS and the survival of patients with HIV infection.

Введение

Эпидемия ВИЧ-инфекции, регистрируемая в мире с начала 1980-х годов, в настоящее время продолжает свое развитие в большинстве стран, и, по данным Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS, 2016 г.), охватывает

более 36 млн человек (в том числе 1,8 млн детей). Показатель поражённости ВИЧ взрослого населения в мире превысил 0,8%. Из 78 млн болевших ВИЧ-инфекцией за все годы около 35 млн (45%) уже умерли от ее прогрессирования [1]. В связи с этим проблема заболеваемости

и смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией не утратила своей актуальности.

В России в 2016 г. по сравнению с 2015 г. смертность сократилась на 1,2%: в наибольшей степени – от болезней органов дыхания (–7,9%) и внешних причин (–6,5%), в меньшей – от болезней органов пищеварения (–3,4%), от болезней системы кровообращения (–2,6%), от новообразований (–0,6%).

В то же время увеличилось число умерших от некоторых инфекционных и паразитарных болезней (на 1,2%) и прочих причин (на 7,0%), включая не установленные [2].

В структуре смертности населения России от всех причин доля ВИЧ-инфекции увеличивается: в 2005 г. она составляла 0,07% в 2014 г. – 0,66%, в 2015 г. – 0,81%. Кроме того, растет смертность от инфекционных и паразитарных болезней за счет ВИЧ-инфекции: в 2005 г. ее доля составила 3,9%, в 2014 г. – 39,1%, в 2015 г. – 45,2%.

По состоянию на 31 декабря 2016 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции (по данным персонифицированного учета) достигло 1 114 815 человек. Из них, по данным формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ», умерло по разным причинам 243 863 ВИЧ-инфицированных [4].

ВИЧ-инфекция в молодом трудоспособном возрасте (18–44 года) выходит на одно первых мест в структуре смертности населения России. От ВИЧ-инфекции (данные 2015 г.) в возрасте 18–44 года умирают больше (6,9%), чем от заболеваний органов дыхания (4,0%) и нервной системы (1,9%), ишемической болезни сердца (5,4%), cerebrovascularных болезней (2,9%), туберкулеза (3,1%) [5].

В США ВИЧ-инфекция с 1997 г. не входит в 15 основных причин смерти, однако ее вклад более очевиден в возрастных группах 25–34 лет (8 место), 35–44 года (9 место), 45–54 года (11 место). В динамике наблюдения смертность снижается с 1999 г. со скоростью –6,3% в год, что очевидно связано с успехами охвата и эффективности АРТ [6].

В 2015 г. в России показатель смертности от ВИЧ-инфекции (10,6 на 100 тыс. человек) впервые превысил показатель смертности от туберкулеза (9,2 на 100 тыс. человек) [5].

В 2000 г. смертность от болезней, связанных с ВИЧ, у мужчин была в 5,8 раза выше, чем женщин (0,256 против 0,044 на 100 тыс. человек). В последующие годы различия в смертности от ВИЧ-инфекции по полу сокращались, но до 2012 г. превышение смертности мужчин было, как минимум, втрое [2]. В настоящее время преобладание мужчин сохраняется, но доля женщин быстро растет.

В публикациях, отчетных формах и аналитических обзорах основное значение при анализе смертности от ВИЧ-инфекции придается СПИД-индикаторным заболеваниям, как наиболее

четко отражающим причинную связь смерти с ВИЧ-инфекцией [1, 7–11].

В общей структуре смертности от СПИДа на первом месте стоят причины, связанные с преимущественным поражением дыхательной системы. Практически все оппортунистические инфекции, связанные с активностью бактерий, грибов, вирусов и простейших, имеют точки приложения и манифестацию в легких [1, 6–8, 12–19]. В этом отношении дифференциальная (в том числе посмертная) диагностика поражений легких с учетом их этиологии имеет первостепенное значение для определения правильной тактики лечения пациента с ВИЧ-инфекцией и предотвращения его смерти.

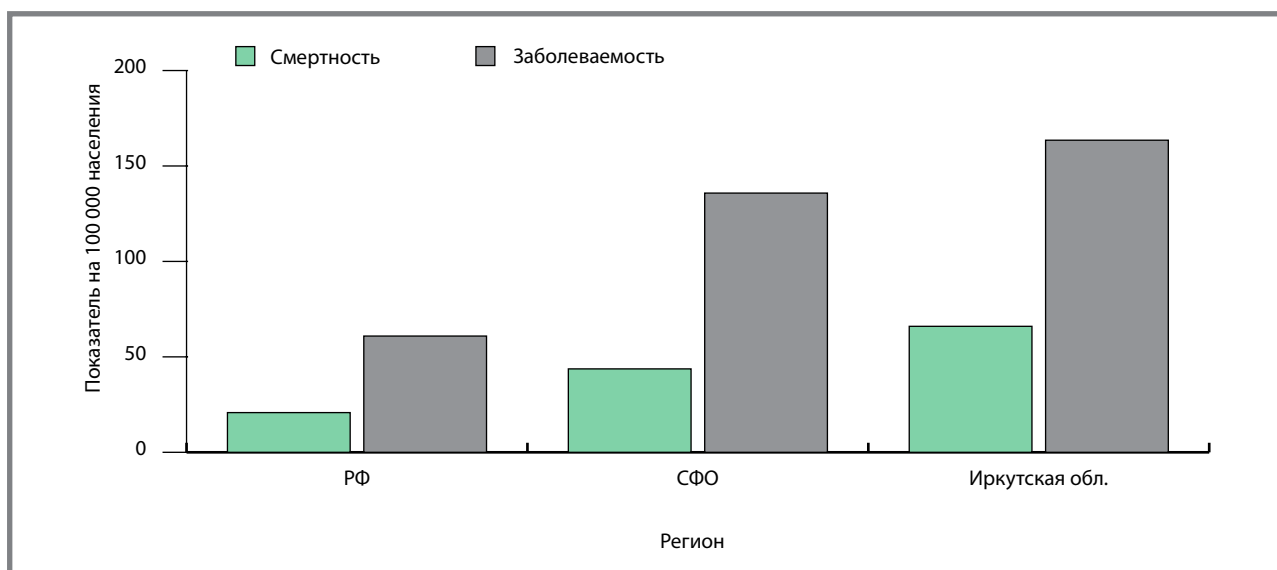
Значительные усилия по расширению доступа к антиретровирусной терапии (АРТ) и медицинской помощи в мире позволили снизить число умерших от СПИДа с 2005 г. практически вдвое (2005 г. – 2 млн случаев, 2015 г. – 1,1 млн случаев). Указанная закономерность освещена в многочисленных публикациях [7–9, 12, 15–17]. При этом существуют определенные особенности структуры смертности от СПИДа в разных регионах мира. Преобладание африканских регионов среди наиболее пораженных территорий ставит на первое место туберкулез [6]. Такая же тенденция отмечается в регионе Восточной Европы и Центральной Азии, к которому относится и Россия. По данным ВОЗ, до 13% всех случаев туберкулеза в мире (около 1,1 млн. случаев) сочетаются с ВИЧ-инфекцией [15]. Наличие ВИЧ-инфекции значительно повышает риск развития туберкулеза за счет прогрессивного угнетения иммунных механизмов противодействия бактериальной, в том числе туберкулезной инфекции. Однако в некоторых регионах мира, особенно индустриально развитых странах Америки и Западной Европы, структура смертности от СПИДа выглядит несколько по-другому. На первом месте стоит пневмония рецидивирующая или пневмоцистная, тогда как туберкулез занимает лишь 3 место после онкопатологии лимфоидной системы (неходжкинской лимфомы) [9, 18, 20].

Очень важным с точки зрения прогнозирования развития эпидемии представляется анализ причин смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией в регионе РФ с высокой пораженностью населения ВИЧ. К такого рода территории относится Иркутская область, которую характеризуют большое число лиц с ВИЧ, стабильно высокий уровень обследования населения на ВИЧ, рост выявляемости и заболеваемости ВИЧ-инфекцией (рис. 1).

Пристальное внимание государства и общества к росту продолжительности жизни в России, а также определенные успехи по снижению смертности в различных возрастных группах населения [2, 4, 21] требуют более углубленного анализа структуры смертности в каждой отрасли здравоохранения и мер по поиску скрытых резервов для повышения качества медицинской помощи.

Рисунок 1.

Смертность и заболеваемость пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, Сибирском Федеральном округе и Иркутской области в 2016 году, по данным Роспотребнадзора



Цель нашей работы – анализ смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией/СПИДом на примере региона с высокой пораженностью для определения ключевых критериев оценки мероприятий по снижению смертности от ВИЧ/СПИДа.

Материалы и методы

Был проведен анализ причин смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области в 2014–2016 гг., с использованием сравнительных данных современной отечественной и зарубежной литературы (в том числе по общей смертности), а также учетно-отчетной документации ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Вычислялись показатели смертности (с расчетом на 100 тыс. населения) и летальности (с вычислением процентной доли от определенного контингента пациентов).

Проводился расчет обобщающих показателей (абсолютных и относительных величин).

Результаты и обсуждение

Иркутская область занимает одно из лидирующих мест в России по смертности от некоторых инфекционных и паразитарных болезней (69, что в 3 раза превышает российский показатель – 22,3 на 100 тыс. населения в 2016 г.) [2]. Важным для анализа смертности является высокая степень достоверности определения причин смерти (проведение аутопсии не менее чем в 75% случаев ежегодно), что достижимо при хорошем уровне взаимодействия Центра по борьбе со СПИДом со службами патолого-анатомической и судебно-медицинской экспертизы.

Смертность лиц с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области с 2014 по 2016 г. выросла на 25% (с 52,6 до 66 на 100 тыс. контингента), однако параллельный рост числа пациентов с ВИЧ-инфекцией

оставил летальность практически стабильной, темп прироста только 6% – с 4,5 (2014 г.) до 4,8% (2016 г.) [22].

Отмечается рост регистрации случаев смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией (в 2014 г. – 1276 чел., в 2015 г. – 1366 чел., в 2016 г. – 1592 чел.). При этом доля умерших в текущем году продолжает снижаться – с 70% в 2014 до 54% в 2016 году (остальные – дата смерти в предыдущие годы), что объясняется продолжающейся активной работой по уточнению данных находящихся на Д-учете и информации о «потерянных» пациентах. Доля умерших с прижизненно установленным диагнозом и стадией ВИЧ-инфекции стабильна – 70–72% ежегодно. Доля умерших с проведенной аутопсией – 79% (РФ – 78%).

Анализ ситуации по причинам смертности ВИЧ-положительных лиц в Иркутской области

Отмечен рост смертности от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией (с 44 до 56% за рассматриваемый период), однако эти данные требуют детального анализа, поскольку доля умерших от состояний, связанных со СПИДом, не растет, оставаясь на уровне 32%.

Наиболее частыми причинами смерти стали туберкулез и пневмония. Доля умерших от прогрессирования туберкулеза (ТБ) возросла за 3 года с 33,5 до 39% от всех умерших и в 2016 г. 97% случаев туберкулеза были связаны с ВИЧ-инфекцией (код МКБ-10 В20.0, В20.7). При этом СПИД-индикаторный туберкулез сократился с 73 до 63% от всего ВИЧ-ассоциированного ТБ за рассматриваемый период. Значительно возрос охват АРТ, особенно пациентов, умерших с диагнозом СПИД (с 33 до 45%), что связано с активным выявлением и необходимостью приоритетного взятия на лечение поздно выявленных пациентов, однако в целом большинство умерших от туберкулеза составляют лица, неохваченные АРТ (66% – в 2014 г., 61% – в 2016 г.).

Таблица 1.

Выборочные показатели и причины смертности ВИЧ-позитивных лиц в Иркутской области (2014–2016 гг.)

№	Показатель	2014 г.	2015 г.	2016
1	Число зарегистрированных живых ВИЧ+	28 632	30 871	33 370
2	Умерло ВИЧ+	1276	1366	1592
3	в т.ч. от ВИЧ-инфекции, чел.	562	695	890
4	в т.ч. от ВИЧ-инфекции, %	44	50,9	55,9
5	в т.ч. от СПИДа, чел.	405	495	516
6	в т.ч. от СПИДа, %	31,7	36,2	32,4
7	смертность, на 100 тыс. чел.	52,6	56,6	66
8	летальность, %	4,5	4,4	4,8
По причинам смерти				
9	От прогрессирования туберкулеза, чел.	427	540	615
10	От прогрессирования туберкулеза, %	33,5	39,5	38,6
11	в т.ч. от ВИЧ-ассоциированного ТБ, чел.	399	512	598
12	в т.ч. от ВИЧ-ассоциированного ТБ, %	93,4	94,8	97,2
13	в т.ч. получали АРТ (из строки 11), чел.	134	186	231
14	в т.ч. получали АРТ (из строки 11), %	33,6	36,3	38,6
15	от туберкулеза как проявления СПИД, чел.	292	376	376
16	от туберкулеза как проявления СПИД, %	73,2	73,4	62,9
17	в т.ч. получали АРТ (из строки 15), чел.	95	151	168
18	в т.ч. получали АРТ (строка 15), %	32,5	40,2	44,7
19	От пневмонии, чел.	140	130	173
20	От пневмонии, %	11	9,5	10,9
21	В т.ч. ВИЧ-ассоциированные, чел.	43	57	135
22	В т.ч. ВИЧ-ассоциированные, %	30,7	43,8	78
23	Пневмонии, связанные со СПИД, чел.	34	47	51
24	Пневмонии, связанные со СПИД, %	79,1	82,5	37,8
25	В т.ч. Пневмоцистная	23	30	35
26	В т.ч. ЦМВ	1	1	0
27	Получали АРТ (из строки 21), чел.	14	14	33
28	Получали АРТ (из строки 21), %	32,6	24,6	24,4
29	Пневмонии, не связанные с ВИЧ, чел.	97	73	38
30	От онкопатологии, чел.	50	65	57
31	От онкопатологии, %	3,9	4,8	3,6
32	в т.ч. от ВИЧ-ассоциированной, чел.	23	25	32
33	в т.ч. от ВИЧ-ассоциированной, %	46	38,4	56,1
34	из них лимфомы, чел.	16	20	16
35	из них рак шейки матки, чел.	4	3	6
36	из них саркома Капоши, чел.	3	2	5
37	в т.ч. получали АРТ (из строки 30), чел.	21	25	29
39	в т.ч. получали АРТ (из строки 32), чел.	11	14	18

№	Показатель	2014 г.	2015 г.	2016
40	в т.ч. получали АРТ (из строки 32), %	47,8	56	56,3
41	От поражений печени (гепатит, цирроз), чел.	67	106	79
42	от поражений печени (гепатит, цирроз), %	5,3	7,8	5
43	в т.ч. от цирроза, чел.	59	95	69
44	в т.ч. от цирроза, %	88,1	89,6	87,3
45	в т.ч. получали АРТ (из строки 41), чел.	14	19	24
46	в т.ч. получали АРТ (из строки 41), %	20,9	17,9	30,4
47	От внешних причин (асфиксия, травма, суицид, отравления), чел.	97	126	75
48	от внешних причин, %	7,6	9,2	4,7

На втором месте в качестве причины смерти находятся пневмонии различной этиологии, их доля достаточно стабильна и держится на уровне 11%. При этом наблюдается растущая динамика ассоциации пневмоний с ВИЧ-инфекцией (31% – в 2014 г., 78% – в 2016 г.), связанная в первую очередь со статистическими особенностями современного учета смерти от пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции. В связи с этим более объективным является показатель СПИД-индикаторных пневмоний (основную причину которых представляет пневмоциста), доля которых падает. Важность диагностики пневмоний возрастает и становится значительной для назначения своевременного лечения и профилактики, а как итог – снижения смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов. В этом отношении, помимо АРТ, большую роль может сыграть вакцинация от пневмококковой инфекции, которая включена в международные и российские клинические рекомендации по ВИЧ-инфекции. Американское общество инфекционных болезней (IDSA) рекомендует всем пациентам в возрасте 19 лет и старше независимо от уровня CD4-клеток получить одну дозу 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. Через 8 недель возможно введение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины и второй дозы – через 5 лет [23]. Российские эксперты также придерживаются данной схемы вакцинации от пневмококковой инфекции для ВИЧ-инфицированных пациентов.

Охват АРТ среди умерших от пневмонии не превышает 25%, наблюдается та же закономерность, что и при туберкулезе, что в очередной раз доказывает важную роль охвата АРТ для борьбы со смертностью от ВИЧ-инфекции.

Также проанализирована еще одна серьезная проблема, часто приводящая ВИЧ-инфицированных к смерти – онкопатология. Доля ее среди всех причин смерти невелика – около 5% ежегодно, и около половины всех умерших погибли от ВИЧ-ассоциированных опухолей, лидером среди которых является лимфома; 2 и 3 место делят рак шейки матки и саркома Капоши. АРТ ежегодно получали около 50% умерших.

От других причин (не связанных с ВИЧ-инфекцией) умерло 413 чел. (27%), из них состояли на «Д» учете – 289 человек (70%), не состояли – 124 человека (30%).

От неуточненных причин умерло 284 человека (18%), из них состояли на «Д» учете – 132 человека (46,5%), не состояли – 152 человека (53,5%) (рис. 2).

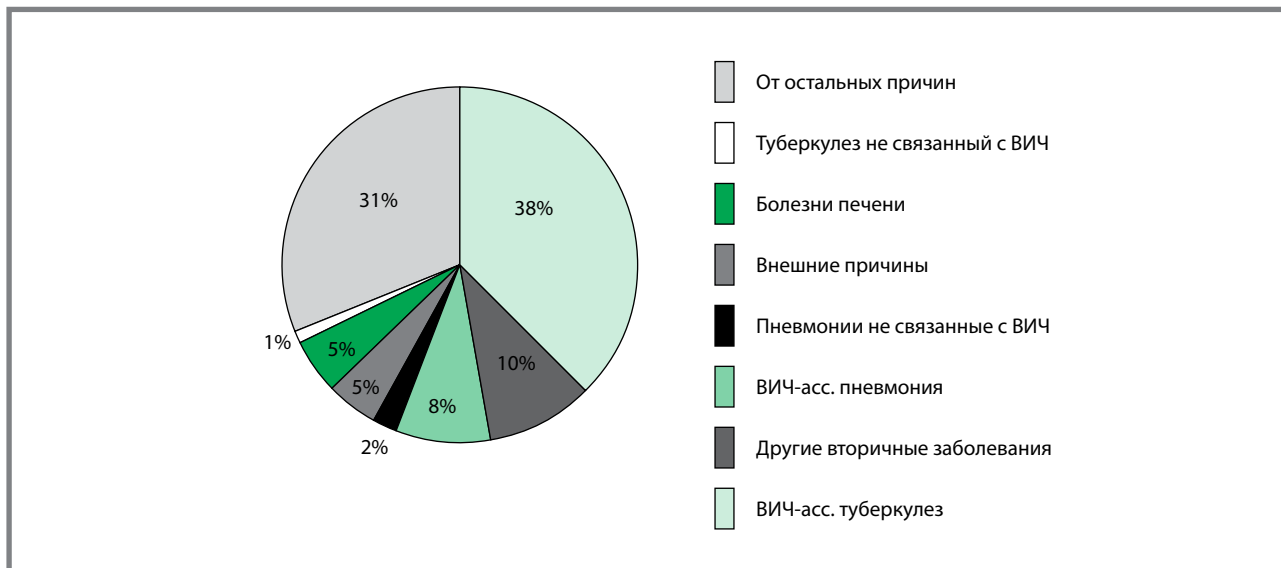
Анализ смертности среди лиц, находившихся на диспансерном учете с диагнозом ВИЧ-инфекция

Возросла доля умерших от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией (2014 г. – 42%, 2015 г. – 55%, 2016 г. – 60%, рост практически в полтора раза. При этом доля умерших от состояний, относящихся к СПИДу, выросла за 3 года значительно меньше – с 30 (259 из 847 чел.) до 34% (361 из 1077 чел.), прирост +13%), и в структуре смертей от ВИЧ-инфекции доля СПИДа быстро снижается – с 72 (2014 г.) до 55% (2016 г.), темп снижения – 24%. Это может быть объяснимо значительным увеличением применения кодов МКБ В20-24 как причины смерти при различных патологиях у ВИЧ-инфицированных, в т.ч. при пневмонии, сепсисе и туберкулезе.

Основной причиной смерти от ВИЧ-инфекции остается туберкулез, однако его доля также постепенно снижается – с 73 (2014 г.) до 66% (2016 г.). Эта ситуация отражает медленно накапливающуюся позитивную динамику усилий по лечению и изменению подходов к химиопрофилактике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных.

Летальность в диспансерной группе

Достаточно стабильна и держится около показателя 4% летальность в группе ВИЧ-инфицированных, находящихся в диспансерной группе: в 2014 г. – 4%, в 2015 г. – 3,8%, в 2016 г. – 4,1% (рис. 3). Однако, если учитывать АРТ, картина уточняется: стабильность показателя летальности обусловлена группой пациентов, получавших АРТ (2014 г. – 3,5%, 2015 г. – 3,6%,

Рисунок 2.**Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в Иркутской области в 2016 году****Рисунок 3.****Некоторые показатели летальности по Российской Федерации, Сибирскому Федеральному округу и Иркутской области в 2016 году**

2016 г. – 3,6%), тогда как летальность в группе лиц, не получавших АРТ, практически в 2 раза выше и продолжает расти (2014 г. – 6,4%, 2015 г. – 6,5%, 2016 г. – 7,1%). Серьезность влияния АРТ на летальность от СПИДа в диспансерной группе лиц, получавших антиретровирусное лечение, демонстрирует устойчивое снижение летальности (2014 г. – 1,9%, 2015 г. – 1,8%, 2016 г. – 1,7%, темп снижения – 10%). При этом доля получавших АРТ из всех умерших (2014 г. – 18%, 2015 г. – 22%, 2016 г. – 24%, темп роста +33%) не является ключевым показателем для анализа, поскольку его постоянный рост отражает лишь активный охват АРТ «поздних» пациентов с тяжелыми вторичными заболеваниями, низким иммунным статусом, а также пациентов,

нарушающих режим приема препаратов, что приводит к неэффективности АРТ.

Основными факторами, которые влияют на уровень смертности от ВИЧ-инфекции пациентов, находящихся на диспансерном учете и принимающих АРТ, становятся: малая продолжительность назначенного курса АРТ, не успевающего стабилизировать состояние пациента с тяжелыми вторичными заболеваниями (до 6 месяцев), плохая приверженность назначенной схеме (пропуски приема препаратов, неполная супрессия вируса, незавершенность мероприятий по повышению приверженности к лечению).

В целом смертность от причин, не ассоциированных с ВИЧ, среди умерших пациентов диспансерной группы также остается значительной

(2016 г. – 38,3%), основными из них являются сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и желчных путей, насильственные причины.

Выводы

1. Отмечается рост смертности ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией.
2. Рост смертности практически не приводит к росту летальности в связи с параллельным увеличением числа лиц, живущих с ВИЧ.
3. Основными причинами смерти от ВИЧ-инфекции (СПИДа) являются патологии с преимущественным поражением дыхательной системы: туберкулез и пневмония, что требует особого внимания при разработке подходов к диагностике, учету, лечению и профилактике данных заболеваний, а также к оценке влияния вакцинации пациентов с ВИЧ-инфекцией против указанных патологий на смертность.

4. Рост охвата АРТ всех контингентов пациентов способствует стабилизации смертности от заболеваний, связанных со СПИДом.

Важнейшими для оценки влияния предпринимаемых усилий системы здравоохранения на снижение смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов являются правильный учет и диагностика (в том числе посмертная) СПИД-индикаторных заболеваний, безусловно связанных с прогрессированием ВИЧ-инфекции.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции ООО «Пфайзер Инновации».

Pfizer provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Литература

1. Fact sheet – latest statistics on the status of the AIDS epidemic. UNAIDS. 2016. Доступно на: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
2. Щербак Е. М. Россия: предварительные демографические итоги 2016 года (часть II). Демоскоп Weekly. 2017; 717–718.
3. Онуфриенко Ю. И. Изучение основных причин смертности населения РФ. Стратегия устойчивого развития регионов России. 2016; 30: 131–133.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». Доступно на: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345.
5. Нецаева О. Б. Смертность от инфекционных социально-значимых заболеваний в России. Медицинский Алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2016; 32 (2): 31–36.
6. Kenneth D., Kochanek M. A., Murphy S. L., Xu J., Tejada-Vera B. Deaths: Final data for 2014. Division of vital statistics, NVSS, Volume 65, Number 4.
7. Luo B., Sun J., Cai R., Shen Yi., Liu L., Wang J. et al. Spectrum of Opportunistic Infections and Risk Factors for In-Hospital Mortality of Admitted AIDS Patients in Shanghai. Medicine (Baltimore). 2016 May; 95 (21): e3802.
8. Mor Z., Sheffer R., Chemtob D. Causes of death and mortality trends of all individuals reported with HIV/AIDS in Israel, 1985–2010. J Public Health (Oxf). 2017 Jun 17:1–9. doi: 10.1093/pubmed/idx039.
9. Simmons R. D., Simmons R. D., Ciancio B. C., Kall M. M., Rice B. D., Delpech V. C. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. HIV Medicine (2013). 14: 596–604.
10. UNAIDS. Global AIDS Monitoring 2017. Indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on HIV and AIDS // GUIDANCE. Доступно на: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017-Global-AIDS-Monitoring_en.pdf.
11. Català L. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients in the era of highly active antiretroviral treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011 Feb; 15 (2): 263–9.
12. Климова Н. В., Климова Н. В., Гаус А. А., Шурыгина И. Л., Зинченко О. А., Крысан У. Б. Патология лёгких при ВИЧ-инфекции. Вестник СУРГУ. 2013; 11 (15): 10–15.
13. Рассохин В. В., Беляков Н. А., Розенталь В. В., Леонова О. Н., Пантелеева О. В. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014; 6 (1): 7–18.
14. Скороходова Н. О., Разнатовская Е. Н., Ясинский Р. Н. Дифференциальная диагностика поражения легких у ВИЧ-инфицированных. Запорожский Медицинский Журнал. 2013; 4 (79): 35–38.
15. Bisson G. P., Zetola N., Ronald G., Collman R. G. Persistent high mortality in advanced HIV/TB despite appropriate antiretroviral and antitubercular therapy: an emerging challenge. Curr. HIV/AIDS Rep. 2015 Mar; 12 (1): 107–116.
16. Huang L., Crothers K. HIV-associated Opportunistic Pneumonias. Respiriology. 2009 May; 14 (4): 474–485.
17. Masur H. HIV-Related Opportunistic Infections Are Still Relevant in 2015. Top Antivir Med. 2015 Aug–Sep; 23 (3): 116–9.
18. Rylance J., Mchugh G., Metcalfe J., Mujuru H., Nathoo K., Wilmore S. et al. Chronic lung disease in HIV-infected children established on antiretroviral therapy. AIDS. 2016 Nov 28; 30 (18): 2795–2803.
19. Taarnhøj G. A., Engsig F. N., Ravn P., Johansen I. S., Larsen C. S., Røge B., Andersen A. B. et al. Incidence, risk factors and mortality of tuberculosis in Danish HIV patients 1995–2007. BMC Pulm Med. 2011; 11: 26.
20. Fitzpatrick M., Brooks J. T., Kaplan J. E. Epidemiology of HIV-Associated Lung Disease in the United States. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2016 Apr; 37 (2): 181–98.
21. Комментарий прес-службы Минздрава России от 8 августа 2017 года. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/special/news/2017/08/08/5916-kommentariy-press-sluzhby-minzdrava-rossii>.
22. Формы федеральной статистической отчетности № 61 по России (2014–2015 гг.), Иркутской области (2014–2016 гг.).
23. Rubin L.G., Levin M. J., Jungman P., Davies E. G., Avery R., Tomblyn M. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical Infectious Diseases. 2014; 58 (3): 309–18. doi: 10.1093/cid/cit816.

References

1. Fact sheet – latest statistics on the status of the AIDS epidemic. UNAIDS. 2016. Available at: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
2. Scherbakova E. M. Russia: preliminary demographic results for 2016 (part II). Demoskop Weekly. 2017; 717–718 (in Russian).
3. Onufrienko Y. I. Study of the main causes of mortality in the Russian Federation. Strategy of sustainable development of Russian regions. 2016; 30: 131–133 (in Russian).
4. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016». Available at: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345 (In Russian).
5. Nechaeva O. B. Mortality from infectious socially significant diseases in Russia. Medical Alphabet. Epidemiology and Hygiene. 2016; 32 (2): 31–36 (in Russian).
6. Kenneth D., Kochanek M. A., Murphy S. L., Xu J., Tejada-Vera B. Deaths: Final Data for 2014. Division of Vital Statistics, NVSS, Volume 65, Number 4.
7. Luo B., Sun J., Cai R., Shen Yi., Liu L., Wang J. et al. Spectrum of opportunistic infections and risk factors for in-hospital mortality of admitted AIDS patients in Shanghai. Medicine (Baltimore). 2016 May; 95 (21): e3802.
8. Mor Z., Sheffer R., Chemtob D. Causes of death and mortality trends of all individuals reported with HIV/AIDS in Israel, 1985–2010. J. Public Health (Oxf). 2017 Jun 17:1–9. doi: 10.1093/pubmed/idx039.

9. Simmons R. D., Simmons R. D., Ciancio B. C., Kall M. M., Rice B. D., Delpech V. C. Ten-year mortality trends among persons diagnosed with HIV infection in England and Wales in the era of antiretroviral therapy: AIDS remains a silent killer. *HIV Medicine* (2013). 14: 596–604.
10. UNAIDS. Global AIDS Monitoring 2017. Indicators for monitoring the 2016 United Nations Political Declaration on HIV and AIDS. GUIDANCE. Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017-Global-AIDS-Monitoring_en.pdf.
11. Català L. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011 Feb; 15 (2): 263–9.
12. Klimova N. V., Klimova N. V., Gauss A. A., Shurygina I. L., Zinchenko O. A., Krysan U. B. Pathology of the lungs in HIV infection. *Newsletter SURGU.* 2013. 11 (15): 10–15 (in Russian).
13. Rassohin V. V., Belyakov N. A., Rozental V. V., Leonova O. N., Panteleeva O. V. et al. Secondary and somatic diseases in HIV infection. *HIV infection and immunosuppressions.* 2014. 6 (1): 7–18 (in Russian).
14. Skorokhodova N. O., Raznatovskaya E. N., Yasinskiy R. N. Differential diagnosis of pulmonary disease in HIV-infected people. *Zaporozhsky Medical Journal.* 2013. 4 (79): 35–38 (in Russian).
15. Bisson G. P., Zetola N., Ronald G., Collman R. G. Persistent High Mortality in Advanced HIV/TB Despite Appropriate Antiretroviral and Antitubercular Therapy: An Emerging Challenge. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015 Mar; 12 (1): 107–116.
16. Huang L., Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *respirology.* 2009 May; 14 (4): 474–485.
17. Masur H. HIV-Related Opportunistic Infections Are Still Relevant in 2015. *Top. Antivir. Med.* 2015 Aug-Sep; 23 (3): 116–9.
18. Rylance J., Mchugh G., Metcalfe J., Mujuru H., Nathoo K., Wilmore S. et al. Chronic lung disease in HIV-infected children established on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2016 Nov 28; 30 (18): 2795–2803.
19. Taarnhøj G. A., Engsig F. N., Ravn P., Johansen I. S., Larsen C. S., Røge B., Andersen A. B. et al. Incidence, risk factors and mortality of tuberculosis in Danish HIV patients 1995–2007. *BMC Pulm Med.* 2011; 11: 26.
20. Fitzpatrick M., Fitzpatrick M., Brooks J. T., Kaplan J. E. Epidemiology of HIV-Associated Lung Disease in the United States. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016 Apr; 37 (2): 181–98.
21. Commentary by the press service of the Ministry of Health of Russia on August 8, 2017. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/special/news/2017/08/08/5916-kommentariy-press-sluzhby-minzdrava-rossii> (in Russian).
22. Forms of federal statistical reporting No. 61 for Russia (2014–2015), Irkutsk region (2014–2016) (in Russian).
23. Rubin L. G., Levin M. J., Ljungman P., Davies E. G., Avery R., Tomblyn M. et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host *Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 4, 2013.*

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Низкий охват вакцинацию против сезонного гриппа в Европе

Совместное заявление ЕРБ ВОЗ/ECDC. Пресс-релиз от 7.02.2018 г. (с сокращениями).

В Европейском регионе ВОЗ (ЕРБ/ВОЗ) в эпид-сезоны гриппа 2008/2009–2014/2015 гг. существенно сократился охват вакцинацией против гриппа лиц из групп риска. Половина стран ЕРБ/ВОЗ сообщали и о сокращении запаса вакцин. Таковы результаты первого комплексного обзора ЕРБ/ВОЗ и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) ситуации с охватом вакцинацией против сезонного гриппа в Европейском регионе. Эти организации считают, что низкий охват вакцинацию против сезонного гриппа в Европе может осложнить оказание населению необходимой помощи в случае следующей пандемии.

Д-р Z. Jakab, директор ЕРБ/ВОЗ настоятельно призывает страны Европейского региона расширить охват вакцинацией, с тем чтобы достичь цели – 75% охвата пожилого населения и других лиц из групп риска прививками против гриппа.

Результаты обзора, в основу которого легли данные Европейского проекта нового интегрированного сотрудничества в области вакцин (VENICE III) и обзорных исследований ВОЗ, нашли отражение в рецензируемой научной статье, которая опубликована в журнале «Vaccine» в январе 2018 г. По мере того, как сезон гриппа 2017–18 гг. 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 возраста.

Согласно подсчетам ВОЗ и ее партнеров, в ЕРБ/ВОЗ более 44 000 человек ежегодно умирают от респираторных заболеваний, обусловленных сезонным гриппом, на глобальном уровне – до 650 000 человек. Как свидетельствуют результаты ежегодного обзорного исследования, финансируемого ECDC и ВОЗ, хотя 34 000 этих случаев смерти (более 75%) в Европе приходится

на долю людей в возрасте 65 лет или старше, охват вакцинацией этой группы населения остается низким. В половине стран ЕРБ/ВОЗ прививаются менее трети лиц старшего возраста.

В группы риска 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 составил лишь 40%. В эпидсезон 2014–2015 гг. в общей сложности 90% стран рекомендуют вакцинацию беременным женщинам (до пандемии вируса гриппа A(H1N1) в 2009 г. – только 40% стран), но охват в целом оказывается очень низким (половина стран сообщила о 10% охвате). В менее чем половине стран, большей частью расположенных в Восточной Европе, советуют вакцинировать против гриппа маленьких детей – охват же вакцинацией находится в диапазоне от 1 до 80%.

Существует ряд ситуационно-обусловленных факторов, влияющих на охват вакцинацией. В странах Региона с ограниченными ресурсами, где грипп может не относиться к числу заболеваний, требующих приоритетного внимания; низкий охват является следствием ограниченных возможностей для закупки вакцин.

В тех случаях, когда вакцины доступны, охват низкий или сниженный по таким причинам, как отсутствие настороженности по отношению к гриппу и недоверие к вакцинам или органам здравоохранения, отсутствие рекомендаций со стороны медицинских работников или ограничения в доступе к вакцинации, включая необходимость платить за прививки из собственных средств.

Для эффективного устранения пробелов в охвате иммунизацией необходимо понять, каковы барьеры находятся на пути к вакцинации.

Источник: <http://www.euro.who.int/>

Современные особенности эпидемиологии и результаты профилактики клещевого энцефалита в Республике Хакасия

О. В. Поцикайло¹ (tu@rpnrh.ru), А. Я. Никитин² (nikitin_irk@mail.ru),
А. К. Носков² (noskov-epid@mail.ru), Т. Г. Романова¹, В. Е. Курганов³ (ses@khakasnet.ru),
Т. Н. Викторова¹, И. А. Копылова¹, А. Д. Ботвинкин⁴ (botvinkin_ismu@mail.ru)

¹ Управление Роспотребнадзора по Республике Хакасия, г. Абакан

² ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Хакасия, г. Абакан

⁴ Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

Резюме

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование заболеваемости и методов профилактики клещевого энцефалита (КЭ) в Республике Хакасия в 2007–2016 гг., а также оценка относительного риска заболевания (RR) в когортах вакцинированного и невакцинированного населения. За 10-летний период зарегистрировано 569 случаев КЭ. Отмечена тенденция снижения заболеваемости КЭ (коэффициент наклона линии регрессии $b = -1,1$ в год, $P < 0,05$) и выраженная неравномерность территориального распределения среднесезонных показателей в разных городах и сельских районах (от 0,9 до 44,2 на 100 тыс. населения). В когорте вакцинированного населения КЭ регистрировался в 22,8 раза реже, чем среди непривитых: $\chi^2 = 23,78$ ($P < 0,001$); $RR = 3,1$ (1,9–4,9). Объемы вакцинации населения ($b = 0,06$ в год, $P < 0,05$) и площади акарицидных обработок ($b = 0,09$ в год, $P < 0,05$) увеличивались, вирусофорность клещей снижалась ($b = -0,09$ в год, $P < 0,05$). Результаты сравнительного анализа влияющих на заболеваемость КЭ факторов, управляемого и неуправляемого характера, на территориях с различной заболеваемостью подтверждают целесообразность использования риск-ориентированного подхода к профилактике клещевого энцефалита.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, Республика Хакасия, вакцинация, неспецифическая профилактика

Present-Day Peculiarities of Epidemiology and Prophylaxis Results of Tick-Borne Encephalitis in the Republic of Khakassia

O. V. Potsikailo¹ (tu@rpnrh.ru), A. Ya. Nikitin² (nikitin_irk@mail.ru), A. K. Noskov² (noskov-epid@mail.ru), T. G. Romanova¹, V. E. Kurganov (ses@khakasnet.ru)³, T. N. Viktorova¹, I. A. Kopylova¹, A. D. Botvinkin⁴ (botvinkin_ismu@mail.ru)

¹ Territorial department of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, in Republic of Khakassia, Abakan

² Federal Budgetary Healthcare Facility «Irkutsk Antiplague Research Institute» of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance

³ Center of Hygiene and Epidemiology in Republic of Khakassia, Abakan

⁴ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Abstract

A retrospective descriptive epidemiological study of an incidence rate and prophylaxis of tick-borne encephalitis (TBE) was carried out in the Republic of Khakassia over 2007–2016. Also, a relative risk (RR) of the incidence rate was assessed in the cohorts of vaccinated and unvaccinated population. Over the decade, 569 TBE cases were registered. There is a distinct tendency of TBE rate reduction (slope coefficient of the regression line $b = -1.1$ per annum, $P < 0.05$) as well as an expressed irregularity in the territorial distribution of long-term average annual rates in various towns and rural districts (from 0.9 up to 44.2 cases per 100 thousand people). In the vaccinated population cohort the TBE was registered 22.8 times less than in the unvaccinated one: $\chi^2 = 23.78$ ($P < 0.001$); $RR = 3.1$ (1.9–4.9). As the extend of mass-vaccination ($b = 0.06$ per annum, $P < 0.05$) and the area of acaricide treatments ($b = 0.09$ per annum, $P < 0.05$) were increasing, the number of virus-carrying ticks was reducing ($b = -0.09$ per annum, $P < 0.001$). The results of the comparison analysis of affect to the incidence of TBE controllable and uncontrollable factors in the territories with various rates of incidence prove the practicability of a risk-based approach to the prophylaxis of tick-borne encephalitis.

Key words: tick-borne encephalitis, the Republic of Khakassia, vaccination, non-specific prophylaxis

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) – одна из наиболее значимых природно-очаговых болезней

в Российской Федерации. Среднесезонный показатель (СМП) заболеваемости КЭ в стране за десятилетний период (2007–2016 гг.)

составил $1,9 \pm 0,15$ на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к снижению. Эндемичными по КЭ являются 48 из 85 субъектов РФ, где риску заражения подвержено около 61 миллиона человек [1]. Наибольший уровень заболеваемости уже многие годы наблюдается в Сибирском федеральном округе (СФО). Так, в 2016 г. в субъектах СФО зарегистрировано 51,5% всех больных КЭ в стране, а интенсивный показатель составил 5,5 на 100 тыс. населения что в 3,9 раза выше среднего для РФ (1,4 на 100 тыс. населения) [2].

В литературе широко представлены материалы по эпидемиологии и природной очаговости КЭ в субъектах, граничащих с Республикой Хакасия (РХ): Красноярском крае, Республиках Алтай и Тыва, Кемеровской области [3–11 и др.]. Однако публикации, относящиеся к проявлению КЭ в РХ, ограничены либо описанием текущей эпидемиологической обстановки [2, 12], либо в них рассмотрены отдельные административные районы, расположенные в пределах Алтая-Саянской горной страны [7, 13, 14].

Цель работы – ретроспективный пространственно-временной анализ заболеваемости КЭ в РХ для оценки активности природных очагов болезни и адресности мер профилактики.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости населения КЭ в РХ за 2007–2016 гг. проведен по данным формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». За этот же период времени проанализированы данные: об обращаемости населения за медицинской помощью в связи с присасыванием клещей; о вирусоформности переносчика; о количестве привитых, а также и сведения об объемах противоклещевых обработок, собранные специалистами Управления Роспотребнадзора по РХ в ходе эпидемиологического надзора за КЭ (формы федерального статистического наблюдения: № 357/у, № 5, № 6, № 2–11, № 2–13, № 2–15, № 2–16, № 18, № 27). За указанный период рассчитаны среднескользящие показатели (СМП) для Республики Хакасия в целом и всех муниципальных образований (МО) – городов и сельских районов.

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование. Сравнение показателей заболеваемости и профилактических мероприятий в динамике за последние 10 лет выполнено на основе расчета коэффициента наклона линии регрессии (b) и уровня его значимости (P). Величины b приведены для нормированных выборок, то есть в каждой из них все значения являются частными от деления на соответствующую среднюю. Для дифференциации территорий по риску заболевания применен подход, основанный на расчете 95% доверительного интервала (ДИ) вариации СМП и интенсивных показателей заболеваемости в разрезе муниципальных

образований [15, 16] с последующим картографированием. При оценке численности вакцинированных против КЭ контингентов использованы суммированные данные о впервые вакцинированных и ревакцинированных.

При расчете относительного риска (RR) заболевания КЭ и критерия χ^2 для оценки различий риска в группах с разным прививочным статусом использованы суммарные показатели численности населения РХ, количества вакцинированных, а также случаев заболевания КЭ в РХ за 2009–2016 гг. в группах привитых и непривитых. Распределение заболевших по обстоятельствам заражения, по клиническим формам болезни представлено по выборкам больных за более короткие отрезки времени (2014–2016 гг. и 2016 г., $n = 95$ и $n = 33$ соответственно).

Данные по вирусоформности переносчика основаны на результатах исследования иксодовых клещей (преимущественно *Ixodes persulcatus*), снятых с людей при обращении за медицинской помощью. Антиген вируса клещевого энцефалита определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и сертифицированных тест систем в лабораториях Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Хакасия в соответствии с инструкцией производителя.

Расчет уравнений линий регрессии, СМП, значений ошибок, ДИ, коэффициента ранговой корреляции Спирмэна (r_s) проведен стандартными методами вариационной статистики [16, 17] с использованием пакета прикладной программы Excel, RR и критерий χ^2 рассчитаны с помощью программы Epiinfo 7,0.

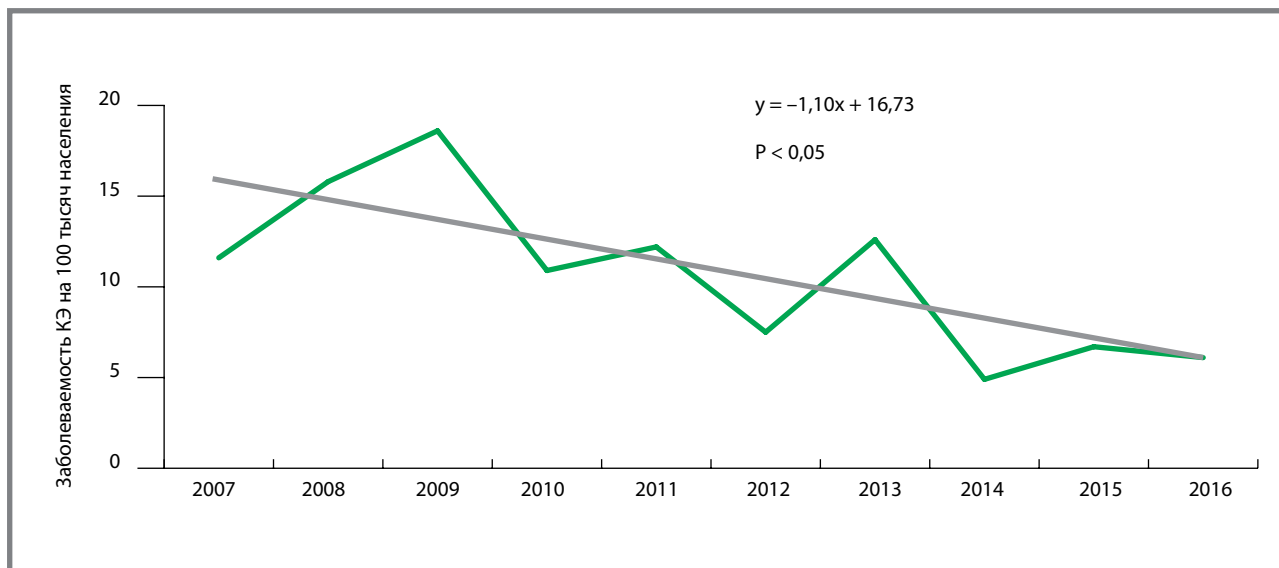
Результаты и обсуждение

Анализ эпидемиологической ситуации. За десятилетний период (2007–2016 гг.) в РХ зарегистрировано 569 случаев КЭ, СМП составил $10,7 \pm 1,32$ на 100 тыс. населения. На рисунке 1 отражен характер изменения заболеваемости населения КЭ в РХ в 2007–2016 гг. Хорошо видно, что достоверный тренд на снижение заболеваемости ($b = -1,10$; $P < 0,05$) сопровождается практически ежегодными колебаниями показателя. Эти высокочастотные циклы не обязательно имеют случайную природу. Возможно, они определяются изменениями активности природных очагов КЭ, объемами профилактических мероприятий, интенсивностью контактов населения с клещами, а также действием на сочленов паразитарной триады клещевого энцефалита факторов, связанных с масштабными экологическими кризисами, произошедшими на территории РХ в 2014–2015 гг. (наводнение и пожары).

Города и сельские районы разделены на три группы: с низкой, средней и высокой заболеваемостью КЭ. Величина 95% ДИ для СМП составила 6,4–22,4 на 100 тыс. населения. К муниципальным образованиям с низкой заболеваемостью

Рисунок 1.

Многолетний (2007–2016 гг.) характер изменения заболеваемости населения Республики Хакасия клещевым энцефалитом и уравнение прямолинейного тренда, описывающего этот процесс



(ниже 6,4 на 100 тыс. населения) отнесены города Абакан и Сорск, Усть-Абаканский, Алтайский и Орджоникидзевский районы; к территориям со средним уровнем заболеваемости (показатель находится в пределах 95% ДИ) – города Саяногорск, Черногорск, Ширинский и Аскизский районы; к территориям с высокой заболеваемостью (выше 22,4 на 100 тыс. населения) – г. Абаза, Богградский, Бейский, Таштыпский районы. Фактические значения СМП заболеваемости КЭ в первой группе МО колебались от $0,9 \pm 0,81$ до $5,7 \pm 0,98$ на 100 тыс. населения; во второй – от $8,9 \pm 1,45$ до $14,3 \pm 3,39$ на 100 тыс. населения; в третьей – от $18,8 \pm 4,13$ до $44,2 \pm 8,91$ на 100 тыс. населения (рис. 2).

Пространственная неравномерность заболеваемости обусловлена физико-климатическими и ландшафтными особенностями территории. Наибольшие СМП инцидентности КЭ отмечены в районах, значительные площади которых заняты таежными горными лесами, что определяет видовой состав, численность и особенности пространственного распределения иксодовых клещей [7, 13, 14]. В частности, ранее установлено, что численность *I. persulcatus* – основного резервуара и переносчика вируса КЭ, максимальна на участках низкогорной и черневой тайги Джойского хребта Западного Саяна (Бейский, Таштыпский районы, окрестности г. Абаза и Саяно-Шушенской ГЭС). Здесь же, в ходе проведенных исследований наблюдали высокую вирусофорность клещей, собранных с растительности, и постоянно высокую численность мелких млекопитающих [13]. Районы с низкой заболеваемостью расположены преимущественно в пределах Абаканской степи и Минусинской лесостепи на левобережье р. Енисей и характеризуются другим видовым составом и численностью пастбищных клещей.

Хотя РХ относится к территориям с высоким уровнем заболеваемости КЭ, течение болезни преимущественно не тяжелое. Так, в 2014–2016 гг. было зарегистрировано 95 случаев КЭ и в среднем у 83,3% больных наблюдали лихорадочную форму. На менингеальную, очаговую и стертую формы в среднем приходится по 6,1, 4,2 и 6,3% соответственно. За этот период времени зарегистрирован один летальный исход в 2015 г. По итогу трех лет показатель летальности равен 1,05%.

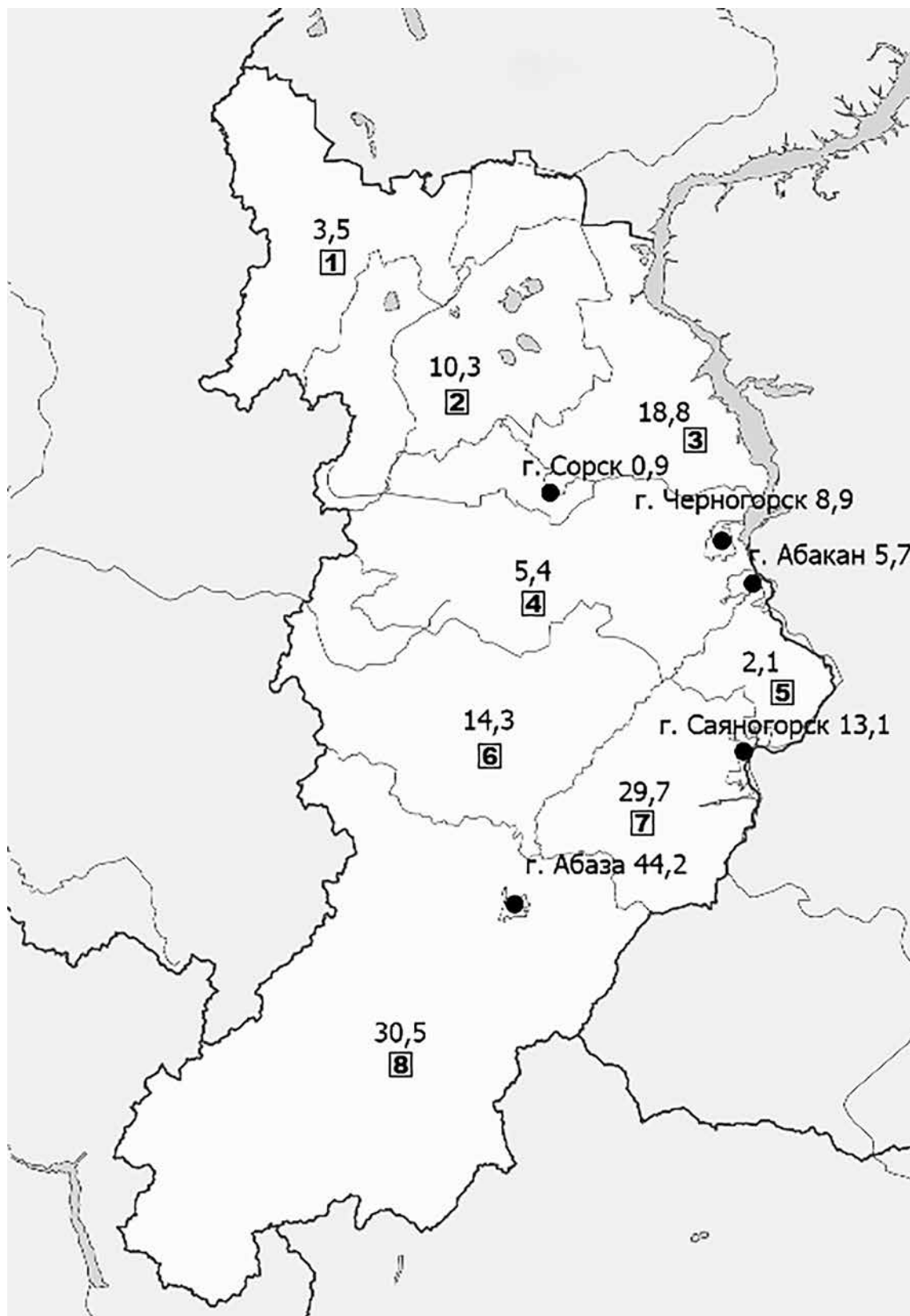
По данным 2016 г., среди 33-х заболевших КЭ взрослые составили 84,9%, дети до 14 лет – 15,1%, лица старше 60 лет – 18,1%. Длительность инкубационного периода у заболевших КЭ варьировала от одного до 30 дней. Проявление клинических симптомов болезни в период 1–7 дней отмечено у 36,4% больных, 8–14 дней – 33,3%; 17–30 дней – 30,3%.

Анализ факторов, влияющих на заболеваемость. Адресное воздействие на течение эпидемического процесса КЭ представляется возможным только в случае выявления основных факторов направленного действия на снижение заболеваемости.

На первом этапе проанализированы изменения во времени: обращаемости пострадавших от присасывания клещей в медицинские организации; число ежегодно вакцинируемых от КЭ людей; объемы акарицидных работ; вирусофорность переносчика в целом по республике (табл. 1). Из данных, представленных в таблице, следует, что снижение заболеваемости населения КЭ наблюдалось на фоне статистически достоверной тенденции роста объемов вакцинации. В основном заболевания регистрировались среди непривитых. Так, из 421 заболевшего 2009–2016 гг. только 18 лиц (4,2%) были вакцинированы

Рисунок 2.

Заболеваемость клещевым энцефалитом в административных районах Республики Хакасия в 2007–2016 гг.



Примечание: цифрами обозначены среднегодовые показатели заболеваемости в расчете на 100 тысяч населения на территории отдельных муниципальных образований; в квадратах заключены номера, обозначающие административные районы: 1 – Орджоникидзевский, 2 – Ширинский, 3 – Боградский, 4 – Усть-Абаканский, 5 – Алтайский, 6 – Аскизский, 7 – Бейский, 8 – Таштыпский

Таблица 1.

Динамика факторов, влияющих на заболеваемость клещевым энцефалитом на территории Республики Хакасия в 2007–2016 гг.

Год	Число обратившихся после присасывания клещей	Площади акарицидных обработок (га)	Вакцинация против КЭ		Доля вирусиформных клещей (%)
			всего людей	% от числа жителей РХ	
2007	3409	445,7	27528	5,2	8,2
2008	2980	424,2	39767	7,5	8,9
2009	4238	434,6	49959	9,4	11,2
2010	3716	417,0	58768	11,0	3,5
2011	4238	595,2	66990	12,6	9,4
2012	3314	565,2	76968	14,5	7,4
2013	3604	721,0	69865	13,1	3,7
2014	2591	734,4	71012	13,3	4,5
2015	3514	759,2	63058	11,8	4,9
2016	3071	965,0	55066	10,3	4,7
СМП и 95 % ДИ	3467,5 3086,9–3848,7	606,2 471,7–740,6	57898,1 46 759–69 037	10,9 8,8–13,0	6,6 4,7–8,6
Коэффициент наклона линии регрессии (b) и уровень его значимости (P) по нормированным значениям показателей	–0,015; P > 0,05	0,094; P < 0,001	0,059; P < 0,05	0,058; P < 0,05	–0,087; P < 0,05

против КЭ. RR составил 3,1 (1,9–4,9). В группе вакцинированных лиц заболевания КЭ регистрировались в 22,8 раза реже, чем среди не привитых, с высоким уровнем значимости различий ($\chi^2 = 23,78$ при $P < 0,001$).

Кроме того, в течение трех лет (2014–2016 гг.) в РХ действовало 19 кабинетов экстренной профилактики «клещевых» инфекций, созданных при медицинских организациях. По их данным, противоклещевой иммуноглобулин получил 1521 пострадавший (68% от числа обратившихся за медицинской помощью).

За последние 10 лет число обращавшихся за медицинской помощью после присасывания клещей оставалось примерно на одном уровне. Основная часть обратившихся представлена городскими жителями, что связано с большей доступностью услуг по извлечению и исследованию клещей в городах. Например, в 2016 г. из 3071 обратившихся – 74,8% городские жители и 25,2% – сельские. В то же время, среди заболевших в 2017г. (33 человека) на долю городских жителей пришлось уже только 57,6%, а интенсивные показатели были выше среди сельских жителей – 6,7 против 5,8 на 100 тыс. населения среди горожан.

Объемы акарицидных обработок возросли более чем в два раза, но это не отразилось на показателях обращаемости населения. Оценить вклад

этого профилактического мероприятия в снижение заболеваемости КЭ на основании имеющихся данных не представляется возможным. Площади обработанных территорий несоизмеримо малы по сравнению со всей территорией РХ и в сумме составили всего 3,7 тыс. га за 10 лет. Кроме того, акарицидные обработки проводились в местах массового организованного отдыха, а заболевали почти исключительно лица, заразившиеся за пределами таких мест. Так, по данным 2016 г., из 33-х заболевших КЭ у 42,4% контакт с клещами произошел на дачных участках и огородах, у 33,3% – при отдыхе на природе, у 11,2% – во время охоты, рыбалки, сбора дикоросов. В 6,1% случаев факт присасывания переносчика не был установлен.

Тренд снижения вирусиформности клещей в 2007–2016 гг. был статистически значимым (см. табл. 1). За период наблюдений заметны колебания этого показателя, причины которых нуждаются в дополнительном изучении. Обращает на себя внимание, что максимальный показатель вирусиформности приходится на 2009 г. с максимальным числом заболевших и обратившихся по поводу присасывания клещей.

Таким образом, проанализировано несколько влияющих на заболеваемость КЭ факторов: управляемого характера (увеличение

Таблица 2.

Ранговые места муниципальных образований Республики Хакасия по значению СМП заболеваемости КЭ и количественным характеристикам причинных факторов со статистически значимыми направлениями трендов их изменения (2007–2016 гг.)

Уровни заболеваемости	Муниципальные образования (города, районы)	Заболеваемость	Факторы, влияющие на заболеваемость		
			вакцинация	акарицидные обработки	обращаемость с присасыванием клещей
Низкий	г.Абакан	* 9 ↓	12	5 ↑	10
	г.Сорск	13	6 ↑	10	9 ↓
	Усть-Абаканский район	10	9	6 ↑	13 ↓
	Алтайский район	12	13 ↑	13 ↑	12
	Орджоникидзевский район	11	8 ↑	12 ↑	6
Средний	г. Саяногорск	6	7	1 ↑	2 ↓
	г.Черногорск	8 ↓	11	11	11
	Ширинский район	7	4 ↑	4	7
	Аскизский район	5	5	2	8
Высокий	г. Абаза	1	3	3 ↑	1
	Боградский район	4	10	8	4 ↓
	Бейский район	3	2 ↑	9 ↑	5
	Тыштыпский район	2	1 ↑	7 ↑	3

Примечание: * цифрой обозначено ранговое место муниципального образования по анализируемому показателю; стрелка отражает достоверные тренды изменения показателей за рассматриваемый период времени: ↑ – рост, ↓ – снижение.

объемов вакцинации и площадей акарицидных работ) и естественного происхождения (снижение вирусофорности), которые, действуя совместно, могли быть причинами снижения заболеваемости населения КЭ на территории РХ в 2007–2016 гг. Наиболее значимым фактором, очевидно, явилась вакцинация, которой было охвачено около 10% совокупного населения. Следует учесть, что в соседних субъектах Федерации, и в стране в целом, в этот период зафиксированы аналогичные тенденции в движении заболеваемости КЭ [2–4, 8], что наводит на мысль о влиянии естественной многолетней цикличности в активности природных очагов [18].

На следующем этапе сравнивали характеристики управляемых причинных факторов на территориях с различным уровнем заболеваемости КЭ (табл. 2). При составлении таблицы использованы СМП заболеваемости (на 100 тыс. населения), СМП вакцинации (в % от численности населения), СМП обращаемости по поводу присасывания клещей (на 100 тыс. населения) и объемы акарицидных обработок (в гектарах суммарно за 10 лет). Ранговые места МО и тренды изменения показателей в динамике за 2007–2016 гг. значительно варьировали.

Если не принимать во внимание МО со спорадическими случаями КЭ, то за десятилетний период в семи из 10 МО наблюдалось снижение заболеваемости, но только в двух самых больших

по численности населения – на достоверном уровне. Подчеркнем, что в пределах группы с высоким уровнем заболеваемости во всех четырех административных районах произошло статистически не значимое уменьшение этого показателя.

Статистически значимое увеличение объемов вакцинации достигнуто в отдельных МО всех трех зон. Между ранговыми местами МО по уровню заболеваемости и объемами вакцинации населения наблюдается положительная связь средней силы ($r_s = 0,64$; $P < 0,05$), что, вероятно, отражает большую активность по проведению прививочной компании в районах с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой.

Площади акарицидных обработок достоверно увеличились в восьми из 13 МО, в том числе в четырех – в пределах зоны с низкой заболеваемостью. Корреляционная связь средней силы была статистически не значима ($r_s = 0,52$; $P > 0,05$). Очевидно, эта работа в большей степени определялась не риском заражения, а размещением по территории республики объектов, на которых обработки должны соответствовать современным требованиям.

Статистически значимой тенденции увеличения обращаемости за медицинской помощью после присасывания клещей не наблюдалось ни в одном из муниципальных образований, но на отдельных территориях всех трех зон отмечено уменьшение числа обратившихся (см. табл. 2).

Парадоксальная, на первый взгляд, сильная положительная корреляционная связь ($r_s = 0,75$; $P < 0,01$) между показателями обращаемости населения и заболеваемости КЭ свидетельствует о том, что население неблагополучных по клещевому энцефалиту территорий в большей степени обеспокоено возможностью заражения. Очевидно также, что регистрируемый уровень обращаемости не является существенным фактором снижения заболеваемости.

Проведенный анализ свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к планированию профилактических мероприятий в зависимости от риска заражения КЭ. Аналогичные выводы представлены в ряде публикаций по другим эндемичным территориям [4, 11, 18]. Очевидно, что в выделенных нами зонах с высоким и средним уровнем заболеваемости требуется проведение всего комплекса мер профилактики КЭ, который предлагается в работе В.К. Ястребова и Т.Г. Хазовой [11]. Следует также принимать во внимание сочетанность природных очагов нескольких «клещевых» инфекций на территории РХ [18, 14]. В условиях ограниченных материальных и финансовых ресурсов очередность и объемы мероприятий могут быть определены с учетом пространственной неоднородности заболеваемости в отдельных МО республики. Принимая во внимание, что основная доля заболевших – это люди, не привитые против КЭ из зоны со стабильно

высоким уровнем заболеваемости, для снижения этого показателя в РХ в целом следует планировать увеличение объемов вакцинации в первую очередь именно в этих районах. Целесообразно повышение информированности населения и доступности услуг по экстренной профилактике клещевых инфекций, прежде всего в пределах зоны с высокой заболеваемостью.

Выводы

1. За 10-летний период (2007–2016 гг.) в Республике Хакасия наблюдалась статистически значимая тенденция снижения заболеваемости клещевым энцефалитом и выраженная неравномерность территориального распределения среднесезонных показателей с разбросом от 0,9 до 44,2 на 100 тыс. населения в разных муниципальных образованиях.
2. В ранжированных списках муниципальных образований отмечена положительная корреляционная связь заболеваемости с объемами вакцинации и обращаемостью населения за медицинской помощью после присасывания клещей.
3. Результаты сравнительного анализа факторов управляемого и неуправляемого характера на территориях с различной заболеваемостью подтверждают целесообразность использования риск-ориентированного подхода к профилактике клещевого энцефалита.

Литература

1. Чернохаева Л. Л., Холодильников И. С., Пакскина Н. Д. Современный ареал клещевого энцефалита в Российской Федерации. Медицинская вирусология. 2016; 1 (30): 6–22.
2. Носков А. К., Никитин А. Я., Андаев Е. И., Пакскина Н. Д., Яценко Е. В., Беригина Е. В. и др. Клещевой вирусный энцефалит в Российской Федерации: особенности эпидемического процесса в период устойчивого спада заболеваемости, эпидемиологическая ситуация в 2016 г., прогноз на 2017 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2017; 1: 37–43.
3. Дмитриева Г. М., Саламова Л. В., Кострыкина Т. В. Опыт практического применения системы эпидемиологического надзора за клещевым вирусным энцефалитом в Красноярском крае. Национальные приоритеты России. 2014; 13 (3): 63–65.
4. Ефимова А. Р., Дроздова О. М. Эпидемиологическая характеристика сочетанного природного очага иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Кемеровской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16 (2): 70–74.
5. Мельникова О. В., Адельшин Р. В., Трушина Ю. Н., Сидорова Е. А., Андаев Е. И. Обнаружение опасных патогенов в иксодовых клещах на территории Республики Тыва. Журнал инфектологии. 2015; 7 (3 приложение): 56–57.
6. Мельникова О. В., Адельшин Р. В., Трушина Ю. Н., Сидорова Е. А., Худченко С. Э., Андаев Е. И. и др. Обследование территории Республики Тыва на некоторые клещевые природно-очаговые инфекции. Инфекционные болезни. 2014; 12 (4): 48–55.
7. Рубина М. А., Наумов Р. А. Распределение клещей на северном склоне Западного Саяна и факторы его определяющие. Сообщение 1. Распределение взрослых. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1975; 1 (44): 10–16.
8. Рудакова С. А., Щучинова Л. Д., Щучинов Л. В., Рудаков Н. В., Любенко А. Ф., Малькова М. Г. Современное состояние природных очагов инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, в Республике Алтай. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 1 (80): 17–19.
9. Соколов В. М., Лысенко Г. В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и мероприятия по его профилактике в Кемеровской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 4: 47–55.
10. Хазова Т. Г. Современные эколого-паразитологические особенности клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в Красноярском крае: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Тюмень: 1998.
11. Ястребов В. К., Хазова Т. Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита. Национальные приоритеты России. 2011; 2: 31–35.
12. Никитин А. Я., Балаханов С. В., Андаев Е. И., Хазова Т. Г., Евтушок Г. А., Козловский Л. И. и др. Эпидемиологическая обстановка по клещевому энцефалиту, ее прогноз и основные направления профилактических мероприятий в регионах Сибири. Проблемы особо опасных инфекций. 2008; 4 (98): 21–24.
13. Гутова В. П. Эпизоотологическая и эпидемиологическая характеристика очагов клещевого энцефалита в районе Саянского территориально-производственного комплекса и прогноз ожидаемых изменений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва: 1986.
14. Наумов Р. Л., Гутова В. П., Ершова А. С., Папельницкая Н. П. Зараженность таежного клеща боррелиями в Западном Саяне. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1994; 3: 19–20.
15. Колпаков С. Л., Яковлев А. А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (4): 34–39.
16. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Жданова С. Н., Заруднев Е. А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011.
17. Ивантер Э. В., Коросов А. В. Элементарная биометрия. Петрозаводск: ПетрГУ; 2013.
18. Злобин В. И., Рудаков Н. В., Малов И. В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука; 2015.

References

1. Chernokhaeva L. L., Kholodilov I. S., Paksina N. D. Current areal of tick-borne encephalitis in the Russian Federation. Medicinskaya virusologia. [Medical virology]. 2016; 1(30):6–22 (in Russian).

2. Noskov A. K., Nikitin A. Ya, Andaev E. I., Pakschina N. D., Yatsmenko E. V., Verigina E. V. et al. Tick-borne virus encephalitis in the Russian Federation: features of epidemic process in steady morbidity decrease period. Epidemiological condition in 2016 and the forecast for 2017. Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2017; 1 : 37–43. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-37-43 (in Russian).
3. Dmitrieva G. M., Salyamova L. V., Kostyukina T. V. Experience of practical application of the system of epidemiological surveillance for tick-borne virus encephalitis in Krasnoyarsk Territory. Nacionalnie prioritety Rossii. [Russia's National Priorities]. 2014; 13(3):63–65 (in Russian).
4. Efimova A. R., Drozdova O. M. Epidemiological characterization of the combined natural focus of Ixodidae tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis in Kemerovo region. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2017; 16(2): 70–74 (in Russian).
5. Melnikova O. V., Adelshin R. V., Trushina Yu. N., Sidorova E. A., Andaev E. I. Revealing of dangerous pathogens in Ixodidae ticks at the territory of Republic Tyva. Zhurnal infektologii. [Journal Infectology]. 2015; 7(appendix 3):56–57 (in Russian).
6. Melnikova O. V., Adelshin R. V., Trushina Yu. N., Sidorova E. A., Hudchenko S. E., Andaev E. I. et al. Inspection of the territory of Republic Tyva for some tick-borne natural-focal infections. Infekcionnye bolezni. [Infectious Diseases]. 2014; 12(4):48–55 (in Russian).
7. Rubina M. A., Naumov R. A. Distribution of ticks at the northern flank of hill Western Sayan and its defining factors. Report 1. Distribution of adults. Medicinskaya parasitologia i parazitarnye bolezni. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1975; 1(44):10–16 (in Russian).
8. Rudakova S. A., Shchuchinova L. D., Shchuchinov L. V., Rudakov N. V., Lyubenko A. F., Malkova M. G. Current state of natural foci of infections transmitted by Ixodidae ticks in Republic Altai. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 1 (80):17–19 (in Russian).
9. Sokolov V. M., Lysenko G. V. Epidemiological situation for tick-borne encephalitis and measures for its prevention in the Kemerovo region. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2010; 4:47–55 (in Russian).
10. Khazova T. G. Current ecological-parasitological features of tick-borne encephalitis and tick-borne rickettsiosis in Krasnoyarsk Territory: Avtoreferat Doctorate of biol. sci. diss. Tyumen: 1998 (in Russian).
11. Yastrebov V. K., Khazova T. G. Optimization of system of epidemiological surveillance and prevention of tick-borne virus encephalitis. Nacionalnie prioritety Rossii. [Russia's National Priorities]. 2011; 2:31–35 (in Russian).
12. Nikitin A. Ya., Balakhonov S. V., Andaev E. I., Khazova T. G., Evtushok G. A., Kozlovsky L. I., Ivanova E. V. Tick-borne encephalitis epidemiological situation, its prognostication and main trends of preventive measures in Siberian regions. Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2008; 98:21–24 (in Russian).
13. Gutova V. P. Epizootological and epidemiological characteristic of tick-borne encephalitis foci close by Sayansk territorial and production complex and the forecast of the expected changes. Doctorate of med. sci. diss. Moscow: 1986 (in Russian).
14. Naumov R. L., Gutova V. P., Ershova A. S., Papelnitskaya N. P. Contamination of the taiga ticks with borrelia in Western Sayan. Medicinskaya parasitologia i parazitarnye bolezni. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1994; 3:19–20 (in Russian).
15. Kolpakov S. L., Yakovlev A. A. Concerning methodology of epidemiological situation assessment. Epidemiologiya i infektionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2015; 4(20):34–9 (in Russian).
16. Savilov E. D., Astafiev V. A., Zhdanov C. N., Zarudnev E. A. Epidemiological analysis: Methods of statistical processing of data. Novosibirsk: Nauka-Center; 2011 (in Russian).
17. Ivantseva Ye. V., Korosov A. V. Elementary biometrics. Petrozavodsk: PetrGU; 2013 (in Russian).
18. Zlobin V. I., Rudakov N. V., Malov I. V. Tick-borne transmissible infections. Novosibirsk: Nauka; 2015 (in Russian).

Современное состояние специфической профилактики холеры

И. А. Беспалова (plague@aanet.ru), И. А. Иванова, Н. Д. Омельченко,
А. В. Филиппенко, А. А. Труфанова

ФГУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

Резюме

Угроза выноса холеры из эндемичных стран и реальность возникновения заносных эпидемических очагов остается актуальной проблемой и требует постоянного совершенствования специфической профилактики этого заболевания. Обзор посвящен анализу эффективности зарегистрированных противохолерных вакцин, а также возможным перспективам совершенствования специфической профилактики холеры.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, вакцины, аттенуированные штаммы, иммуногенность, протективность

Current State of Cholera Specific Prophylaxis

I. A. Besspalova (plague@aanet.ru), I. A. Ivanova, N. D. Omelchenko, A. V. Filippenko, A. A. Trufanova

Federal State Health Institution the Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, Rostov-on-Don

Abstract

The threat of cholera spread beyond the borders of endemic countries and the realness of the emergence of introduced epidemic foci remain the actual problems and necessitate continuous development of specific prophylaxis of this disease. The review is dedicated to the analysis of the effectiveness of licensed cholera vaccines as well as to possible perspectives of the advancement of cholera specific prophylaxis.

Key words: *Vibrio cholerae*, vaccines, attenuated strains, immunogenicity, protectivity

Продолжительные и частые эпидемии холеры, появление новых генетически измененных модифицированных штаммов, вызывающих

все более тяжелые клинические формы, расширение спектра и повышение уровня антибиотикорезистентности являются причиной того, что

не ослабевает внимание медицинских кругов к этому заболеванию [1]. В настоящее время действующие очаги холеры отмечены на территории Юго-Восточной Азии, Африки и Америки. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно имеют место около 2,9 млн случаев холеры, из которых 95 тыс. заканчиваются летальным исходом [2]. Остается актуальной угроза выноса инфекции из эндемичных стран и возникновения заносных эпидемических очагов, что требует постоянной готовности к экстренному проведению мероприятий по локализации и ликвидации очагов холеры [3]. Решающую роль в профилактике этого заболевания играет многосторонний подход, заключающийся в сочетании санитарно-гигиенических мероприятий, специфической профилактики и информировании общественности [4]. Показано, что даже вакцины с невысокой иммуногенностью, в случае широкого их применения, способны обеспечивать защиту за счет развития популяционного иммунитета [5–7].

Важным шагом ВОЗ являлось создание с 2013 г. запаса противохолерных вакцин [8]. Несмотря на это, в глобальном масштабе медики сталкиваются с дефицитом вакцин против холеры, например, запросы властей Судана и Гаити не были удовлетворены [9]. По этой причине ВОЗ сообщила о необходимости дальнейшего наращивания резервного запаса оральных вакцин против холеры.

В настоящее время в мире зарегистрировано несколько противохолерных вакцин: Dukoral® (Швеция, 1991 г.), mORC-VAX (Вьетнам, 1997/2009 гг.), Shanchol™ (Индия, 2009 г.), Euvichol® (Корея, 2015 г.), Vaxchora™ (США, 2017 г.) [10].

Моновалентная оральная вакцина Dukoral® (Швеция) применяется с девяностых годов прошлого века для вакцинации взрослых и детей старше двух лет в более чем шестидесяти странах [11, 12]. Она состоит из смеси убитых целых клеток *Vibrio cholerae* O1 серотипа сероваров Инаба, Огава классического и Эль тор биоваров (всего около $1,25 \times 10^{11}$ микробных клеток) и очищенной рекомбинантной субъединицы В холерного токсина (ХТ) (в дозе 1 мг). Вакцина представляет собой беловатую суспензию, упакованную в стеклянный флакон. В комплект входит гидрокарбонат натрия в виде белых шипучих гранул с ароматом малины для приготовления буферного раствора, защищающего вакцину от действия кислой среды желудка. При транспортировке и хранении необходимо соблюдение температурного режима (от 2 до 8 °C). Вакцина Dukoral® применяется двукратно с интервалом в одну–две недели. Ревакцинацию взрослых проводят каждые два года, а детей в возрасте 2–5 лет – через шесть месяцев.

Клинические испытания этой вакцины показали во всех возрастных категориях, что она обеспечивает защиту в первые шесть месяцев наблюдения у 80–85% привитых, спустя три года – у 50–60% [12]. При этом отмечалось снижение

титра специфических антител в первый год после вакцинации. Кроме этого, вакцина Dukoral® давала низкий уровень защиты детей до пятилетнего возраста [13] и не защищала от холеры, вызванной *V. cholerae* O139 серогруппы [12].

Изучение иммуногенности и безопасности вакцины среди ВИЧ-инфицированных не выявило побочных реакций и прогрессирования клинических проявлений болезни. В ходе полевых исследований в Мозамбике Dukoral® обеспечивал защиту у 84% ВИЧ-инфицированных [14].

Вакцина не рекомендуется беременным, но разрешена кормящим женщинам.

Dukoral® обеспечивает кратковременную защиту от энтеротоксигенных штаммов кишечной палочки (ETEC), так как субъединица В ХТ дает перекрестную реакцию с антигенами *Escherichia coli* и таким образом на 43% снижает риск развития диареи, вызванной ETEC [15, 16]. Dukoral® доказала свою эффективность и безопасность при профилактике диарейных инфекций у посещающих эндемичные территории [17, 18].

Однако применение данной вакцины для борьбы с эпидемической холерой при низком уровне жизни населения ограничивается рядом проблем: сложности с наличием питьевой воды для приготовления буферного раствора; необходимостью приема нескольких доз вакцины; соблюдение холодной цепи при транспортировке и хранении; высокой стоимостью одной дозы (около 5\$).

В конце 80-х годов прошлого века во Вьетнаме начато производство местной оральной вакцины, подобной вакцине Dukoral®, но не содержащей субъединицу ХТ, что существенно удешевило ее (1,25\$). Кроме этого, для использования вакцины не требовался буферный раствор. Двукратная иммунизация обеспечивала защиту у 66% привитых взрослых и детей старше одного года в течение 8–10 месяцев [19]. После добавления в вакцину убитых холерных вибрионов O139 серогруппы вьетнамский производитель VaBiotech лицензировал новую вакцину под торговым названием ORC-Vax. Прививали двукратно с интервалом в две недели взрослых и детей от года. Новая вакцина обеспечивала защиту привитых в течение 3–5 лет [20], но не вызывала формирование антитоксического иммунитета. Несмотря на то, что около 20 млн доз вакцины были использованы в программах общественного здравоохранения Вьетнама, ORC-Vax не соответствовала требованиям ВОЗ. Методы ее производства не были стандартизированы, что приводило в некоторых случаях к реверсии вирулентных свойств штаммов. Поэтому была создана новая двухвалентная (O1/O139) вакцина, в которой классический штамм *V. cholerae* O1 Inaba 569B, продуцирующий большое количество ХТ, был заменен двумя альтернативными классическими штаммами: убитым кипячением *V. cholerae* Inaba Cairo 48 и *V. cholerae* Ogawa Cairo 50, инактивированным формалином. Процесс производства

вакцины был стандартизирован в соответствии с требованиями ВОЗ [21]. Испытания новой модифицированной вакцины во Вьетнаме показали, что она является безопасной и обладает протективной способностью по отношению к возбудителю холеры 01 серогруппы [22]. Оценка иммуногенности этой вакцины на эндемичной по холере территории Индии выявила повышение в четыре и более раза титров вибриоцидных антител к *V. cholerae* 01 в сыворотке крови привитых – у 53% взрослых и 80% детей. Продукция вибриоцидных антител к *V. cholerae* 0139 оказалась менее выраженной [23]. По результатам клинических испытаний бивалентная убитая цельноклеточная пероральная вакцина в начале 2009 г. была лицензирована только для Вьетнама под названием mORC-Vax [24]. Ее двукратное применение с двухнедельным интервалом защищает взрослых и детей от года в течение двух лет, после чего требуется ревакцинация.

Эта же вакцина лицензирована для Индии как Shanchol (2009 г.), а для Кореи - Euvichol® (2015 г.). Shanchol (производитель: Shantha Biotechnics, Hyderabad, Индия) выпускается в жидком виде по одной и пять доз. Рекомендуются двукратная схема вакцинации взрослых и детей от года с интервалом в две недели, с последующей ревакцинацией через два года [24]. Вакцина должна храниться при температуре от 2 до 8 °C не более двух лет.

Результаты клинических испытаний, проведенных в Индии, показали, что бивалентная убитая цельноклеточная пероральная вакцина, соответствующая стандартам ВОЗ, безопасна, защищает от холеры на эндемичной территории, может использоваться для вакцинации детей в возрасте от года [25, 26] и обеспечивает защиту до пяти лет [27–29].

Кроме Индии, эта вакцина нашла применение в других странах [30]. Пероральная двукратная вакцинация населения Бангладеш обеспечивала защиту от инфекции взрослых и детей от 1 года и не вызывала серьезных побочных эффектов ни в одной из возрастных групп [31]. Эффективность данной вакцины подтверждена при ликвидации вспышки холеры в Гвинее [32]. Исследование бивалентной вакцины в Эфиопии показало, что она безопасна и индуцирует мощный иммунный ответ против возбудителя холеры [33]. При оценке эффективности вакцины Shanchol в Гаити сделан вывод о том, что она высокоиммуногенна для взрослых и детей при двукратном применении [34]. Эта вакцина сохраняет значительную иммуногенность при вакцинации ВИЧ-инфицированных, обеспечивая этой группе населения защиту от холеры [35].

Следует отметить, что даже однократная иммунизация населения вакциной Shanchol приводила к развитию выраженного иммунного ответа у населения эндемичных по холере территорий. После приема одной дозы вакцины во время вспышек

в Индии (г. Калькутта) отмечено четырехкратное увеличение индукции вибриоцидных антител [36]. Исследования, которые финансировала организация «Врачи без границ» во время вспышки холеры в мае 2015 г. в Джубе (Южный Судан) показали, что одна доза вакцины эффективно предотвращала развитие заболевания. Полученные результаты свидетельствуют в пользу стратегии применения одной дозы вакцины в период эпидемий [37].

Вакцина с аналогичным составом и теми же характеристиками, что и Shanchol, прошла клинические испытания в Кореи [38] и на Филиппинах [39]. Выявлено, что оральная противохолерная вакцина безопасна и иммуногена. Две дозы вакцины, введенные с интервалом в две недели, вызывали значительный вибриоцидный ответ у взрослого контингента. В декабре 2015 г. в Кореи данная вакцина была лицензирована под названием Euvichol® (EuBiologics Co., Ltd, Корея) и в том же году одобрена ВОЗ. Euvichol® как и Shanchol, благодаря относительно низкой стоимости (около 1,85\$) является вакциной, пригодной для использования в странах с низким доходом, где холера по-прежнему отрицательно влияет на экономику и здоровье населения [39].

В США возникла необходимость в создании однодозовой противохолерной вакцины с высокими иммуногенными и протективными свойствами для лиц, совершающих поездки в эндемичные по холере регионы. Наилучшие результаты в клинических испытаниях показал аттенуированный дериват классического штамма *V. cholerae* 01 Inaba 569B – CVD 103-HgR (США). Установлено, что основанная на этом штамме вакцина PXVX0200 имела хорошую переносимость. Наличие вибриоцидных антител регистрировалось уже через 10 дней с момента приема одной дозы этой вакцины, а общие уровни вибриоцидных и анти-ХТ антител составляли 89 и 57% соответственно [40]. Полученные результаты свидетельствовали о целесообразности дальнейшего совершенствования этой оральной вакцины [41].

В июне 2016 г. живая аттенуированная холерная вакцина CVD 103-HgR (Vaxchora™, производитель PaxVax, США) была одобрена Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA USA) и рекомендована Консультативным комитетом по практике иммунизации (ACIP) для активной иммунизации против заболевания, вызванного *V. cholerae* 01 серогруппы лиц в возрасте от 18 до 64 лет, направляющихся в эндемичные по холере территории [42]. Она применяется перорально однократно. В состав вакцины входят лиофилизированные клетки штамма *V. cholerae* CVD 103-HgR и буфер. Для приготовления одной дозы Vaxchora™ необходимо 100 мл воды. При хранении и транспортировке вакцины требуется соблюдение холодовой цепи.

Следующие шаги по совершенствованию вакцины Vaxchora™ будут включать: оценку ее действия

в отношении детей, мониторинг безопасности и эффективности после лицензирования, упрощение холодовой цепи, уменьшение/устранение необходимости использования воды, а также возможность адаптации вакцины для развивающихся стран. Кроме того, нет данных о протективных свойствах этой вакцины в отношении холерных вибрионов O139 и O1 серогрупп [42].

В Российской Федерации на базе противочумного института «Микроб» производят лицензированную на национальном уровне таблетированную холерную бивалентную химическую вакцину, которая представляет собой смесь холерогена-анатоксина и О-антигенов, полученных из инактивированных формалином бульонных культур *V. cholerae* O1 классического биовара штаммов 569В или KM76 серовара Инаба и M41 серовара Огава [3]. В 1992 г. вакцина прошла государственные испытания, апробирована на волонтерах, в том числе на детях и подростках и включена в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцина рекомендована для лиц, выезжающих в эндемичные страны, а также населению районов, граничащих с неблагополучными по холере территориями, в случае неблагоприятной обстановки [43].

Вакцина производится в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендованная температура хранения от 0 до 8 °С. Одна прививочная доза для взрослых составляет три таблетки, для подростков от одиннадцати до семнадцати лет – две таблетки, для детей в возрасте от двух до десяти лет – одна таблетка. У привитых наблюдается продукция антитоксических антител, а также вибриоцидных антител к обоим сероварам холерных вибрионов, которые обнаруживаются через шесть месяцев после прививки [43]. В настоящее время с целью повышения биологической безопасности ведется модернизация производства вакцины и изучается

возможность замены используемых токсигенных штаммов на атоксигенные [44, 45].

В настоящее время идеальной вакцины, которая бы отвечала всем требованиям ВОЗ, до сих пор не существует. Атенуированные вакцины способны индуцировать мощный протективный ответ даже после однократного применения [37, 46], но могут оказывать негативное действие на больных с ослабленным иммунитетом. Убитые вакцины с успехом продемонстрировали свой потенциал по защите населения эндемичных районов, однако не способны обеспечивать долгосрочную защиту и не могут назначаться детям в возрасте до года. При разработке оптимальной вакцины против холеры необходимо решить целый ряд задач, в частности, чтобы препарат обеспечивал формирование длительного напряженного антибактериального и антитоксического иммунитета, был эффективен и для детей до пяти лет, не требовал для транспортировки и хранения соблюдения холодовой цепи [13, 45, 47, 48–60].

Перспективным направлением отечественных научных исследований является создание безопасной пероральной вакцины против холеры, вызванной *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп, а также универсальной технологии ее производства [43].

Потребность в вакцинах, одновременно защищающих население от нескольких инфекций, привела к разработке комбинированных противохолерных вакцин [61–63]. Важным направлением в плане совершенствования иммунопрофилактики холеры являются новые системы доставки антигенов к слизистым («искусственные клетки», липосомы, микросферы, микрокапсулы).

Современные требования, предъявляемые ВОЗ к разрабатываемым вакцинным препаратам, заключаются в их однократном введении, не требующем воды или буфера, независимости от холодовой цепи, возможности использования для вакцинации детей младше двух лет. Кроме этого, они должны обеспечивать формирование напряженного длительного иммунитета [64].

Литература

- Desai S. N., Clemens J. D. An overview of cholera vaccines and their public health implications. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24 (1): 85–91.
- <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=72454>
- Онищенко Г. Г., Кутырев В. В., Щуковская Т. Н., Смирнова Н. И., Никифоров А. К., Ерёмин С. А. и др. Специфическая профилактика холеры в современных условиях. Проблемы особо опасных инфекций. 2011; 107: 5–12.
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/ru/>
- Emch M., Ali M., Park J. K., Yunus M., Sack D. A., Clemens J. D. Relationship between neighbourhood-level killed oral cholera vaccine coverage and protective efficacy: evidence for herd immunity. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35 (4): 1044–1050.
- Bishop A. L., Camilli A. *Vibrio cholerae*: lessons for mucosal vaccine design. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10 (1): 79–94.
- Lopez A. L., Gonzales M. L., Aldaba J. G., Nair G. B. Killed oral cholera vaccines: history, development and implementation challenges. *Ther. Adv. Vaccines.* 2014; 2 (5): 123–136.
- Desai S. N., Pezzoli L., Alberti K. P., Martin S., Costa A., Perea W. et al. Achievements and challenges for the use of killed oral cholera vaccines in the global stockpile era. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 13 (3): 579–587.
- <http://www.un.org/russian/news/story.asp?NewsID=25212#WVDBBJLgynQ>
- https://www.stopcholera.org/sites/cholera/files/comparison_of_currently_manufactured_ocv.pdf
- Borde A., Larsson A., Holmgren J., Nygren E. Preparation and evaluation of a freeze-dried oral killed cholera vaccine formulation. *Eur. J. Biopharm.* 2011; 79 (3): 508–518.
- Lopez-Gigosos R. M., Plaza E., Diez-Diaz R. M., Calvo M. J. Vaccination strategies to combat an infectious globe: oral cholera vaccines. *J. Glob. Infect. Dis.* 2011; 3 (1): 56–62.
- Kabir S. Critical analysis of compositions and protective efficacies of the oral killed cholera vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21 (9): 1195–1205.
- Lucas M. E., Deen J. L., von Seidlein L., Wang X. Y., Ampuero J., Puri M. et al. Effectiveness of mass oral vaccination in Beira, Mozambique. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 757–767.
- Lopez-Gigosos R., Garcia-Forteza P., Reina E., Plaza-Martin E. Effectiveness in prevention of travellers' diarrhoea by an oral cholera vaccine WC/rBS. *Travel Med. Infect. Dis.* 2007; 5 (6): 380–384.

16. Lopez-Gigosos R, Garcia-Fortea P, Calvo M. J., Reina E., Diez-Diaz R., Plaza E. Effectiveness and economic analysis of the whole cell/recombinant B subunit (WC/rBS) inactivated oral cholera vaccine in the prevention of traveller's diarrhea. BMC Infect. Dis. 2009; 9 (1): 65.
17. Jelinek T., Kollaritsch H. Vaccination with Dukoral against travelers' diarrhea (ETEC) and cholera. Expert. Rev. Vaccines. 2008; 7 (5): 561–567.
18. Gabutti G., Aquilina M., Cova M., Guiffreda S., Lizioli A., Protano D. et al. Prevention of fecal-orally transmitted diseases in travelers through an oral anticholeric vaccine (WC/rBS). J. Prev. Med. Hyg. 2012; 53 (4): 199–203.
19. Shin S., Desai S. N., Sah B. K., Clemens J. D. Oral vaccines against cholera. Clin. Infect. Dis. 2011; 52 (11): 1343–1349.
20. Thiem V. D., Deen J. L., von Seidlein L., Canh do G., Anh D. D., Park J. K. et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. Vaccine. 2006; 24: 4297–4303.
21. World Health Organization, WHO expert committee on Biological standardization, 52nd report. 2004, Geneva, Switzerland. WHO.
22. Anh D. D., Canh D. G., Lopez A. L., Thiem V. D., Long P. T., Son N. H. et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. Vaccine. 2007; 25: 1149–1155.
23. Mahalanabis D., Lopez A. L., Sur D., Deen J., Manna B., Kanungo S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. PLoS ONE. 2008; 3 (6): 2323.
24. http://www.who.int/immunization/documents/Cholera_PP_Accomp_letter_10_Mar2010_Russian.pdf?ua=1
25. Sur D., Lopez A. L., Kanungo S., Paisley A., Manna B., Ali M. et al. Efficacy and safety of a modified killed whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009; 374 (9702): 1694–1702.
26. Sur D., Kanungo S., Sah B., Manna B., Ali M., Paisley A. M. et al. Efficacy of a low-cost, inactivated whole-cell oral cholera vaccine: results from 3 years of follow-up of a randomized, controlled trial. PLoS Negl. Trop. Dis. 2011; 5 (10): e1289.
27. Bhattacharya S. K., Sur D., Ali M., Kanungo S., You Y. A., Manna B. et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Infect. Dis. 2013; 13 (12): 1050–1056.
28. Wierzbicka T. F., Kar S. K., Mogasale V. V., Kerretta A. S., You Y. A., Baral P. Effectiveness of an oral cholera vaccine campaign to prevent clinically-significant cholera in Odisha State, India. Vaccine. 2015; 33 (21): 2463–2469.
29. Kanungo S., Lopez A. L., Ali M., Manna B., Kim D. R., Mahapatra T. et al. Vibriocidal antibody responses to a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in a phase III trial in Kolkata, India. PLoS One. 2014; 9 (5): e96499.
30. Jeuland M., Cook J., Poulos C., Clemens J., Whittington D.; DOMI Cholera Economics Study Group. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multisite analysis. Value Health. 2009; 12 (6): 899–908.
31. Saha A., Chowdhury M. I., Khanan F., Bhuiyan M. S., Chowdhury F., Khan A. I. et al. Safety and immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccines Shanchol, in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. Vaccine. 2011; 29 (46): 8285–8292.
32. Luquero F. J., Grout L., Giglonecki I., Sakoba K., Traore B., Heile M. et al. Use of *Vibrio cholerae* vaccine in an outbreak in Guinea. N. Engl. J. Med. 2014; 370 (22): 2111–2120.
33. Desai S., Akalu Z., Teshome S., Teferi M., Yamaiah L., Kim D. R. et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating safety and immunogenicity of the killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Ethiopia. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2015; 93 (3): 527–533.
34. Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Jerome J. C., Franke M. F. et al. Immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole cell oral cholera vaccine, Shanchol, in Haiti. PLoS Negl. Trop. Dis. 2014; 8 (5): 2828.
35. Ivers L. C., Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Herome J. G. Immunogenicity of the bivalent oral cholera vaccine Shanchol in Haitian adults with HIV infection. J. Infect. Dis. 2015; 212 (5): 779–783.
36. Kanungo S., Paisley A., Lopez A. L., Bhattacharya M., Manna B., Kim D. R. et al. Immune responses following one and two doses of the reformulated, bivalent, killed, whole-cell, oral cholera vaccine among adults and children in Kolkata, India: A randomized, placebo-controlled trial. Vaccine. 2009; 27 (49): 6887–6893.
37. Azman A. S., Parker L. A., Rumunu J., Tadesse F., Grandesso F., Deng L. L. et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. Lancet Glob. Health. 2016; 4 (11): e856–e863.
38. Baik Y. O., Choi S. K., Kim J. W., Yang J. S., Kim I. Y., Kim C. W. et al. Safety and immunogenicity assessment of an oral cholera vaccine through phase 1 clinical trial in Korea. J. Korean Med. Sci. 2014; 29 (4): 494–501.
39. Baik Y. O., Choi S. K., Olveda R. M., Espos R. A., Ligsay A. D., Montellano M. B. et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccines (Euvichol vs Shanchol) in the Philippines. Vaccine. 2015; 33 (46): 6360–6365.
40. Chen W. H., Greenberg R. N., Pasetti M. F., Livio S., Lock M., Gurwith M. et al. Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR prepared from new Master and Working Cell Banks. Clin. Vaccine Immunol. 2014; 21 (1): 66–73.
41. Chen W. H., Cohen M. B., Kirkpatrick B. D., Brady R. C., Galloway D., Gurwith M. et al. Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 El Tor. Clin. Infect. Dis. 2016; 62 (11): 1329–1335.
42. Levine M. M., Chen W. H., Kaper J. B., Lock M., Danzig L., Gurwith M. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. Expert Rev Vaccines. 2017; 16 (3): 197–213.
43. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Кутырев В. В., Смирнова Н. И., Щербакова С. А., Москвитина Э. А. и др. Актуальные проблемы эпидемиологического надзора, лабораторной диагностики и профилактики холеры в Российской Федерации. Журн. микробиол. 2016; 1: 89–101.
44. Комиссаров А. В., Никифоров А. К., Перепелица А. И., Еремин С. А., Громова О. В., Васин Ю. Г. и др. Аппаратный метод обессоливания антигенных компонентов холерной химической вакцины. Проблемы особо опасных инфекций. 2014; 4: 61–64.
45. Еремин С. А., Шуковская Т. Н., Комиссаров А. В., Волох О. А., Громова О. В., Ключева С. Н. и др. Технология производства новой холерной химической вакцины с использованием аттоксигенных штаммов *Vibrio cholerae*. Холера и патогенные для человека вибрионы: Материалы совещания специалистов Роспотребнадзора по вопросам совершенствования эпидемиологического надзора за холерой. Ростов-на-Дону; 2013; 26: 232–235.
46. Ryan E. T., Calderwood S. B., Qadri F. Live attenuated oral cholera vaccines. Expert Rev. Vaccines. 2006; 5 (4): 483–494.
47. Muse M., Grandjean C., Wade T. K., Wade W. F. A one dose experimental cholera vaccine. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2012; 66 (1): 98–115.
48. Pastor M., Esquisabel A., Talavera A., Año G., Fernández S., Cedré B. et al. An approach to cold chain free oral cholera vaccine: in vitro and in vivo characterization of *Vibrio cholerae* gastro-resistant microparticles. Int. J. Pharm. 2013; 448 (1): 247–58.
49. Омельченко Н. Д., Мишанькин Б. Н., Иванова И. А., Дуванова Л. В., Шипко Е. С. и др. Изучение иммуногенных свойств наружных мембран холерного вибриона. Медицинская иммунология. 2015; 17 (3): 120–121.
50. Fernández S., Año G., Castaño J., Pino Y., Uribarri E., Riverón L. A. et al. Evaluation of enteric-coated tablets as a whole cell inactivated vaccine candidate against *Vibrio cholerae*. Travel. Med. Infect. Dis. 2013; 11 (2): 103–109.
51. Lebens M., Karlsson S. L., Kapgard S., Blomquist M., Ekman A., Nygren E., Holmgren J. Construction of novel vaccine strains of *Vibrio cholerae* co-expressing the Inaba and Ogawa serotype antigens. Vaccine. 2011; 29 (43): 7505–7513.
52. Ledón T., Ferrán B., Pérez C., Suzarte E., Vichi J., Marrero K. et al. TLP01, an mshA mutant of *Vibrio cholerae* O139 as a vaccine candidate against cholera. Microbes Infect. 2012; 14 (11): 968–978.
53. Kiaie S., Abtahi H., Mosayebi G., Alikhani M., Pakzad I. Recombinant toxin-coregulated pilus A (TcPA) as a candidate subunit cholera vaccine. Iran J. Microbiol. 2014; 6 (2): 68–73.
54. Ratanasuwan W., Kim Y. H., Sah B. K., Suwanagool S., Kim D. R., Anekthananon A. et al. Peru-15 (CholeraGarde®), a live attenuated oral cholera vaccine, is safe and immunogenic in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive adults in Thailand. Vaccine. 2015; 33 (38): 4830–4836.
55. Sinha R., Koley H., Nag D., Mitra S., Mukhopadhyay A. K., Chattopadhyay B. Pentavalent outer membrane vesicles of *Vibrio cholerae* induce adaptive immune response and protective efficacy in both adult and passive suckling mice models. Microbes Infect. 2015; 17 (3): 215–27.
56. Jiang X. L., He Z. M., Peng Z. Q., Qi Y., Chen Q., Yu S. Y. Cholera toxin B protein in transgenic tomato fruit induces systemic immune response in mice. Transgenic Res. 2007; 16 (2): 169–175.
57. Sharma M. K., Singh N. K., Jani D., Sisodia R., Thungapathra M., Gautam J. K. et al. Expression of toxin co-regulated pilus subunit A (TCPA) of *Vibrio cholerae* and its immunogenic epitopes fused to cholera toxin B subunit in transgenic tomato (*Solanum lycopersicum*). Plant Cell Rep. 2008; 27 (2): 307–318.
58. Kim Y. S., Kim M. Y., Kim T. G., Yang M. S. Expression and assembly of cholera toxin B subunit (CTB) in transgenic carrot (*Daucus carota* L.). Mol. Biotechnol. 2009; 41(1): 8–14.
59. Tokuhara D., Yuki Y., Nochi T., Kodama T., Mejima M., Kurokawa S. et al. Secretory IgA-mediated protection against *Vibrio cholerae* and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* by rice-based vaccine. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2010; 107 (19): 8794–8799.
60. Karaman S., Cunnick J., Wang K. Expression of the cholera toxin B subunit (CTB) in maize seeds and a combined mucosal treatment against cholera and traveler's diarrhea. Plant Cell Rep. 2012; 31 (3): 527–537.
61. Eko F. O., Okenu D. N., Singh U., He Q., Black C., Igietseme J. U. Evaluation of a broadly protective Chlamydia-cholera combination vaccine candidate. Vaccine. 2011; 29 (21): 3802–3810.
62. Vishwakarma V., Sahoo S. S., Das S., Ray S., Hardt W. D., Suar M. Cholera toxin-B (ctxB) antigen expressing *Salmonella typhimurium* polyvalent vaccine exerts protective immune response against *Vibrio cholerae* infection. Vaccine. 2015; 33 (15): 1880–1889.
63. Leitner D. R., Lichtenegger S., Temel P., Zingl F. G., Ratzberger D., Roier S. et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles. Front Microbiol. 2015; 6: 823.

64. WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2. Oral cholera vaccine use in complex emergencies situations: what next? /Report of a WHO meeting. Cairo, Egypt, 14–16 December. WHO, 2005.

References

1. Desai S. N., Clemens J. D. An overview of cholera vaccines and their public health implications. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24 (1): 85–91. <http://www.remEDIUM.ru/news/detail.php?ID=72454>
2. Onischenko G. G., Kuttyrev V. V., Schukovskaya T. N., Smirnova N. I., Nikiforov A. K., Eremin S. A. et al. Cholera specific prophylaxis in modern conditions. Problems of particularly dangerous infections. 2011; 107: 5–12 (in Russian).
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/ru/>
4. Emch M., Ali M., Park J. K., Yunus M., Sack D. A., Clemens J. D. Relationship between neighbourhood-level killed oral cholera vaccine coverage and protective efficacy: evidence for herd immunity. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35 (4): 1044–1050.
5. Bishop A. L., Camilli A. *Vibrio cholerae*: lessons for mucosal vaccine design. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10 (1): 79–94.
6. Lopez A. L., Gonzales M. L., Aldaba J. G., Nair G. B. Killed oral cholera vaccines: history, development and implementation challenges. *Ther. Adv. Vaccines.* 2014; 2 (5): 123–136.
7. Desai S. N., Pezzoli L., Alberti K. P., Martin S., Costa A., Perea W., Legros D. Achievements and challenges for the use of killed oral cholera vaccines in the global stockpile era. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 13 (3): 579–587.
8. <http://www.un.org/russian/news/story.asp?NewsID=25212#WVDBJLygnQ>.
9. https://www.stopcholera.org/sites/cholera/files/comparison_of_currently_manufactured_ocv.pdf.
10. Borde A., Larsson A., Holmgren J., Nygren E. Preparation and evaluation of a freeze-dried oral killed cholera vaccine formulation. *Eur. J. Biopharm.* 2011; 79 (3): 508–518.
11. Lopez-Gigosos R. M., Plaza E., Diez-Diaz R. M., Calvo M. J. Vaccination strategies to combat an infectious globe: oral cholera vaccines. *J. Glob. Infect. Dis.* 2011; 3 (1): 56–62.
12. Kabir S. Critical analysis of compositions and protective efficacies of the oral killed cholera vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21 (9): 1195–1205.
13. Lucas M. E., Deen J. L., von Seidlein L., Wang X. Y., Ampuero J., Puri M. et al. Effectiveness of mass oral vaccination in Beira, Mozambique. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 757–767.
14. Lopez-Gigosos R., Garcia-Forteza P., Reina E., Plaza-Martin E. Effectiveness in prevention of travellers' diarrhoea by an oral cholera vaccine WC/rBS. *Travel Med. Infect. Dis.* 2007; 5 (6): 380–384.
15. Lopez-Gigosos R., Garcia-Forteza P., Calvo M. J., Reina E., Diez-Diaz R., Plaza E. Effectiveness and economic analysis of the whole cell/recombinant B subunit (WC/rBS) inactivated oral cholera vaccine in the prevention of traveller's diarrhea. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9 (1): 65.
16. Jelinek T., Kollaritsch H. Vaccination with Dukoral against travelers' diarrhea (ETEC) and cholera. *Expert. Rev. Vaccines.* 2008; 7 (5): 561–567.
17. Gabutti G., Aquilina M., Cova M., Guiffreda S., Lizioli A., Protano D. et al. Prevention of fecal-orally transmitted diseases in travelers through an oral anticholeric vaccine (WC/rBS). *J. Prev. Med. Hyg.* 2012; 53 (4): 199–203.
18. Shin S., Desai S. N., Sah B. K., Clemens J. D. Oral vaccines against cholera. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (11): 1343–1349.
19. Thiem V. D., Deen J. L., von Seidlein L., Canh do G., Anh D. D., Park J. K. et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine.* 2006; 24: 4297–4303.
20. World Health Organization, WHO expert committee on Biological standardization, 52nd report. 2004, Geneva, Switzerland. WHO.
21. Anh D. D., Canh D. G., Lopez A. L., Thiem V. D., Long P. T., Son N. H. et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine.* 2007; 25: 1149–1155.
22. Mahalanabis D., Lopez A. L., Sur D., Deen J., Manna B., Kanungo S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS ONE.* 2008; 3 (6): 2323.
23. http://www.who.int/immunization/documents/Cholera_PP_Accomp_letter_10_Mar2010_Russian.pdf?ua=1.
24. Sur D., Lopez A. L., Kanungo S., Paisley A., Manna B., Ali M. et al. Efficacy and safety of a modified killed whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9702): 1694–1702.
25. Sur D., Kanungo S., Sah B., Manna B., Ali M., Paisley A. M. et al. Efficacy of a low-cost, inactivated whole-cell oral cholera vaccine: results from 3 years of follow-up of a randomized, controlled trial. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5 (10): e1289.
26. Bhattacharya S. K., Sur D., Ali M., Kanungo S., You Y. A., Manna B. et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13 (12): 1050–1056.
27. Wierzbicka T. F., Kar S. K., Mogasale V. V., Kerretta A. S., You Y. A., Baral P. Effectiveness of an oral cholera vaccine campaign to prevent clinically-significant cholera in Odisha State, India. *Vaccine.* 2015; 33 (21): 2463–2469.
28. Kanungo S., Lopez A. L., Ali M., Manna B., Kim D. R., Mahapatra T. et al. Vibriocidal antibody responses to a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in a phase III trial in Kolkata, India. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e96499.
29. Jeuland M., Cook J., Poulos C., Clemens J., Whittington D. DOMI Cholera Economics Study Group. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multisite analysis. *Value Health.* 2009; 12 (6): 899–908.
30. Saha A., Chowdhury M. I., Khanan F., Bhuiyan M. S., Chowdhury F., Khan A. I. et al. Safety and immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccines Shanchol, in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. *Vaccine.* 2011; 29 (46): 8285–8292.
31. Luquero F. J., Grout L., Giglenecki I., Sakoba K., Traore B., Heile M. et al. Use of *Vibrio cholerae* vaccine in an outbreak in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2111–2120.
32. Desai S., Akalu Z., Teshome S., Teferi M., Yamuah L., Kim D. R. et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating safety and immunogenicity of the killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Ethiopia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015; 93 (3): 527–533.
33. Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Jerome J. C., Franke M. F. et al. Immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole cell oral cholera vaccine, Shanchol, in Haiti. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8 (5): 2828.
34. Ivers L. C., Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Herome J. G. Immunogenicity of the bivalent oral cholera vaccine Shanchol in Haitian adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2015; 212 (5): 779–783.
35. Kanungo S., Paisley A., Lopez A. L., Bhattacharya M., Manna B., Kim D. R. et al. Immune responses following one and two doses of the reformulated, bivalent, killed, whole-cell, oral cholera vaccine among adults and children in Kolkata, India: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2009; 27 (49): 6887–6893.
36. Azman A. S., Parker L. A., Rumunu J., Tadesse F., Grandesso F., Deng L. L. et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. *Lancet Glob. Health.* 2016; 4 (11): e856–e863.
37. Baik Y. O., Choi S. K., Kim J. W., Yang J. S., Kim I. Y., Kim C. W. et al. Safety and immunogenicity assessment of an oral cholera vaccine through phase 1 clinical trial in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29 (4): 494–501.
38. Baik Y. O., Choi S. K., Olveda R. M., Espos R. A., Ligsay A. D., Montellano M. B. et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccines (Evuvichol vs Shanchol) in the Philippines. *Vaccine.* 2015; 33(46): 6360–6365.
39. Chen W. H., Greenberg R. N., Pasetti M. F., Livio S., Lock M., Gurwith M. et al. Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR prepared from new Master and Working Cell Banks. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21 (1): 66–73.
40. Chen W. H., Cohen M. B., Kirkpatrick B. D., Brady R. C., Gallaway D., Gurwith M. et al. Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (11): 1329–1335.
41. Levine M. M., Chen W. H., Kaper J. B., Lock M., Danzig L., Gurwith M. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. *Expert. Rev. Vaccines.* 2017; 16(3): 197–213.
42. Onischenko G. G., Popova A. Yu., Kuttyrev V. V., Smirnova N. I., Sherbacova S. A., Moskvitina E. A. et al. Actual problems of epidemiological surveillance, laboratorian diagnostic and prophylaxis of cholera in Russian Federation. *J. Microbiol.* 2016; 1: 89–101 (in Russian).
43. Komissarov A. V., Nikiforov A. K., Perepelitsa A. I., Eremin S. A., Gromova O. V., Vasin Yu. G. et al. The desalting staff method of antigen components of cholera chemical vaccine. Problems of particularly dangerous infections. 2014; 4: 61–64 (in Russian).
44. Eremin S. A., Schukovskaya T. N., Komissarov A. V., Volokh O. A., Gromova O. V., Klyueva S. N. et al. Production technology of the new cholera chemical vaccine with the use of *Vibrio cholerae* non-toxicogenic strains. Cholera and human pathogenic vibrios: Materials of the meeting of Rospotrebnadzor specialists on the advancement of cholera epidemiologic surveillance. Rostov-on-Don, 2013; 26: 232–235 (in Russian).
45. Ryan E. T., Calderwood S. B., Qadri F. Live attenuated oral cholera vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2006; 5 (4): 483–494.
46. Muse M., Grandjean C., Wade T. K., Wade W. F. A one dose experimental cholera vaccine. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 66 (1): 98–115.
47. Pastor M., Esquisabel A., Talavera A., Año G., Fernández S., Cedré B. et al. An approach to cold chain free oral cholera vaccine: in vitro and in vivo characterization of *Vibrio cholerae* gastro-resistant microparticles. *Int. J. Pharm.* 2013; 448 (1): 247–258.
48. Omelchenko N. D., Mishan'kin B. N., Ivanova I. A., Duvanova O. V., Romanova L. V., Shipko E. S. et al. The study of immunogenic properties of *Vibrio cholerae* outer membranes. *Medical immunology.* 2015; 17 (3): 120–121 (in Russian).

49. Fernández S., Año G., Castaño J., Pino Y., Uribarri E., Riverón L.A. et al. Evaluation of enteric-coated tablets as a whole cell inactivated vaccine candidate against *Vibrio cholerae*. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2013; 11 (2): 103–109.
50. Lebens M., Karlsson S. L., Kapgard S., Blomquist M., Ekman A., Nygren E., Holmgren J. Construction of novel vaccine strains of *Vibrio cholerae* co-expressing the Inaba and Ogawa serotype antigens. *Vaccine*. 2011; 29 (43): 7505–7513.
51. Ledón T., Ferrán B., Pérez C., Suzarte E., Vichi J., Marrero K. et al. TLP01, an mshA mutant of *Vibrio cholerae* O139 as a vaccine candidate against cholera. *Microbes Infect.* 2012; 14 (11): 968–978.
52. Kiaie S., Abtahi H., Mosayebi G., Alikhani M., Pakzad I. Recombinant toxin-coregulated pilus A (TcpA) as a candidate subunit cholera vaccine. *Iran J. Microbiol.* 2014; 6(2): 68–73.
53. Ratanasuwan W., Kim Y. H., Sah B. K., Suwanagool S., Kim D. R., Anekthananon A. et al. Peru-15 (CholeraGarde™), a live attenuated oral cholera vaccine, is safe and immunogenic in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive adults in Thailand. *Vaccine*. 2015; 33 (38): 4830–4836.
54. Sinha R., Koley H., Nag D., Mitra S., Mukhopadhyay A. K., Chattopadhyay B. Pentavalent outer membrane vesicles of *Vibrio cholerae* induce adaptive immune response and protective efficacy in both adult and passive suckling mice models. *Microbes Infect.* 2015; 17 (3): 215–227.
55. Jiang X. L., He Z. M., Peng Z. Q., Qi Y., Chen Q., Yu S. Y. Cholera toxin B protein in transgenic tomato fruit induces systemic immune response in mice. *Transgenic Res.* 2007; 16 (2): 169–175.
56. Sharma M. K., Singh N. K., Jani D., Sisodia R., Thungapathra M., Gautam J. K. et al. Expression of toxin co-regulated pilus subunit A (TCPA) of *Vibrio cholerae* and its immunogenic epitopes fused to cholera toxin B subunit in transgenic tomato (*Solanum lycopersicum*). *Plant Cell Rep.* 2008; 27 (2): 307–318.
57. Kim Y. S., Kim M. Y., Kim T. G., Yang M. S. Expression and assembly of cholera toxin B subunit (CTB) in transgenic carrot (*Daucus carota* L.). *Mol. Biotechnol.* 2009; 41 (1): 8–14.
58. Tokuhara D., Yuki Y., Nochi T., Kodama T., Mejima M., Kurokawa S. et al. Secretory IgA-mediated protection against *V. cholerae* and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* by rice-based vaccine. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (19): 8794–8799.
59. Karaman S., Cunnick J., Wang K. Expression of the cholera toxin B subunit (CT-B) in maize seeds and a combined mucosal treatment against cholera and traveler's diarrhea. *Plant Cell Rep.* 2012; 31 (3): 527–537.
60. Eko F. O., Okenu D. N., Singh U., He Q., Black C., Igietseme J. U. Evaluation of a broadly protective Chlamydia-cholera combination vaccine candidate. *Vaccine*. 2011; 29 (21): 3802–3810.
61. Vishwakarma V., Sahoo S. S., Das S., Ray S., Hardt W. D., Suar M. Cholera toxin-B (ctxB) antigen expressing *Salmonella typhimurium* polyvalent vaccine exerts protective immune response against *Vibrio cholerae* infection. *Vaccine*. 2015; 33 (15): 1880–1889.
62. Leitner D. R., Lichtenegger S., Temel P., Zingl F. G., Ratzberger D., Roier S. et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles. *Front Microbiol.* 2015; 6: 823.
63. WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2. Oral cholera vaccine use in complex emergencies situations: what next? /Report of a WHO meeting. –Cairo, Egypt, 14–16 December. WHO, 2005.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру

Новостной выпуск от 9 января 2018 г. (с сокращениями)

Согласно данным новой Глобальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) ВОЗ, около 500 тыс. человек с подозрением на бактериальную инфекцию в 22 странах столкнулись с устойчивостью к антибиотикам.

Самые распространенные резистентные бактерии – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, за ними следует *Salmonella spp.* В системе отсутствуют данные о резистентности бактерии *Mycobacterium tuberculosis*, вызывающей туберкулез, поскольку с 1994 г. эти данные ВОЗ ежегодно публикует в «Докладе о глобальной борьбе с туберкулезом».

У пациентов с подозрением на инфекцию кровотока устойчивость к по меньшей мере одному из наиболее широко используемых антибиотиков в разных странах колеблется в очень широком диапазоне от нуля до 82%. Резистентность к пенициллину (в течение десятилетий используется во всем мире для лечения, в частности, пневмонии) варьирует от нуля до 51%. Распространенность устойчивости к ципрофлоксацину при лечении инфекций мочевой системы, вызванных кишечной палочкой, составляет от 8 до 65%.

«Отчет подтверждает, что ситуация с устойчивостью к антибиотикам в мире тяжелая», – говорит д-р М. Спренгер, директор Департамента ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. «Некоторые самые распространенные и самые потенциально опасные инфекции в мире не поддаются лечению медицинскими препаратами, – добавил д-р М. Спренгер – И наибольшую обеспокоенность вызывает то, что патогены не признают государственных границ. Поэтому ВОЗ призывает все страны создавать эффективные системы эпиднадзора для выявления устойчивости к лекарственным препаратам и делиться полученными данными с глобальной системой».

В настоящее время в Глобальной системе по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам ВОЗ участвуют 52 страны (25 стран с высоким уровнем доходов, 20 стран со средним и 7 стран с низким). Для первого отчета GLASS 40 стран представили сведения о своих национальных

системах эпиднадзора, а 22 страны также поделились данными об уровне устойчивости к антибиотикам.

«Данный отчет – это первый жизненно необходимый шаг для лучшего понимания масштаба устойчивости к противомикробным препаратам. Система по надзору только начинает развиваться, но, если мы хотим упредить и справиться с одной из крупнейших угроз для глобального общественного здравоохранения, чрезвычайно важно совершенствовать данную систему», – отмечает д-р Кармен Пессоа-Силва, которая координирует в ВОЗ функционирование новой системы по надзору.

Данные первого отчета GLASS весьма неравноценны с точки зрения качества и полноты информации. Некоторые страны сталкиваются с большими проблемами при создании национальных систем эпиднадзора, в частности из-за нехватки персонала, средств и инфраструктуры.

Однако ВОЗ принимает меры для того, чтобы все больше стран формировали собственные национальные системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам для получения надежных и полных данных. GLASS помогает странам стандартизировать подход к сбору данных и получать более полную картину структуры и тенденций устойчивости к антибиотикам.

В октябре 2015 г. ВОЗ вместе с сотрудничающими центрами ВОЗ и существующими сетями по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам запустила GLASS на основе опыта других программ эпиднадзора ВОЗ. Например, программа по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам против туберкулеза действует в 188 странах уже на протяжении 24 лет. Программа по надзору за устойчивостью к препаратам против ВИЧ была запущена в 2005 г. и в 2017 г. уже свыше 50 стран предоставляют данные, используя стандартизированные методы опроса.

Любая страна, на любом этапе развития своей национальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам, может вступить в GLASS. Все данные GLASS бесплатны, доступны онлайн и будут регулярно обновляться.

Источник: <http://www.who.int/>

Профилактика осложнений у беременных с лёгкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций

М. П. Костинов^{1,5} (vaccinums@gmail.com), И. В. Лукачёв¹, А. К. Мещерякова¹, О. О. Магаршак¹, В. Б. Полищук¹, Е. Б. Файзулов¹, Т. С. Гусева², О. В. Паршина², С. В. Новикова³, М. А. Игнатьева³, А. А. Сависько⁴, Н. И. Брико⁵

¹ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

² ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

³ ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», Минздрава Московской обл., Москва

⁴ ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский Университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

⁵ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

В работе представлен углубленный анализ данных литературных источников и собственного исследования о роли местно действующей формы рекомбинантного человеческого интерферона $\alpha 2b$ (гель Виферон®) в лечении острых респираторных инфекций (ОРИ) на начальной стадии ОРИ у беременных с 14 недель гестации. Показано, что включение препарата Виферон® (интерферон- $\alpha 2b$) в комплекс базисной терапии ОРИ у беременных приводит к уменьшению содержания в назальном смыве ИЛ-8, нарастания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров; положительно влияет на микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей; приводит к сокращению проявлений симптомов острого фарингита, бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и, как следствие, сводит к минимуму потребность в системной антибактериальной терапии.

Сделан вывод о целесообразности включения в комплекс базисной терапии ОРИ у беременных препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в форме интраназального геля.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, беременные, рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$

Preventing Complications in Pregnant Women with Mild and Moderate Severity of Acute Respiratory Infections

M. P. Kostinov^{1,5} (vaccinums@gmail.com), I. V. Lukachev¹, A. K. Meshcheryakova¹, O. O. Magarshak¹, V. B. Polischuk¹, E. B. Faizuloev¹, T. S. Guseva², O. V. Parshina², S. V. Novikova³, M. A. Ignatieva³, A. A. Savisko⁴, N. I. Brico⁵

¹ I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Federal State Budget Institution «N. F. Gamaleya Federal Centre of Epidemiology and Microbiology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ State Budgetary Institution of Public Health of Moscow region «Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology» of the Ministry of Healthcare of the Moscow region, Moscow

⁴ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don

⁵ 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. Pregnant women are often exposed to respiratory viruses. Occasionally, the fetus may be harmed by the virus.

Goal to present materials revealing the safety and effectiveness of local interferon therapy used in the initial stage of acute respiratory infection in pregnant women from 14 weeks of gestation.

Materials and methods. An in-depth analysis of the results of a study of the safety and efficacy of local interferon-therapy of respiratory infections presented in more than 60 literature sources, and own research.

Results. It is shown that the inclusion of interferon- $\alpha 2b$ (Viferon®) preparation in the complex of basic ARI therapy in pregnant women leads to a decrease in the content in the nasal washout of IL-8, the growth of T-lymphocytes and T-helpers, a more pronounced tendency to decrease natural killers; positively affects the microbiocenosis of the mucous membranes of the upper respiratory tract; leads to a reduction in symptoms of acute pharyngitis, bacterial complications from the upper respiratory tract and, as a consequence, minimizes the need for systemic antibacterial therapy.

Conclusions. The conclusion is made about the expediency of including the recombinant interferon- $\alpha 2b$ (Viferon®) preparation in intranasal gel form in the complex of basic ARI therapy in pregnant women.

Key words: acute respiratory infections, pregnant, recombinant interferon- $\alpha 2b$

Введение

Группа острых респираторных инфекций (ОРИ) характеризуется полиэтиологичностью и широким диапазоном поражения разных отделов респираторного тракта. ОРИ определяют до 80% всей инфекционной патологии. Следует также отметить, что у беременных респираторные вирусные инфекции занимают одно из первых мест среди инфекционных заболеваний по частоте возникновения и не последнее место по числу осложнений и летальных исходов.

В настоящее время большинство специалистов-перинатологов рассматривают внутриутробное инфицирование вирусами респираторной группы в качестве одной из основных причин, вызывающих осложненное течение беременности (субкомпенсированные и декомпенсированные формы хронической фетоплацентарной недостаточности, гестозы средней тяжести и тяжелые) и неблагоприятные последствия для плода (синдром задержки развития плода, гипоксические поражения центральной нервной системы, инфекции перинатального периода, морфофункциональная незрелость, нарушение механизма передачи трансплацентарных антител и др.) [1–3].

Незначительное количество лекарственных препаратов, обладающих эффективностью в отношении разнообразия респираторных вирусов и разрешенных к использованию у женщин в период гестации, делают актуальным разработку и внедрение новых схем лечения и профилактики острых респираторных инфекций у беременных.

На сегодняшний день одним из перспективных направлений лечения и профилактики ОРИ являются местнодействующие формы рекомбинантного человеческого интерферона $\alpha 2b$.

Цель данной работы – представить материалы, раскрывающие безопасность и эффективность местной интерферонотерапии, используемой

на начальной стадии заболевания ОРИ у беременных с 14 недель гестации.

2. Материалы и методы

Проведен углубленный анализ представленных в более чем 60 литературных источниках результатов изучения безопасности и эффективности местной интерферонотерапии респираторных инфекций.

В собственном исследовании участвовали 74 беременные на 14 неделе гестации, находившихся под амбулаторным наблюдением. У 55 беременных регистрировались острые респираторные заболевания легкой и средней тяжести. В зависимости от проводимой терапии они были распределены на две группы:

- I – 34 беременные, получавшие базисную терапию в сочетании с препаратом Виферон®;
- II – 21 беременная с ОРИ, получавшие только базисную терапию.

Контрольная – 19 беременных с физиологическим течением беременности без признаков ОРИ. В базисную терапию включали назальные деконгестанты, 0,9% раствор хлорида натрия интраназально, Мирамистин для обработки носа и/или глотки. При выявлении бактериальных осложнений ЛОР-органов назначали антибактериальные препараты местно (фузафунгин) или внутрь (амоксациллин) согласно общепринятым схемам, сроком до 7 дней.

Иммунокорректирующая терапия проводилась препаратом Виферон® в форме геля, он содержит человеческий рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ в комбинации с альфа-токоферола ацетатом и разрешен к применению на любом сроке беременности (см. инструкцию по применению). Полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой

Таблица 1.
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок.
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок.
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок.
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2-	Исследования случай-контроль или когортные с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев).
4	Мнение экспертов.

оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 3–5 раз в день в течение 5 суток, при необходимости курс может быть продлен.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных, материалы собственных исследований

Методы, используемые для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости и соответствия с рейтинговой схемой (табл. 1)

Методы, использованные для анализа доказательств

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Для исключения возможного влияния субъективного фактора, результаты доступных научных публикаций и данные собственных исследований подвергались независимым экспертным оценкам как внутри страны, так и за рубежом.

При обработке статистических данных вычисляли среднюю квадратическую ошибку, медиану и нижний – верхний квартили при $p \geq 0,05$.

Результаты и обсуждение

1. Частота выявления респираторных вирусов при острых респираторных инфекциях у беременных

Исследование было предпринято с целью предотвращения осложнений острых респираторных инфекциях у женщин на основании изучения особенностей микробиоценоза слизистой оболочки глотки, мукозального иммунитета и возможности их коррекции при включении в комплексную терапию топической формы препарата интерферона человеческого рекомбинантного α -2b (гель Виферон®).

Только в 27,5% рассмотренных литературных источников респираторные вирусы упоминаются

в качестве этиологических факторов ОРВИ, при этом на долю коронавирусов приходится 14,5%, риновирусов – 7%, вируса гриппа А – 3%, вируса гриппа В – 2,5%, РС-вируса – 0,5% [4, 5].

В нашей работе выделены со слизистой оболочки свода глотки в первые дни заболевания у 15 беременных (27,8% от общего числа наблюдаемых пациенток) и идентифицированы основные респираторные вирусы: парагриппа 2 и 3 – у двух женщин (1,8% и 1,8% соответственно), гриппа А – у двух женщин (1,8%), респираторно-синцитиальный – у четырех (7,3%), риновирус – у трех (5,5%), коронавируса – у пяти (9,1%) беременных. Таким образом, в структуре возбудителей ОРВИ, выделенных у беременных с верифицированной вирусной инфекцией, преобладали коронавирус (33,3%), респираторно-синцитиальный вирус (26,6%), риновирус (20%). На долю вируса гриппа А, парагриппа 2 и 3 приходилось по 6,7%. По данным А.А. Зайцевым с соавт., наиболее часто у взрослых встречаются риновирусы – 30 – 50%, на долю коронавирусов приходится 10 – 15%, вирусов гриппа – 5 – 15%, энтеровирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, вирусов парагриппа и аденовирусов – по 5% [4]. Таким образом, полученные нами данные о доле отдельных возбудителей ОРВИ у беременных отличались от представленных А. А. Зайцевым с соавт. [4].

2. Частота выделения основных бактериальных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей у беременных

Современные представления о бактериальном поражении верхних дыхательных путей (ВДП) основаны на оценке различных механизмов защиты макроорганизма, препятствующих проникновению возбудителя в слизистую оболочку, а также степени колонизационной, инвазивной и токсической активности микроорганизмов, участвующих в развитии локального, а затем и диффузного воспалительного процесса [7]. При этом учитываются особенности защитных механизмов у детей, пожилых людей, женщин в периоде гестации, пациентов с вирусных инфекций [8].

По данным отечественных и зарубежных авторов, известно, что этиологически значимыми

Таблица 2.
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оценённые как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, оценённые как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем 1++ или 1+.
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оценённые как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательств 2++.
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем 2+.

Таблица 3.

Частота выделения основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей у беременных

Микроорганизмы	Частота выявления возбудителей у беременных			
	с ОРВИ (n = 52)		без ОРВИ (n = 16)	
	Число штаммов	Встречаемость, %	Число штаммов	Встречаемость, %
<i>S. aureus</i>	11	21,2	5	31,3
<i>S. agalactiae</i>	19	36,5	7	43,8
<i>S. pyogenes</i>	12	23,1**	–	–
<i>M. catarrhalis</i>	3	5,8*	–	–
<i>Candida spp.</i>	2	3,9	1	6,3

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с беременными без ОРВИ,** $p < 0,001$ по сравнению с беременными без ОРВИ.

микроорганизмами при гнойно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и некоторые другие [9–11]. При этом, многочисленные исследования посвящены видовой и количественной характеристике микрофлоры ВДП у детей и взрослых, как у здоровых, так и при различных заболеваниях [12–16]. У женщин в периоде гестации наиболее часто описывают дисбиоз урогенитального и, иногда, желудочно-кишечного тракта [17]. У беременных констатируется более тяжелое течение острых респираторных заболеваний [18, 19]. Однако бактерионосительство в периоде гестации не менее опасно, поскольку доказаны не только вертикальный или контактный пути передачи инфекции в неонатальном периоде, но и воздушно-капельный, приводящий к колонизации исходно стерильных верхних отделов респираторного тракта новорожденных [20].

При изучении микрофлоры слизистой оболочки глотки у женщин в период гестации с признаками ОРВИ, и без них выявлено доминирование грамположительных кокков, среди которых преобладали стрептококки (*S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. mutans*), стафилококки вида *S. aureus*. Похожие данные описаны в работах В. Т. Пальчуна с соавт. при изучении микрофлоры слизистых оболочек ЛОР-органов в период гнойного воспаления у взрослых, а также А. С. Панькова при изучении бактериальных осложнений гриппа у взрослых [14, 15]. Однако в данных работах не указано превалирование *S. agalactiae*, тогда как частота выделения других микроорганизмов была схожей. Об опасности, представляемой *S. agalactiae* (β-гемолитический стрептококк группы В) для беременных, может свидетельствовать, как его способность вызывать тяжелые воспалительные процессы у беременных и рожениц, так и бактериальные инфекции у новорожденных [21]. В настоящее время в развитых странах инвазивные формы инфекции, вызванной *S. agalactiae*, встречаются с частотой 0,35 – 1,13 на 1000 живых

новорожденных и проявляются в виде сепсиса, пневмонии, иногда – менингита. Частота ранней формы инфекции (дебют в первые 7 суток с момента рождения) в настоящее время в среднем составляет 4 – 6%, причем среди доношенных новорожденных 2 – 3%, а среди недоношенных – 20 – 30% [22 – 24].

В проведенном исследовании установлено, что более тяжелое течение ОРВИ отмечено у женщин, в слизистой оболочке глотки которых присутствовали условно патогенные микроорганизмы – 21 пациентка (40,4%). У беременных без признаков ОРВИ *S. pyogenes* и *M. catarrhalis* не высеивались.

Выявлено, что у беременных с диагнозом ОРВИ обсемененность слизистой глотки достигала 10^7 – 10^8 КОЕ/мл, при этом в основном выделялись *S. agalactiae* и иногда – *S. aureus* и *S. pyogenes*. При этом у условно здоровых беременных не получено сливного роста ни одного этиологически значимого вида возбудителей, число патогенов не превышало 105–106 КОЕ/мл, и только у одного вида (*S. agalactiae*) отмечен массивный рост изолированных колоний (табл. 3).

В большинстве случаев микроорганизмы формировали бактериальные (58,8%), иногда бактериально-грибковые (4,4%) ассоциации, тогда как монокультуры встречались в 36,8% случаев. Похожие результаты получены Е. Н. Андриановой при изучении микрофлоры слизистой глотки и полости носа у часто болеющих детей. У 40% детей микрофлора была представлена в виде монокультуры бактерий и у 60% пациентов выделялись сложные бактериальные ассоциации [10] (табл. 4).

3.3. Исследование микробиоценоза слизистой оболочки глотки у женщин в периоде гестации в процессе лечения назальной формой интерферона α-2b

Следующим этапом нашей работы было исследование микробиоценоза слизистой оболочки глотки у женщин в периоде гестации в процессе лечения. Так, на фоне интерферонотерапии отмечена

Таблица 4.

Выявляемость ассоциаций микроорганизмов у беременных с ОРИ на фоне лечения

Ассоциации	Частота выявления ассоциаций у беременных				
	без ОРИ	с ОРИ			
	n = 16 абс./%	группа I		группа II	
		до лечения (n = 34) абс./%	после лечения (n = 30) абс./%	до лечения (n = 18) абс./%	после лечения (n = 11) абс./%
Вирусно-бактериальные	0	11 32,4	0*	4 22,2	0
Бактериально-бактериальные	10 62,5	15 44	14 46,7	8 44,4	5 45,5
Бактериально-грибковые	2 12,5	1 2,9	0	0	0
Монокультуры	4 25	7 20,6	16 53,3**	6 33,3	6 54,5

 Примечание: сравнение между группами, $p > 0,05$.

элиминация *M. catarrhalis* и *Candida spp.* В динамике среди пациенток группы I, получавших препарат интерферона α -2b (гель Виферон®), выявлено уменьшение доли женщин с обсемененностью слизистой оболочки глотки микроорганизмами 10^5 – 10^6 КОЕ/мл с 29 до 10% ($p > 0,05$). Кроме того, исходно зарегистрированная в 24% случаев обсемененность микроорганизмами в 10^7 – 10^8 КОЕ/мл у пациенток группы I при повторном обследовании не определялась ($p < 0,05$). При этом во группе II изменений не выявлено. В динамике лечения показано увеличение в группе I доли монокультур с 20,6 до 53,3% ($p < 0,05$), а во группе II – с 33,3 до 54,5% ($p > 0,05$) констатирована элиминация бактериально-грибковой и вирусно-бактериально-грибковой ассоциаций в группе женщин, получавших препарат интерферона α -2b (гель Виферон®) (табл. 5).

Таким образом, включение рекомбинантного интерферона α -2b (гель Виферон®) в терапию

ОРИ у беременных способствовало уменьшению степени обсемененности, снижению доли многокомпонентных ассоциаций и преобладанию монокультур в микробиоценозе слизистой оболочки задней стенки глотки [25, 26].

4. Мукозальный иммунитет при острых респираторных инфекциях у женщин в период гестации от 14 недель

Известно, что защита верхних дыхательных путей осуществляется взаимодействием механизмов врожденного, приобретенного иммунитета и неспецифических протективных факторов слизистых оболочек [27–29]. Секреты подслизистых желез содержат α -1-антитрипсин, лизоцим, лизосомальные ферменты, трансферрин, интерферон, интерлейкины, антибактериальные пептиды, комплемент и иммуноглобулины [27, 29, 30]. Приобретенный иммунитет слизистых оболочек

Таблица 5.

Выявляемость основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных у беременных с ОРИ на фоне лечения

Микроорганизмы	Частота выделения возбудителей у беременных с ОРИ			
	группа I		группа II	
	до лечения (n = 34)	после лечения (n = 30)	до лечения (n = 18)	после лечения (n = 11)
	число штаммов (абс./% встречаемости)	число штаммов (абс./% встречаемости)	число штаммов (абс./% встречаемости)	число штаммов (абс./% встречаемости)
<i>S. aureus</i>	5/15	4/13	4/22	2/18
<i>S. agalactiae</i>	14/41	7/23	5/28	2/18
<i>S. pyogenes</i>	9/27	6/20	4/22	4/36
<i>M. catarrhalis</i>	3/9	0	0	0
<i>Candida spp.</i>	2/6	0	0	0

 Примечание: сравнение между группами, $p > 0,05$.

Таблица 6.
Содержание ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в назальном секрете у беременных

Показатели	Уровни исследуемых показателей у беременных	
	без ОРИ (n = 19)	с ОРИ (n = 22)
ИФН- α Средняя квадратическая ошибка, пг/мл Медиана нижний – верхний квартили	27 $\pm$ 5,7 22 5–46,4	24,8 $\pm$ 5,7 12,8 5,5–36,6
ИЛ-8 (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана Нижний – верхний квартили	1501,4 $\pm$ 192,7 1406 968–2225	1302,4 $\pm$ 160 1353 781–1907
sIgA (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний – верхний квартили	19,3 $\pm$ 2 20,2 11,6–21,1	20,1 $\pm$ 4 18 12,3–20,2

Примечание: сравнение между группами, $p > 0,05$.

опосредуется антителами, относящимися главным образом к sIgA [28, 31]. Однако, показатели местного иммунитета слизистой оболочки носа мало изучены как у женщин с физиологическим течением беременности, так и при ОРИ.

Кроме того, мы посчитали целесообразным изучить содержание в смывах со слизистой оболочки носа провоспалительного интерлейкина – ИЛ-8, который относится к семейству хемокинов, активирующих нейтрофилы и моноциты, вызывающих их хемотаксис в очаг воспаления, и повышенный уровень которого ассоциируется с активным воспалительным процессом [31].

В профилактике и лечении ОРИ, как у взрослых, так и у детей, большое внимание уделяют препаратам интерферона α -2b, эффективность которых неоднократно показана в клинических исследованиях [32–35]. С целью снижения активности инфекционного процесса и профилактики акушерских и перинатальных осложнений беременным

с урогенитальной инфекцией назначают препарат Виферон® в виде суппозитория [35].

Виферон® – противовирусный и иммуномодулирующий препарат, в состав которого входит рекомбинантный интерферон альфа 2b в сочетании с антиоксидантным комплексом – токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой. Препарат выпускается в различных лекарственных формах для системного (в виде ректальных суппозитория) и местного (мазь, гель) применения.

Поскольку проводили лечение топической формой препарата интерферона α -2b, закономерным было исследование значений ИФН- α в назальном смыве.

В литературе не удалось найти нормальных значений секреторных ИФН- α , ИЛ-8, sIgA у женщин с физиологическим течением беременности и одним из первых шагов в исследовании было изучение вышеуказанных показателей у беременных без признаков ОРИ. Поэтому, значения ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в смывах

Таблица 7.
Содержание ИФН- α , ИЛ-8, sIgA в назальном смыве у беременных с ОРИ

Показатели	Показатели местного иммунитета у беременных с ОРИ		
	исходно группа I + II (n = 22)	после лечения	
		группа I (n = 10)	группа II (n = 12)
ИФН- α (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний-верхний квартиль	24,8 $\pm$ 5,7 12,8 5,5–36,6	26 $\pm$ 8,6 16,3 0–53	31,2 $\pm$ 7,3 27,7 8,9–54,2
ИЛ-8 (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний-верхний квартиль	1302,4 $\pm$ 160 1353 781–1907	722,6 $\pm$ 119 623* 495–1024	1160,5 $\pm$ 212 912 651–1679
sIgA (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиана нижний-верхний квартиль	20,1 $\pm$ 4 18 12,3–20,2	17 $\pm$ 2,9 14,3 11,5–21	19,4 $\pm$ 5,4 14 11,4–16,9

Примечание: *в сравнении с исходным значением, $p < 0,05$.

из полости носа полученные у беременных без признаков острой респираторной инфекции, которые составили 22 (5; 46,4) пг/мл, 1406 (968; 2225) пг/мл, 20,2 (11,6; 21,1) мг/л соответственно мы приняли за условную норму. Результаты исследования продемонстрировали более высокий уровень ИЛ-8 в назальном смыве у женщин с физиологическим течением беременности в сравнении с здоровыми взрослыми 1406 (968; 2225) пг/мл и 1009 (733; 1216) пг/мл, соответственно, $p < 0,05$.

При оценке изучаемых параметров мукозального иммунитета у беременных с начальными клиническими проявлениями ОРВИ и без них различия не выявлены (табл. 6).

В единичных публикациях дана оценка некоторых показателей местного иммунитета в назальных смывах больных ОРВИ [19, 36, 37]. Показано, что у детей первые дни заболевания сопровождаются снижением уровней ИФН- α ($4,46 \pm 0,6$ пг/мл) и IgA ($8,84 \pm 6,6$ мг/л) с одновременным повышением содержания ИЛ-8 ($528,0 \pm 158,4$ пг/мл) [37].

Нами в динамике выявлено снижение уровня ИЛ-8 от $1302,4 \pm 160$ пг/мл до $722,6 \pm 119$ пг/мл ($p < 0,05$) у пациенток, получавших препарат рекомбинантного интерферона α -2b, что, вероятно, свидетельствует о более раннем разрешении воспаления на слизистых оболочках ВДП (табл. 7).

Таким образом, включение препарата рекомбинантного интерферона α -2 в комплекс терапии ОРВИ у беременных приводит к уменьшению содержания в назальном смыве основного провоспалительного цитокина – ИЛ-8, что клинически соответствует снижению частоты бактериальных осложнений [38].

Полученные данные совпадают с результатами, полученными при интраназальном применении препарата рекомбинантного интерферона α -2b (гель Виферон®) в комплексной терапии ОРВИ у детей [39]. В другой работе показано, что у детей, получавших данный препарат в процессе лечения ОРВИ, концентрация ИЛ-8 в назальных смывах изменялась незначительно (с $506,13 \pm 165,7$ пг/мл до $458,13 \pm 161,8$ пг/мл ($p > 0,05$), тогда как на фоне плацебо она достоверно увеличивалась (с $549,9 \pm 150,3$ пг/мл до $651,48 \pm 170,3$ пг/мл ($p < 0,05$). Кроме того, у детей, которым интраназально вводился рекомбинантный интерферон α -2b, (гель Виферон®) в динамике значительно возросла концентрация секреторного IgA (с $8,04 \pm 2,8$ мг/л до $13,2 \pm 4,17$ мг/л, $p < 0,05$) и она была выше, чем у детей, получавших плацебо (с $9,64 \pm 3,4$ мг/л до $10,29 \pm 3,79$ мг/л, $p > 0,05$) [37].

5. Характеристика интерфероновой статусу при острых респираторных инфекциях у беременных

Доказано, что в противовирусной защите организма участвуют неспецифические (цитокины (ФНО, ИЛ-2, 6, ИФН- α , - β , - γ и др.), натуральные киллеры) и специфические (цитотоксические лимфоциты CD8+, Т-хелперы CD4+, Т-киллеры и В-лимфоциты,

продуцирующие антитела) факторы [41]. При этом известно, что физиологическое течение беременности сопровождается иммуносупрессией, направленной на смещение цитокинового баланса в сторону продукции Th2-иммуносупрессорных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) и снижение синтеза Th1-цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ и ФНО-альфа), что приводит к повышению риска вирусных и внутриклеточных инфекций [42–45].

Нами были изучены интерфероновый статус и субпопуляция лимфоцитов у беременных при ОРВИ и как на них влияет препарат интерферона α -2b (гель Виферон®).

Нами не выявлено различий в содержании ИФН- α и - γ в сыворотке у беременных при наличии признаков респираторной инфекции. Так, при нормальном физиологическом течении беременности уровень сывороточного ИФН- α составил $6,3 \pm 4,8$ пг/мл, у женщин с признаками ОРВИ – $10,2 \pm 3,3$ пг/мл; спонтанного ИФН- α – $1,3 \pm 0,7$ пг/мл и $3 \pm 1,9$ пкг/мл; индуцированного ИФН- α – $233,1 \pm 44,7$ пг/мл и $298,6 \pm 49$ пг/мл соответственно. У беременных без признаков ОРВИ значения сывороточного ИФН- γ составили $3,8 \pm 1,5$ пг/мл, у наблюдаемых с острым респираторным заболеванием – $1,9 \pm 0,8$ пг/мл, спонтанного ИФН- γ – $2,9 \pm 1,1$ пг/мл и $3,25 \pm 1,4$ пг/мл, индуцированного ИФН- γ 1077 ± 252 пг/мл и $711,1 \pm 120$ пг/мл соответственно. В литературе представлены данные об изменении приведенных выше показателей у взрослых пациентов с признаками ОРВИ при первичном обращении по сравнению со здоровыми взрослыми. Установлено повышение сывороточного ИФН- α и спонтанного ИФН- α у больных с ОРВИ – $83,5 \pm 4,0$ пг/мл и $77,0 \pm 3,6$ пг/мл соответственно, на фоне пониженного индуцированного ИФН- α $125,9 \pm 4,3$ пг/мл (у здоровых – $0,6 \pm 1,7$ пг/мл; $32,2 \pm 2,2$ пг/мл и $239,2 \pm 5,4$ пкг/мл соответственно). Похожие изменения выявлены у пациентов с ОРВИ относительно ИФН- γ : сывороточного – $67,2 \pm 3,2$ пг/мл, спонтанного – $67,0 \pm 4,0$ пкг/мл, индуцированного – $110,0 \pm 4,7$ пг/мл (у здоровых – $34,1 \pm 5,8$ пг/мл; $36,6 \pm 3,2$ пг/мл и $357,4 \pm 13,2$ пг/мл соответственно) [47]. Полученные нами результаты совпадают с данными многочисленных исследований о снижении противовирусной защиты у беременных.

В проведенном исследовании не выявлено различий в содержании ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке у беременных в зависимости от получаемой терапии, что может служить индикатором безопасности проводимой терапии с использованием препарата интерферона- α 2b (гель Виферон®).

6. Особенности содержания субпопуляций лимфоцитов у женщин с острыми респираторными инфекциями в период гестации от 14 недель

Ранее было отмечено, что содержание Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+ CD4+)

Таблица 8.
Иммунологический фенотип лимфоцитов у беременных

Показатели, %	Субпопуляционный состав лимфоцитов		
	норма здоровых взрослых	у беременных без ОРВИ (n = 12)	у беременных с ОРВИ (n = 55)
CD3+	60–76	80,8 ± 1,1	73,4 ± 1,0*
CD3+ CD4+	38–46	43,8 ± 1,2	42,9 ± 1,0
CD3+ CD8+	31–40	33,1 ± 0,9	27,8 ± 0,9*
ИРИ	1,2–2,0	1,3 ± 0,1	1,7 ± 0,1
CD3–CD19+	11–16	9,4 ± 0,9	9,6 ± 0,5
NK CD3– CD16+ CD56+	10–19	8,4 ± 0,8	13,5 ± 0,7*
NK CD3– CD8+	1,5–6	3,0 ± 0,3	5,9 ± 0,4**

Примечание: * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ – различие с группой беременных без ОРВИ.

и В-лимфоцитов (CD3– CD19+) у женщин с физиологическим течением беременности не отличается от таковых у здоровых взрослых, составляя: 60–76%, 38–46% и 11–16% соответственно. Снижается количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+ CD8+), при норме – 31–40%, и натуральных киллеров (CD3– CD16+ CD56+), при норме – 10–19%, иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) повышается до 2,5 (норма – 1,2–2,0) [36, 48]. В нашем исследовании у женщин при физиологическом течении у них беременности были выявлены следующие особенности субпопуляционного состава лимфоцитов: содержание более высокое Т-лимфоцитов – $80,84 \pm 1,07\%$ и сниженное – натуральных киллеров – $8,43 \pm 0,83\%$. При сравнении значений отдельных субпопуляций лимфоцитов у беременных с симптомами ОРВИ и без них обнаружено снижение содержания CD3+ и CD3+CD8+ у беременных с признаками ОРВИ по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности ($73,36 \pm 0,99\%$ и $80,84 \pm 1,07\%$; $27,76 \pm 0,94\%$ и $33,07 \pm 0,87\%$ соответственно). Содержание натуральных киллеров CD3– CD16+ CD 56+ и CD3– CD8+ повышается у беременных с признаками ОРВИ ($13,5 \pm 0,66\%$ и $5,85 \pm 0,38\%$ соответственно (при физиологическом течении беременности – $8,43 \pm 0,83\%$ и $2,98 \pm 0,33\%$ соответственно), что может способствовать повышению риска самопроизвольного прерывания беременности (табл. 8).

В период гестации у женщин с ОРВИ, исходно имеющих более низкое содержание Т-лимфоцитов – $73,36 \pm 0,99\%$ и Т-хелперов – $42,94 \pm 1,04$, отмечено их нарастание на фоне интерферонотерапии ($77,85 \pm 1,5$ и $45,9 \pm 0,8$ соответственно), подобная реакция при только базисной терапии отсутствует ($75,83 \pm 1,47$ и $44,57 \pm 1,49$ соответственно). В группе женщин, получавших в комплексе терапии препарат интерферона (гель Виферон®), в динамике более выражена тенденция к снижению NK-клеток, что наблюдается при физиологическом течении беременности. Содержание В-лимфоцитов как у беременных с признаками

ОРВИ, так и без них во все периоды исследования сопоставимо и ниже значений нормы (табл. 9).

В литературе описана депрессия клеточного механизма иммунного ответа у беременных с острым риносинуситом при отсутствии активации гуморального звена, что клинически может проявляться затяжным течением заболевания, увеличением риска развития рецидивов инфекции и осложнений гестации. Так, изменялись значения основных субпопуляций лимфоцитов в крови беременных с острым риносинуситом,,: CD3+ – $42,8 \pm 10,7\%$, CD3+CD4+ – $25,9 \pm 6,8\%$, CD3+CD8+ – $20,0 \pm 6,3\%$, CD3– CD19+ – $11,3 \pm 5,9\%$, CD3– CD16+56+ – $9,2 \pm 4,1\%$ [49].

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных с острыми респираторными инфекциями легкого и среднетяжелого течения выявлен дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, характеризующийся повышением содержания CD3–CD16+ CD 56+ и CD3+CD8+, а также снижением содержания CD3+ и CD3+CD8+. Включение в комплекс базисной терапии беременных топической формы рекомбинантного интерферона-α2b (гель Виферон®) в первые дни развития заболевания оказывает системное влияние на клеточное звено иммунитета и приводит к восстановлению субпопуляционного состава лимфоцитов крови, характерного для физиологического течения беременности, и уменьшает риск развития воспалительных явлений [50].

7. Особенности течения острой респираторной инфекции у беременных в процессе интраназального применения интерферона α-2β

В группе беременных с ОРВИ, принимавших участие в исследовании, частота проявлений синдрома интоксикации и катаральных симптомов при первичном обращении были сопоставимы. Исследование показало, что у беременных с ОРВИ на фоне интерферонотерапии и без неё с одинаковой частотой встречаются такие местные симптомы заболевания, как чувство першения и боль в глотке, слизисто-гнойное отделяемое из носа, кашель

Таблица 9.

Содержание отдельных субпопуляций лимфоцитов в динамике лечения беременных с ОРИ

Показатели	Значения субпопуляций лимфоцитов крови у беременных с ОРИ		
	исходно группы I + II (n = 55)	группа I после лечения (n = 34)	группа II после лечения (n = 21)
CD3+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	73,4 ± 1,0 73,6 68,5–80,5	77,9 ± 1,5 77,9 73,7–82,1*	75,8 ± 1,5 76,6 69,1–80,2
CD3+CD4 (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	42,94 ± 1,0 42,9 39,8–48,2	45,9 ± 0,8 45,9 43,9–48,5*	44,6 ± 1,5 43,9 41,6–48,8
CD3+ CD8+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	27,8 ± 0,9 27,8 22,6–31,7	30,1 ± 1,0 30,4 26–33,6	29,2 ± 1,5 26,9 23,5–34,4
ИРИ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	1,7 ± 0,1 1,6 1,3–2	1,6 ± 0,1 1,6 1,3–1,8	1,7 ± 0,1 1,9 1,2–2,1
CD3-CD19+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	9,6 ± 0,5 9,3 6,8–12,3	10,0 ± 0,5 9,5 8–11,9	11,5 ± 0,7 11 9–14
NK CD3– CD16+ CD56+ (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	13,5 ± 0,7 13 11–16,5	11,3 ± 0,6 11,3 8,8–12,6	12,4 ± 0,9 12,7 9,6–14,3
NK CD3– (средняя квадратическая ошибка) пг/мл медиа нижний–верхний квартиль	5,9 ± 0,4 5,6 3,9–7,7	4,5 ± 0,3 4,3 3,3–5,6	4,2 ± 0,4 4,2 2,7–5,8

Примечание: *различие по сравнению с исходными данными, $p < 0,01$

со скудной слизистой или гнойной мокротой. Тем не менее следует отметить, что у пациенток группы I (базисная терапия + гель Виферон®) проявления симптомов острого фарингита уменьшилось с 29,4 до 5,9% ($p < 0,05$), тогда как у пациенток группы II оставались на уровне исходных значений (23,8%) (табл. 10).

Различия между группами выявлены также в отношении частоты бактериальных осложнений ВДП (острый гнойный синусит, острый гнойный трахеобронхит). Частота бактериальных осложнений в группе I составила 11,8%, тогда как во группе II (только базисная терапия) – 38,1% ($p < 0,05$). Соответственно меньшая доля пациенток группы I, получавших препарат интерферона α -2b (гель Виферон®), нуждалась в системной антибактериальной терапии ($11,8 \pm 5,5\%$) по сравнению с беременными из группы II ($39 \pm 11,5\%$), ($p < 0,05$).

Таким образом, показано уменьшение частоты катарального поражения слизистой оболочки глотки и возникновения бактериальных осложнений

со стороны верхних дыхательных путей у беременных при включении препарата, содержащего рекомбинантный интерферон- α 2b интраназально (полоска геля Виферон® не более 0,5 см 3–5 раз в сутки), при условии назначения препарата спустя 12 и более часов от начала заболевания [51, 52].

Препарат Виферон® прошел полный цикл клинических испытаний при широком спектре патологии в ведущих клиниках России. Более чем 20 летняя практика применения при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей, включая новорожденных, недоношенных и беременных женщин, убедительно демонстрирует лечебно-профилактическую и иммунокорректирующую эффективность препарата Виферон®.

Данные нашего исследования и литературных источников подтверждают целесообразность использования интерферона- α 2b на фоне базисной терапии при лечении ОРИ у беременных.

Многолетняя успешная практика применения препарата Виферон® в больших дозах

Таблица 10.

Клинические проявления ОРИ у беременных в зависимости от лечения

Жалобы со стороны ЛОР-органов	В день обращения		После лечения	
	группа I n = 34 (абс./%)	группа II n = 21 (абс./%)	Группа I n = 34 (абс./%)	Группа II n = 21 (абс./%)
Чувство першения, боль в глотке	10/29,4	5/23,8	2/5,9*	5/23,8
Гиперемия слизистой оболочки глотки	10/29,4	5/23,8	2/5,9*	5/23,8
Чувство ссаждения, жжения в носоглотке	16/47	10/47,6	0/0	0/0
Затруднение носового дыхания	27/79,4	18/85,7	4/11,8	4/19
Отек слизистой оболочки носовых раковин	27/79,4	18/85,7	4/11,8	4/19
Гиперемия слизистой оболочки носа	27/79,4	18/85,7	7/20,6	8/38,1
Слизистое отделяемое из носа	27/79,4	18/85,7	7/20,6	8/38,1
Слизисто-гнойное отделяемое в носовых ходах	0/0	0/0	4/11,8	6/28,6
Сухой кашель	5/14,7	4/19	0/0	0/0
Кашель с отделением гнойной мокроты	0/0	0/0	0/0	2/9,5

Примечание: *сравнение значений в группе до и после лечения, $p < 0,05$.

у различных категорий пациентов с ОРИ при лечении и профилактике респираторных инфекций стала основанием для включения в Протокол комплексного лечения беременных с тяжелой формой ОРИ и гриппа во время последней пандемии гриппа 2009–2010 гг. [53–57].

Многочисленные исследования свидетельствуют об эффективности экстренной профилактики острых респираторных заболеваний интраназальным введением препарата интерферона- α , которое позволяет избежать развития заболевания более чем в 80% случаев [34, 58–60].

Доказано, что раннее применение топических форм интерферона- α способствует уменьшению длительности и выраженности симптомов ОРИ, а также эффективно снижает риск развития бактериальных осложнений ОРИ у взрослых [61].

Выводы

1. Препарат интерферона- $\alpha 2b$ (гель Виферон®) проявляет при ОРИ у беременных иммунокоррегирующее действие в виде: уменьшения содержания в назальном смыве ИЛ-8, нарастания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, более выраженной тенденции к снижению натуральных киллеров.
2. Включение препарата Виферон® в форме геля (интерферона- $\alpha 2b$) в комплекс базисной терапии ОРИ у беременных положительно влияет на микробиоценоз слизистых оболочек верхних дыхательных путей, приводя: к элиминации

M. catarrhalis и *Candida spp.*, бактериально-грибковой и вирусно-бактериально-грибковой ассоциаций: к сокращению доли женщин с обсемененностью слизистой оболочки глотки микроорганизмами с 29 до 10% ($p > 0,05$) и к исчезновению исходно зарегистрированной в 24% случаев обсемененности микроорганизмами, к увеличению доли монокультур. ВИФЕРОН® – противовирусный и иммуномодулирующий препарат, в состав которого входит рекомбинантный интерферон альфа 2b в сочетании с антиоксидантным комплексом – токоферола ацетатом (витамин Е) и аскорбиновой кислотой. Препарат выпускается в различных лекарственных формах для системного применения (в виде ректальных суппозиториях) и местного (мазь, гель).

3. Назначение препарата рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ (гель Виферон®) сопровождается сокращением частоты проявлений симптомов острого фарингита, бактериальных осложнений со стороны верхних дыхательных путей и, как следствие, сводит к минимуму потребность в системной антибактериальной терапии.

Целесообразность включения в комплекс базисной терапии ОРИ у беременных препарата Виферон® в форме геля подтверждается научными исследованиями и многолетней клинической практикой.

Литература

1. Бочарова И. И., Костинов М. П., Новикова С. В., Шмитко А. Д., Обидина А. А., Цивцивадзе Е. Б. Трансплацентарные антитела к вирусу кори у новорожденных при различном течении беременности у их матерей. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 2 (14): 14–18.
2. Шмитко А. Д., Новикова С. В., Бочарова И. И., Якубина А. А., Костинов М. П. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу IgG-антител в системе мать-плацента-плод. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 6 (14): 27–31.
3. Костинов М. П., Черданцев А. П., Семенова С. С., Тарбаева Д. А., Сависко А. А., Серова О. Ф. и др. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции. Гинекология. 2015; 3 (14): 43–46.
4. Зайцев А. А., Горелов А. В., Ключков О. И. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. Вестник семейной медицины. 2009; 5: 18–23.

5. Синопальников А. И. Простуда. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Москва. Премьер МТ-Наш Город; 2007: 131–144.
6. Wiselka M. J., Nicholson K. G., Kent J., Cookson J. B., Tyrrell D. A. Prophylactic intranasal alpha 2 interferon and viral exacerbations of chronic respiratory disease. *Thorax*. 1991; 46: 706–711.
7. Хан М. А., Микитченко Н. А., Червинская А. В. Динамика показателей мукозального иммунитета, цитобактериологического и морфофункционального состояния слизистой ротоглотки у часто болеющих школьников под влиянием галактирии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. Часть I. 2011; 1 (24): 33–36; Часть II. 2011; 2 (25): 30–34.
8. Новиков Д. К., Выхристенко Л. Р., Новиков П. Д. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей: Руководство для врачей. Д. К. Новиков, ред. Москва: Медицинское информационное агентство. 2006: 512.
9. Пальчун В. Т., Кафарская Л. И., Кунельская Н. Л., Артемьев М. Е., Гуров А. В. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов. *Лечебное дело*. 2004; 4: 88–95.
10. Bartlett J. G. IDCP guidelines: management of upper respiratory tract infections. *Infect. Dis. Clin. Practice*. 1997; 6: 212–220.
11. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J. A., Maldonado J. A., Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
12. Андрианова Е. Н., Снегирева Н. Ю., Рывкин А. И. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009; 2: 35–39.
13. Извин А. И., Катаева Л. В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии. *Вестник оториноларингологии*. 2009; 2: 65–68.
14. Пальчун В. Т., Кафарская Л. И., Полякова Т. С., Гуров А. В. Динамическое исследование антибиотикорезистентности микробного фона в оториноларингологическом отделении. *Вестник оториноларингологии*. 2004; 1: 53–56.
15. Паньков А. С. Бактериальные осложнения гриппа и их прогнозирование. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012; том 14; 5 (2): 490–493.
16. Ермолина Г. Б., Беллева Е. В., Дегтева Г. К., Миньков Н. В., Борискина Е. В. Особенности микрофлоры дыхательных путей при различных респираторных заболеваниях. *Нижегородский медицинский журнал*. 2004; 1: 17–21.
17. Зацiorsкая С. Л., Башмакова М. А., Калашникова Е. П. Генерализованная инфекция плода и новорожденного, вызванная стрептококками группы В. Вопросы охраны материнства и детства, 1987: 60–62.
18. Лопатин А. С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. *Российский аллергологический журнал* 2006; 1. Доступно на: <http://www.allergy-journal.ru/journals/2006/1/>.
19. Григорьева А. А. Роль интерферона в возникновении и лечении острого гнойного синусита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2004: 143.
20. Дэвис П. А., Готфорс Л. А. Бактериальные инфекции плода и новорожденного: Пер. с англ. А. Г. Румянцев. Москва. Медицина; 1987: 496.
21. Кудин А. П., Маржало Е. Ю. Клинические особенности и этиотропное лечение менингита, вызванного *Streptococcus agalactiae*, у детей. *Медицинский журнал*. 2012; 3: 135–138.
22. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode. *Monatsschr. Kinderheild*. 2003; 151: 373–383.
23. Heath P. T., Balfour F. G., Tighe H., Verlander N. Q., Lamagni T. L., Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch. Dis. Child*. 2009; 39: 674–680.
24. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR*. 2010; 59 (RR 10): 1–32.
25. Костинов М. П., Мещерякова А. К., Фошина Е. П., Тарбаева Д. А., Сависко А. А., Зайцева Е. В. Клиническое течение острой респираторной инфекции и состояние микробиотоза верхних дыхательных путей у беременных. *ЖМЭИ*. 2012; 5: 12–16.
26. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Магаршак О. О., Зайцева Е. В. Видовая и количественная характеристика микрофлоры слизистой оболочки глотки у беременных. *ЖМЭИ*. 2014; 2: 93–97.
27. Кильсенбаева Ф. А. Состояние местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме и при воспалении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2002: 24.
28. Цыпкина А. А., Лусс Л. В., Царев С. В. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2011; 2: 22–26.
29. Mestecky J., Russell M. W., Elson Ch. O. Perspectives on Mucosal Vaccines: Is Mucosal Tolerance a Barrier? *The Journal of Immunology*. 2011; 5634–5637.
30. Mellert T. K., Gatchell M. L., Sparks L., Getchell T. V. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Otolaryng. Head. Neck. Surg.* 1992; 106 (2): 181–188.
31. Быкова В. П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей. *Российская ринология*. 1993; 1: 40–46.
32. Денгшин В. В., Деленян Н. В. Виферон: применение при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Фарматека*. 2005; 12: 53–57.
33. Колобухина Л. В. Виферон в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ*. 2003; 11 (5): 306.
34. Кривошустов С. П. Интернальное применение рекомбинантного интерферона альфа в педиатрии. *Здоровье Украины* 2010; 1: 32.
35. Захарова И. Н., Торшкова Л. Б., Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Малиновская В. В., Чеботарева Т. А., и др. Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011; 1: 70–73.
36. Акимкин В. Г., Коротченко С. И., Шевцов В. А., Волгин А. Р., Салмина Т. А., Калабухова Л. Ю. и др. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата Виферон, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. Доступно на: http://www.epidemiology-journal.ru/archive/article/11365jn_20.01.2014.
37. Курбанова Х. И. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2012: 36.
38. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Магаршак О. О., Гусева Т. С., Паршина О. В., Парфенов В. В. и др. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; том 13; 2: 44–46.
39. Малиновская В. В., Мазанкова Л. Н., Коровина Н. А., Курбанова Х. И., Глухарева Н. С., Кориод Н. В. Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. *Лечащий врач*. 2011: 8.
40. Чернушевич И. И. Клинико-иммунологическое обоснование применения рекомбинантного интерлейкина-1β (Беталейкина) в лечении больных хроническим гнойным средним отитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2000: 24.
41. Хашукова А. З., Ибрагимова М. И., Хашукова З. З., Бурденко М. В. Возможности применения Виферона (ФЕРОН) в акушерско-гинекологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2007; 4: 23–27.
42. Алешкин В. А., Ложкина А. Н., Загородняя Э. Д. Иммунология репродукции: пособие для врачей, ординаторов и научных работников. Чита. 2004: 79.
43. Хонина Н. А. Проявления и механизмы формирования иммуносупрессии на различных этапах репродуктивного процесса в норме и при патологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2007: 195.
44. Matthiesen L., Khademi M., Ekerfelt C., Berg G. In situ detection of both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in resting peripheral blood mononuclear cells during pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2003; 58: 49–59.
45. Sakai M., Tsuda H., Tanebe K., Sasaki Ya., Saito Sh. Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in preeclamptic patients. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 47: 91–92.
46. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. Москва. 2003: 400.
47. Костинов М. П., Хромова Е. А., Сависко А. А., Костинова А. М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. *Consilium Medicum*. 2016; Том 18; 6: 59–62.
48. Образцова Е. В., Осидак Л. В., Головачева Е. Г. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. *Интерферонотерапия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2009; 8: 22–26.
49. Леонтьева Г. М. Особенности иммунопатологических проявлений острого риносинусита в гестационном периоде. Дис. ... канд. мед. наук. 2009: 102.
50. Костинов М. П., Лукачев И. В., Мещерякова А. К., Дмитриева Е. В., Ахматова Н. К., Хромова Е. А. и др. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона α2b при респираторных инфекциях у беременных. *ЖМЭИ*. 2017; 2: 38–45.
51. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Кытько О. В., Малиновская В. В., Тарбаева Д. А., Никонова А. А. и др. Клинический эффект применения различных лекарственных форм Виферона у беременных с острой респираторной инфекцией. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2010; 4: 46–49.
52. Мещерякова А. К., Костинов М. П., Магаршак О. О., Гусева Т. С., Паршина О. В. Влияние препарата рекомбинантного интерферона α-2b в форме геля на течение ОРВИ и состояние мукозального иммунитета у женщин в периоде гестации от 14 недель. *Вестник оториноларингологии*. 2014; 6: 50–53.
53. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010; 4: 9.
54. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система, справочное издание). Выпуск XVII, А. Г. Чучалин, В. В. Яценцов, ред. Москва. Видокс. 2016: 745–768.
55. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, ред. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2014: 656.
56. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник. М. П. Костинов, Н. А. Озерецковский, ред. Москва. Миклош. 2004: 256.
57. Аверьянов А. В., Бабкин А. П., Барт Б. Я., Волчекский А. Л., Минина Е. С., Козырев О. А. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа – результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012. 7–8 (57): 23–30.
58. Гуревич К. Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств. *Качественная клиническая практика*. 2002; 1.
59. Hayden F. G., Albrecht J. K., Kaiser D. L. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314 (2): 71–75.
60. Jefferson T. O., Tyrrell D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Issue 3.
61. Аллендизе Д. Н., Борзанова М. В., Макалова Е. В., Романова М. В., Черняева Е. В. Современные подходы к терапии ОРВИ у взрослых: результаты клинического исследования назального спрея интерферона α. *Справочник поликлинического врача* 2010; 9.

References

1. Bocharova I. I., Kostinov M. P., Novikova S. V., Shmit'ko A. D., Obidina A. A., Tsivtsivadze E. B. Transplacental antibodies to measles virus in newborns in different pregnancy in their mothers. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2014; 2 (14): 14–18.
2. Shmit'ko A. D., Novikova S. V., Bocharova I. I., Yakubina A. A., Kostinov M. P. et al. Mechanisms and factors affecting the transplacental transmission of IgG antibodies in the mother-placenta-fetus system. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]. 2014; 6 (14): 27–31.
3. Kostinov M. P., Cherdantsev A. P., Semenova S. S., Tarbaeva D. A., Savis'ko A. A., Serova O. F. et al. Obstetric and perinatal outcomes after vaccination against influenza or respiratory infection. *Gynecologia*. [Gynecology]. 2015; 3 (14): 43–46.
4. Zaitsev A. A., Gorelov A. V., Klochkov O. I. Acute respiratory viral infections: perspectives of antiviral therapy. *Vestnik semeinoy mediciny*. [Herald of Family Medicine]. 2009; 5: 18–23.

5. Sinopalnikov A. I. The Common Cold. Community-acquired infections of the respiratory tract. Moscow. Premier MT-Our City; 2007: 131–144.
6. Wiselka M. J., Nicholson K. G., Kent J., Cookson J. B., Tyrrell D. A. Prophylactic intranasal alpha 2 interferon and viral exacerbations of chronic respiratory disease. *Thorax*. 1991; 46: 706–711.
7. Khan M. A., Mikitchenko N. A., Chervinskaya A. V. Dynamics of mucosal immunity indices, cytobacteriological and morphofunctional state of the mucous oropharyngeal mucosa in children with frequent pain under the influence of halotherapy. *Allergology and Immunol. in pediatrics*. Part I. *Allergologiya i immunologia v pediatrii*. [Allergology and Immunology in Pediatrics]. Part II. 2011; 1 (24): 33–36; Часть II. 2011; 2 (25): 30–34.
8. Novikov D. K., Vykhristenko L. R., Novikov P. D. Immunology and allergology for ENT doctors: A guide for physicians. Ed.: D. K. Novikov. Moscow: Medical Information Agency. 2006: 512.
9. Palchun V. T., Kafarskaya L. I., Kunelskaya N. L., Artemiev M. E., Gurov A. V. Microbial landscape and ways of rational antibiotic therapy in acute purulent diseases of the ENT organs. *Lechebnoye delo* [General Medicine]. 2004; 4: 88–95.
10. Bartlett J. G. IDCP guidelines: management of upper respiratory tract infections. *Infect. Dis. Clin. Practice*. 1997; 6: 212–220.
11. Miravittles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E., Martos J. A., Maldonado J. A., Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
12. Andrianova E. N., Snegireva N. Yu., Ryvkin A. I. Dysbiosis of the upper respiratory tract and changes in the functional state of respiratory organs in children are often sick. *Pediatria. Zhurnal imeni Speranskogo*. [Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky]. 2009; 2: 35–39.
13. Izvin A. I., Kataeva L. V. The microbial landscape of the mucous membrane of the upper respiratory tract in norm and pathology. *Vestnik otorinolaringologii*. [Bulletin of Otorhinolaryngology] 2009; 2: 65–68.
14. Palchun V. T., Kafarskaya L. I., Polyakova T. S., Gurov A. V. Dynamic investigation of the antibiotic resistance of the microbial background in the otorhinolaryngological department. *Vestnik otorinolaringologii*. [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2004; 1: 53–56.
15. Pan'kov A. S. Bacterial complications of influenza and their prediction. *Izvestiya samarskogo nauchnogo centra RAN*. [News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]. 2012; tom 14; 5 (2): 490–493.
16. Ermolina G. B., Belyaeva E. V., Degteva G. K., Menkov N. V., Borisina E. V. Features of the microflora of the respiratory tract in various respiratory diseases. *Nizhegorodskiy medicinskiy zhurnal*. [Nizhny Novgorod Medical Journal]. 2004; 1: 17–21.
17. Zatsiorskaya S. L., Bashmakova M. A., Kalashnikova E. P. Generalized infection of the fetus and newborn caused by Group B streptococci. *Voprosy Okhrany Materinstva i Detsstva* [Problems of Maternity and Child Care]. 1987: 60–62.
18. Lopatin A. S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnant women. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. [Russian Allergology Journal]. 2006; 1. Available at: <http://www.allergy-journal.ru/journals/2006/1>.
19. Grigorieva A. A. The role of interferon in the onset and treatment of acute purulent sinusitis. Doctorate of med. sci. diss. Moscow. 2004: 143.
20. Davis P. A., Gotefors L. A. Bacterial infections of fetus and newborn. A. G. Rumyantsev transl. from english.. Moscow. Medicine; 1987: 496.
21. Kudin AP, Marzal E. Yu. Clinical features and etiologic treatment of meningitis caused by *Streptococcus agalactiae* in children. *Medical Journal*. 2012; 3: 135–138.
22. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode. *Monatsschr. Kinderheild*. 2003; 151: 373–383.
23. Heath P. T., Balfour G. F., Tighe H., Verlander N. Q., Lamagni T. L., Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch. Dis. Child*. 2009; 39: 674–680.
24. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. 2010. *MMWR*. 2010; 59 (RR 10): 1–32.
25. Kostinov M. P., Meshcheryakova A. K., Foshina E. P., Tarbaeva D. A., Saviko A. A., Zaitseva E. V. Clinical course of acute respiratory infection and microbiocenosis of the upper respiratory tract in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2012; 5: 12–16.
26. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Magarshak O. O., Zaytseva E. V. Species and quantitative characteristics of the microflora of the mucous membrane of the pharynx in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2014; 2: 93–97.
27. Kilsenbaeva F. A. State of local immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract in norm and with inflammation. Doctorate of med. sci. diss. Ufa. 2002: 24.
28. Tsyvkina A. A., Luss L. V., Tsarev S. V. Mucosal immunity in the pathology of the upper respiratory tract. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. [Russian Allergology Journal]. 2011; 2: 22–26.
29. Mestecky J., Russell M. W., Elson Ch. O. Perspectives on Mucosal Vaccines: Is Mucosal Tolerance a Barrier? *The Journal of Immunology*. 2011: 5634–5637.
30. Mellert T. K., Gatchell M. L., Sparks L., Getchell T. V. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Otolaryng. Head. Neck. Surg*. 1992; 106 (2): 181–188.
31. Bykova V. P. Mucous membrane of the nose and paranasal sinuses as the immune barrier of the upper respiratory tract. *Rossiyskaya Rinologiya*. [Russian Rhinology]. 1993; 1: 40–46.
32. Den'gin V. V., Delenyan N. V. Viferon: use in infectious and inflammatory diseases. *Farmateka*. [Pharmateka]. 2005; 12: 53–57.
33. Kolobukhina LV Viferon in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2003; 11 (5): 306.
34. Krivopustov S. P. Intranasal application of recombinant interferon alfa in pediatrics. *Zdorovje Ukraini*. [Health of Ukraine]. 2010; 1: 32.
35. Zakharova I. N., Torshkhoyeva L. B., Zaplatnikov A. L., Korovina N. A., Malinovskaya V. V., Chebotareva T. A. et al. Features of the interferon system in acute respiratory infections and clinical-immunological efficacy modified interferon therapy in young children. *Effective pharmacotherapy. Pediatria. Zhurnal imeni Speranskogo*. [Journal «Pediatria» named after G.N. Speransky]. 2011; 1: 70–73.
36. Akimkin V. G., Korotchenko S. I., Shevtsov V. A., Volgin A. K., Kalabukhova L. Yu. et al. Epidemiological and immunological efficacy of the drug viferon, gel for the prevention of influenza and other acute respiratory infections in organized military collectives. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktualnye voprosy*. [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues]. Available at: <http://www.epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11365jn.20.01.2014>.
37. Kurbanova Kh. I. Clinical and immunological grounds for local interferon therapy for respiratory viral infections in children. Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2012: 36.
38. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Magarshak O. O., Guseva T. S., Parshina O. V., Parfenov V. V. et al. Indices of local immunity in pregnant women with acute respiratory infection against interferon therapy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2014; tom 13; 2: 44–46.
39. Malinovskaya V. V., Mazankova L. N., Korovina N. A., Kurbanova Kh. I., Glukhareva N. S., Koroid N. V. Current possibilities of using interferons in complex therapy of acute respiratory infections in children. *Lechaschii Vrach*. [Lechaschii Vrach Journal]. 2011: 8.
40. Chernushevich I. I. Clinical and immunological basis for the use of recombinant interleukin-1 beta (Betaleukina) in the treatment of patients with chronic purulent otitis media. Doctorate of med. sci. diss. St. Petersburg; 2000: 24.
41. Khushukoyeva A. Z., Ibragimova M. I., Khashukoyeva Z. Z., Burdenko M. V. Possibilities of using Viferon (PHERON) in obstetric-gynecological practice. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. [Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology]. 2007; 4: 23–27.
42. Aleshkin V. A., Lozhkina A. N., Zagorodnyaya E. D. Immunology of reproduction: a manual for physicians, attending physician and researchers. Chita. 2004: 79.
43. Khonina N. A. Manifestations and mechanisms of the formation of immunosuppression at various stages of the reproductive process in norm and in pathology. PhD of med. sci. diss. 2007: 195.
44. Matthiesen L., Khademi M., Ekerfelt C., Berg G. In situ detection of both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in resting peripheral blood mononuclear cells during pregnancy. *J. Reprod. Immunol*. 2003; 58: 49–59.
45. Sakai M., Tsuda H., Tanebe K., Sasaki Ya., Saito Sh. Interleukin-12 secretion by peripheral blood mononuclear cells is decreased in normal pregnant subjects and increased in preeclamptic patients. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2002; 47: 91–92.
46. Sukhikh G. T., Vanko L. V. Immunology of pregnancy. Moscow. 2003: 400.
47. Kostinov M. P., Khromova E. A., Savitsko A. A., Kostinova A. M. Functional features of the immune system in the physiological course of pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. *Consilium Medicum*. 2016; Volume 18; 6: 59–62.
48. Obratsova E. V., Osidak L. V., Golovacheva Ye. G. Interferon status in children with acute respiratory infections. *Interferonotherapy. Bulletin' experimental'noi biologii i medicini*. [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2009; 8: 22–26.
49. Leont'eva G. M. Features of immunopathological manifestations of acute rhinosinusitis in the gestational period. Doctorate of med. sci. diss. 2009: 102.
50. Kostinov M. P., Lukachev I. V., Meshcheryakova A. K., Dmitrieva Ye. V., Akhmatova N. K., Khromova E. A. et al. Induction of the effectors of congenital and adaptive immunity in the treatment with the topical form of the recombinant interferon-α2b for respiratory infections in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2017; 2: 38–45.
51. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Kytko O. V., Malinovskaya V. V., Tarbaeva D. A., Nikonova A. A. et al. Clinical effect of the use of various medicinal forms of Viferon in pregnant women with acute respiratory infection. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. [Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology]. 2010; 4: 46–49.
52. Meshcheryakova A. K., Kostinov M. P., Magarshak O. O., Guseva T. S., Parshina O. V. Influence of the preparation of recombinant interferon α-2b in the form of gel on the ARI and the state of mucosal immunity in women in the 14 weeks gestation. *Vestnik otorinolaringologii*. [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2014; 6: 50–53.
53. Afonogenova V. P., Lukachev I. V., Kostinov M. P. Immunotherapy: mechanism of action and clinical use of immunocorrecting drugs. *Lechaschii Vrach*. [Lechaschii Vrach Journal]. 2010; 4: 9.
54. Federal guidance on the use of medicines (formular system, reference publication). Issue XVII, Ed.: A. G. Chuchalin, V. V. Yasnetsov. Moscow. Widox. 2016: 745–768.
55. Allergology and Immunology. National leadership. Ed.: R. M. Haitov, N. I. Il'ina. Moscow. GEOTAR-Media. 2014: 656.
56. Clinical and immunological efficacy of immunobiological preparations. Reference book. Ed.: M. P. Kostinov, N. A. Ozeretskovsky. Moscow. Miklosh. 2004: 256.
57. Averyanov A. V., Babkin A. P., Bart B. Ya., Volchetsky A. L., Minina E. S., Kozyrev O. A. et al. Ergoferon and oseltamivir in the treatment of influenza - the results of a multicenter, comparative, randomized clinical research. *Antibiotiki i himioterapiya*. [Antibiotics and Chemotherapy]. 2012. 7–8 (57): 23–30.
58. Gurevich K. G. Development of intranasal drug delivery systems. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. [Good Clinical Practice]. 2002; 1.
59. Hayden F. G., Albrecht J. K., Kaiser D. L. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. *N. Engl. J. Med*. 1986; 314 (2): 71–75.
60. Jefferson T. O., Tyrrell G. D. Antivirals for the common cold. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Issue 3.
61. Alpenidze D. N., Borzanova M. V., Maklakova E. V., Romanova M. V., Chernyaeva E. V. Modern approaches to adult acute respiratory viral therapy in adults: results of a clinical study of nasal spray interferon α. Reference book to polyclinic doctor. 2010; 9.

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 ветряной оспы

Ветряная оспа очень опасна для пациентов онкологического профиля. До появления ацикловира у 10% детей с диагнозом «лейкоз» ветряная оспа на фоне проведения химиотерапии приводила к летальным исходам [67]. В настоящее время показатели смертности пациентов с онкопатологией от данной инфекции значительно снизились [68].

В период индукции ремиссии введение вакцины против ветряной оспы противопоказано. В таких случаях проводят противовирусную терапию.

Существуют разные рекомендации относительно начала иммунизации живыми вакцинами детей с онкогематологическими заболеваниями после наступления ремиссии [5]. Так, в Канаде вакцина против ветряной оспы разрешена к использованию у детей с острыми лейкозами при следующих условиях: ремиссия по заболеванию более 12 месяцев, число лимфоцитов более $1,2 \times 10^9/\text{л}$, возможность прерывания поддерживающей химиотерапии на 1 неделю до и через 1 неделю после вакцинации [69]. Рекомендовано введение двух доз вакцины с интервалом 1–3 месяца [5, 69]. Исследование A. M. Albeter et al. показало, что при иммунизации детей в период ремиссии острого лимфобластного лейкоза на этапе поддерживающей химиотерапии показатель сероконверсии не зависел от того, прерывалась поддерживающая химиотерапия во время вакцинации против ветряной оспы или нет [70].

Есть и другие мнения, а именно, что иммунизация живой вакциной может привести к трансмиссии вакцинного штамма вируса, а перерыв в терапии, необходимый для проведения вакцинации, может отрицательно сказаться на прогнозе по заболеванию [68]. При этом подчеркивается

необходимость вакцинации против ветряной оспы членов семьи ребенка и обслуживающего медицинского персонала и обращается внимание на тот факт, что показатели смертности от ветряной оспы детей с острым лейкозом ниже в тех странах, где вакцинация против данной инфекции является обязательной.

Согласно данным исследования, проведенного A. A. Gerschon et al., в которое был включен 191 ребенок с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), находящийся не менее года в стадии ремиссии, однократное введение одной дозы вакцины против ветряной оспы вызывало сероконверсию у 80% детей, а второй дозы – более чем у 90%. Уровень антител оказался выше у тех пациентов, у которых на введение вакцины было зарегистрировано появление не обильной везикулезной сыпи, чаще отмечавшееся у детей, получавших во время иммунизации поддерживающую химиотерапию. При заболевании ветряной оспой одного из членов семьи клинические симптомы инфекции отмечали у 18% привитых детей с ОЛЛ и у 90% непривитых. Клинические проявления заболевания были более выражены у не вакцинированных детей [38]. В дальнейшем эти же авторы привели данные о вакцинации 437 детей в стадии ремиссии ОЛЛ, при этом 372 ребенка находились на этапе поддерживающей химиотерапии. 136 детей были вакцинированы однократно, а 301 – двукратно. Сероконверсия зарегистрирована у 88% пациентов после введения одной дозы вакцины и у 98% после – двух. Через 1, 3 и 5 лет наблюдения серонегативными были только 20, 25 и 30% детей соответственно [42].

P. LaRussa et al. вакцинировали против ветряной оспы 575 детей с острым лейкозом, которые

¹ Начало в номере № 2 (93) 2018

находились в ремиссии более года. При этом большинство пациентов (509 человек) получали поддерживающую химиотерапию [39]. Вакцину вводили дважды с интервалом в 3 месяца. При этом во время первого введения вакцины в поддерживающей химиотерапии делали перерыв, в то время как при введении второй дозы у большинства детей лечение не прерывали. После однократного введения вакцины против ветряной оспы сероконверсия была документирована у 82% детей, а после повторного введения – у 95%. За 11-летний период наблюдения только 13% пациентов утратили антитела к вирусу ветряной оспы.

T. F. Leung et al. наблюдали 17 детей с онкопатологией (из них 13 пациентов с ОЛЛ, находившихся на поддерживающей химиотерапии), вакцинированных против ветряной оспы

препаратом Варилрикс. Вакцинация проводилась 2 раза с интервалом в 3 месяца. Уровень сероконверсии составил 75 и 94% после введения первой и второй доз вакцины соответственно. При среднем сроке наблюдения 27 месяцев только у одного ребенка были зарегистрированы проявления *Herpes zoster* [40].

S. Emir et al. провели вакцинацию препаратом Варилрикс 40 детей с лимфомами и солидными новообразованиями. Через 6 недель после введения второй дозы вакцины сероконверсия была зарегистрирована у 75% пациентов [71]. У одного ребенка с ходжкинской лимфомой отмечено возникновение опоясывающего герпеса через 5 недель после второй дозы вакцины. ■

Продолжение в следующем номере.
(Список литературы можно получить в редакции)

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Мировые лидеры присоединяются к новой инициативе по борьбе с неинфекционными заболеваниями

Выпуск новостей от 16.02.2018 г. (с сокращениями)

ВОЗ объявила об учреждении новой комиссии высокого уровня, в состав которой вошли главы государств, министры, лидеры в области здравоохранения и развития, предприниматели. Эта группа предложит смелые и инновационные решения, необходимые для ускорения действий по профилактике и борьбе с основными причинами смерти на планете – с неинфекционными болезнями (НИЗ), такими как болезни сердца, легких, рак и диабет.

Сопредседателями Независимой глобальной комиссии высокого уровня ВОЗ по НИЗ являются президенты Уругвая Т. Васкас, Шри-Ланки М. Сирисена; Финляндии С. Ниинистё; министр здравоохранения Российской Федерации В. Скворцова и бывший федеральный министр Пакистана С. Ништар.

Ежегодно семь из каждых 10 случаев смерти происходят в результате НИЗ, основными причинами которых являются употребление табака, злоупотребление алкоголем, нездоровое питание и отсутствие физической активности. Более 15 млн людей в возрасте от 30 до 70 лет ежегодно умирают от НИЗ. Половина случаев преждевременной смерти от НИЗ приходится на страны с низким и средне низким уровнем дохода. Многие случаи смерти от НИЗ можно предотвращать благодаря своевременной диагностике, качественного и доступного по стоимости лечения, а также при наличии общегосударственного подхода, направленного на сокращение основных факторов риска.

«НИЗ являются основными предотвратимыми причинами смерти в мире, но человечество не прилагает достаточно усилий для профилактики этих заболеваний и борьбы с ними, – заявил д-р Т. Васкас».

Г-н М. Р. Блумберг, глобальный посол ВОЗ по вопросам неинфекционных заболеваний и член Комиссии, заявил: «Впервые в истории от неинфекционных заболеваний, таких как болезни сердца и диабет, умирает больше людей, чем от инфекционных болезней. От них не застрахован никто – ни богатый, ни бедный, ни молодой,

ни старый, – и это приводит к огромным экономическим потерям. Чем шире будет общественная поддержка для обеспечения государственной политики, направленной на реализацию эффективных мер для спасения человеческих жизней (над этим и будет работать Комиссия), тем большего прогресса мы сможем добиться во всем мире».

Новая Комиссия будет функционировать до октября 2019 г. Она предоставит практически осуществимые рекомендации третьему Сессии высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по НИЗ, проведение которого намечено на вторую половину 2018 года. Первый доклад Комиссии будет представлен Генеральному директору ВОЗ д-ру А. Г. Тедросу в начале июня.

«Каждый человек заслуживает право на здоровую жизнь, – заявил д-р А. Г. Тедрос. – Мы можем взять под контроль причины эпидемии НИЗ, которые входят в число основных препятствий для хорошего здоровья у населения мира».

Д-р С. Ништар отметила, что учреждение Комиссии совпало по времени с подготовкой к Сессии высокого уровня ООН по НИЗ. «В этом году правительства будут отчитываться о достигнутом прогрессе в области защиты своих граждан от НИЗ, – заявила д-р С. Ништар. – И хотя в некоторых странах и регионах наблюдаются улучшения, общий прогресс идет недопустимо медленными темпами».

Всемирная Ассамблея здравоохранения одобрила целый ряд наиболее действенных мер и эффективных по стоимости мероприятий, которые продемонстрировали свою состоятельность в предотвращении и отсрочивании большинства случаев преждевременной смерти от НИЗ. Эти меры по профилактике и лечению НИЗ, а также повышению осведомленности об этих заболеваниях могут беспрепятственно и в широких масштабах вводиться в действие в странах.

Источник: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/world-leaders-ncds/en/>

Перспективы использования агонистов рецепторов врожденного иммунитета и дефектных вирусных интерферирующих частиц в качестве адъювантов нового поколения

О. А. Свитич^{1,2,3} (svitichoa@yandex.ru), В. Ф. Лавров^{1,4}, П. И. Кукина^{1,2},
А. А. Скандарян², Л. В. Ганковская³, В. В. Зверев^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Резюме

Вакцины в течение многих лет выступают в качестве одних из наиболее эффективных и успешно применяемых медицинских препаратов. Добавление в состав вакцин адъювантов, как правило, существенно усиливает иммунный ответ на их введение. Установлено, что формирование поствакцинального иммунитета начинается сразу после введения вакцины путём активации факторов врожденного иммунитета при взаимодействии патоген-ассоциированных молекулярных образов в составе вакцин, с патоген-распознающими рецепторами (PRR) иммунокомпетентных клеток реципиента. Показано также, что активаторы PRR, в том числе, агонисты TOLL-подобных рецепторов (TLRs) и полинуклеотидные олигомеры инозиновой и цитидиловой кислот обладают способностью существенно увеличивать иммуногенность вакцин, в связи с чем предпринимаются попытки их использования при создании новых типов адъювантов. Дефектные интерферирующие вирусные частицы относят к группе эффективных стимуляторов врождённого иммунитета и они также могут рассматриваться в качестве перспективных вакцинных адъювантов.

Ключевые слова: иммунитет, вакцинация, адъюванты, VZV, RAG1, RAG2, ди-частицы, PRR, TLR, PAMP, ИФН

Agonists of Receptors of the Innate Immunity and Defective Viral Particles as New Generation of Adjuvants

O. A. Svitchik^{1,2,3} (svitichoa@yandex.ru), V. F. Lavrov^{1,4}, P. I. Kukina^{1,2}, A. A. Iskandaryan², L. V. Gankovskaya³, V. V. Zverev^{1,2}

¹I. I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Sera of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Moscow, Russia

²Sechenov University, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Vaccines for many years act as one of the most effective and successfully used medicines. Vaccines obtained by traditional methods contain in their composition live, weakened or killed microorganisms (bacteria, viruses, etc.). Now more often, modern, split, subunit, recombinant, polyvalent and some other types of vaccines are being used. The addition of adjuvants to vaccines generally increases the immune response to their administration. It was established that the formation of postvaccinal immunity begins immediately after the introduction of the vaccine, by activating the factors of innate immunity in the interaction of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), in vaccines, with the pathogen-recognition receptors (PRRs) of the immunocompetent cells of the recipient. It is also shown that PRRs activators, including TOLL-like receptor agonists (TLRs) and poly (I:C) polynucleotide oligomers of inosine and cytidylic acids, have the ability to substantially increase the immunogenicity of vaccines, and attempts are being made to use them creation of new types of adjuvants. Defective interfering viral particles (D-particles, DIPs) are also classed as effective stimulants of innate immunity and can also be considered promising vaccine adjuvants.

Key words: immunity, vaccination, adjuvants, VZV, RAG1, RAG2, DIP, PRR, TLR, PAMP, IFN

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней относится к одному из наиболее успешных массовых мероприятий, когда-либо реализованных в мировой медицинской практике.

Вакцины за многие десятилетия их использования доказали свою неоспоримую пользу в борьбе с инфекционными болезнями. Вовлечение в вакцинный процесс факторов врождённого иммунитета и активация специализированных

антиген-представляющих клеток (АПК) приводит к долговременному патоген-специфическому ответу адаптивной иммунной системы. Значительная часть современных вакцин содержат в своём составе живые, искусственно ослабленные (аттенуированные) микроорганизмы или инактивированные патогены (вирусы, бактерии и др.) [1]. Живые ослабленные вакцины обладают высокой иммуногенностью и практически не опасны для вакцинируемых, однако такой тип вакцин может представлять опасность для иммунодефицитных пациентов. Убитые вакцины, как правило, неопасны для людей с иммунодефицитами, но они менее иммуногенны по сравнению с живыми препаратами и поэтому нуждаются во включении в свой состав адъювантов, способных увеличивать их иммуногенные свойства [2]. Адъюванты применяются при производстве вакцин уже свыше 80 лет. В 1932 г. впервые в качестве адъювантов были использованы соли алюминия (квасцы), только последние 20 лет стали применяться новые виды адъювантов [3, 4]. Примером препаратов с усиленной иммуногенностью за счёт введения новых типов адъювантов являются современные пандемические вакцины против гриппа А, в том числе с антигенной формулой H5N1 [5]. Так, было установлено, что препарат MF-59 (эмульсия масло-в-воде) обладает более выраженным адъювантным действием, чем соли алюминия, в связи с чем пандемические гриппозные вакцины, имеющие в своём составе MF-59 оказались более эффективными, чем пандемические вакцины без адъювантов или с солями алюминия в качестве адъюванта. Опыт применения вакцины против потенциально пандемического гриппа А(H5N1) показывает, что иммуногенность препарата может быть значительно усилена с помощью соответствующего адъюванта [6, 7].

Современная практическая вакцинология решает множество задач, часть которых определяют:

1. патогены, вызывающие у хозяина иммунную дисфункцию (например, ВИЧ), а также имеющие сложный жизненный цикл (малярийный плазмодий) или латентную фазу инфекции (например, туберкулёз);
2. лица с повышенным риском заражения, включая новорождённых (за счёт незрелости иммунной системы), лица пожилого возраста (в связи с физиологически обусловленным снижением активности иммунитета), а также люди, страдающие хроническими заболеваниями и иммунодефицитами (A. DiPasquale с соавт. [8]).

Достижения в области иммунологии, в том числе, понимание важной роли врождённого иммунитета, а также связей между врожденным и приобретённым иммунитетом позволяют надеяться на совершенствование свойств современных вакцин. В частности, это может произойти за счёт разработки и использования новых типов

адъювантов, способных селективно активировать защитные механизмы для получения желаемого иммунного ответа к специфическому патогену в конкретных популяциях. Адъюванты могут усиливать иммунный ответ на введение вакцины с помощью различных механизмов, в том числе за счёт активации гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета.

Врождённый иммунитет представляет собой «первую линию защиты» от инвазии патогена, быстрое распознавание которого играет ключевую роль в последующей инициации патоген-специфического адаптивного иммунного ответа. Действие адъювантов связано со стимуляцией реакций врождённого иммунитета, путём распознавания патоген-распознающими рецепторами (PRRs – Pathogen-Recognizing Receptors) иммунокомпетентных клеток отдельных, эволюционно наиболее консервативных молекулярных структур (патогенассоциированные молекулярные паттерны – Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs) патогенных микроорганизмов. В настоящее время идентифицировано несколько PRR, в том числе детально описаны сигнальные TOLL-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные рецепторы (Retinoic Acid-Inducible Gene 1 like Receptors – RLRs), NOD-подобные рецепторы (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptors – NLRs), лектиновые рецепторы типа C (C-Type Lectin Receptors – CLRs) и цитозольные сенсоры ДНК (Cytosolic DNA Sensors – CDSs). На некоторых типах антигенпрезентирующих клеток (АПК), например, дендритных клетках (ДК), экспрессируются PRRs, что позволяет им распознавать сразу несколько антигенов патогенных микробов [9, 10]. При взаимодействии PAMPs и PRRs возникают сложные сигнальные каскады, с помощью которых стимулируется продукция клетками соответствующего набора хемокинов и цитокинов, включая интерфероны, увеличивающие способность АПК представлять антиген и стимулирующие миграцию ДК в лимфоидные ткани, где происходит их встреча с Т- и В-лимфоцитами, в результате чего формируется адаптивный иммунный ответ. Зрелые ДК обладают способностью стимулировать превращение наивных CD4+Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 или 2 типов (Th1 или Th2), которые помогают В-лимфоцитам (плазматическим клеткам) в продукции специфических антител. Дифференцировка Т-хелперов регулируется цитокинами, например, дифференцировка наивных CD4+Т-лимфоцитов в Th1-клетки находится под контролем ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-27. Th1-ответ, как правило, развивается после заражения организма вирусами и некоторыми видами мелких бактерий с внутриклеточной локализацией, в то время как Th2-клетки преобладают в ответе на крупные внеклеточные паразиты. Так как большинство лицензированных адъювантов лучше стимулируют Th2-клеточный, чем Th1-клеточный ответ, текущая

задача заключается в разработке адъювантов, способствующих образованию Th1-лимфоцитов, что повышает эффективность вакцинации против патогенов с внутриклеточной локализацией, таких как ВИЧ и др. [11].

Агонисты PRR привлекли внимание исследователей благодаря своим выраженным иммуностимулирующим свойствам, связанным с активацией факторов врожденного иммунитета, который, как известно, может активировать систему приобретенного (адаптивного) иммунитета. Активаторы PRRs, включая агонисты TLRs и полиинозиновая : полицитидиловая кислота (поли (I:C)), способны существенно повышать или даже кардинально изменять иммуногенность вакцин, в связи с чем рассматриваются в качестве перспективных молекул для создания новых типов адъювантов. Кроме того, агонисты PRRs могут быть использованы как альтернативные профилактические и терапевтические средства борьбы с инфекционными заболеваниями [12–16].

Ди-частицы (DIPs) это мутантные вирусные частицы с дефектными геномами (Defective Viral Genomes – DVGs). Некоторые из ди-частиц относятся к мощным активаторам врожденного иммунитета. Очевидная иммуностимулирующая активность ди-частиц обусловила их использование в качестве противовирусных препаратов с узким или широким спектром действия (рассмотрено N. J. Dimmock и соавт.), а также в роли вакцинных адъювантов [17].

Цель обзора: показать важность роли врожденного иммунитета в формировании патоген-специфического адаптивного иммунитета; представить химические соединения, используемые при создании искусственных агонистов PRR в качестве новых, высокоэффективных типов адъювантов: указать на ряд преимуществ ди-частиц и DVGs при формировании поствакцинального иммунного ответа.

Агонисты патоген-распознающих рецепторов: различные классы вакцинных адъювантов

Достижения последних лет в области исследования функций и структуры рецепторов врожденного иммунитета, а также их лигандов легли в основу разработки серии новых типов иммунорегуляторов, часть из которых уже используется в медицинской практике (табл. 1).

С учётом того, что TOLL-подобные рецепторы относятся к наиболее изученному классу PRR, для большинства новых адъювантов мишенями являются именно эти рецепторы [18–21]. У человека идентифицировано 10 TLR, которые разделены на две группы молекул:

- 1) TLRs, экспрессия которых происходит на поверхности клеток и
- 2) TLRs, имеющих внутриклеточную локализацию и экспрессирующихся на мембранах эндоцитозных везикул или других клеточных органелл.

Среди всех типов TOLL-подобных рецепторов TLR4 выделяются своими уникальными свойствами, так как способны инициировать сигнальные пути не только на клеточной поверхности, но и во внутриклеточных участках. Локализация TLRs напрямую связана с распознаваемым ими типом относительно неизменных микробных структур (Microbe-Associated Molecular Patterns – PAMPs). Так, TLRs, экспрессируемые на клеточных мембранах, могут обнаруживать компоненты бактериальных стенок, включая молекулы липидов и структуры жгутиков микробов, тогда как TLR внутриклеточных везикул – нуклеиновые кислоты вирусных геномов, в том числе, двухцепочечные (dsRNA) и одноцепочечные (ssRNA) РНК, а также CpG богатые области ДНК (см. табл. 1) [22].

Разработанные на основе агонистов TLR адъюванты, как правило, имитируют PAMPs патогенных микроорганизмов и поэтому очень эффективны против патогенов, которые при естественно протекающей инфекции активируют соответствующие PRRs. Например, TLRs играют чрезвычайно важную роль в борьбе с вирусом гепатита В (ВГВ), в частности, они участвуют в активации врожденных иммунных реакций и модуляции специфического адаптивного иммунитета к ВГВ, что имеет решающее значение для завершения инфекции. Естественные или синтетические лиганды некоторых TLRs уже сейчас находятся в составе лицензированных вакцин в качестве адъювантов. Это лиганды на основе поверхностных (TLR4/5) или эндосомальных (TLR 7/8/9) рецепторов клеток (см. табл. 1) [23, 24].

Адъювантную систему 04 (AS04) относят к одной из наиболее успешных систем. Она используется в двух лицензированных вакцинах против гепатита В

Таблица 1.

Агонисты паттерн распознающих рецепторов: классы вакцинальных адъювантов [45]

Класс PRR рецептора	RLRs	TLR4	TLR5	TLR3	TLR7	TLR9
Естественный агонист (лиганд)	Двухцепочечная РНК и др.	LPS	Флагеллин	Двухцепочечная РНК	Одноцепочечная РНК	CpG ДНК
Естественный или синтетический агонист (лиганд), используемый в качестве адъюванта в клинической практике (К) или в исследованиях (И)	Поли (I:C) и производные (И)	MPLA (К) AS01 (К) AS02 (И) AS04 (К) RC-529 (К)	Флагеллин (И)	Поли (I:C) и вариации (И)	Имиквимод (И)	CpG-богатые молекулы ДНК (И)

(Fendrix) и против рака шейки матки, вызываемого высоко онкогенными серотипами вируса папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 (Cervarix). AS04 содержит в своём составе соли алюминия и TLR4-агонист-3-O-деацелированный-4'-монофосфорилилипид А (MPLA) – детоксифицированное производное липополисахарида (LPS) с сохраненной иммуностимулирующей активностью. MPLA вызывает Th1-ориентированный иммунный ответ, который по сравнению со смешанным Th1/Th2-ответом, стимулированным адъювантом, состоящим только из солей алюминия, индуцирует менее выраженную выработку провоспалительных цитокинов, чем исходная молекула липополисахарида. Как и AS04, адъювантные системы AS01 и AS02 также содержат в своём составе MPLA, но только в композиции с фракцией *Quillaja saponaria* Molina 21 (сапонин QS-21) и липосомной суспензией (AS01) или масляно-водной эмульсией (AS02). AS01 входит в состав первой вакцины против малярии (Mosquirix), хотя изначально адъювантом для этой вакцины должен был быть AS02. Однако выяснилось, что AS01 индуцирует более выраженный антиген-специфический иммунитет к *P. falciparum* чем AS02, ввиду чего именно эта система была выбрана в качестве адъюванта [25–27].

В настоящее время проводится ряд испытаний адъювантных свойств AS01 и AS02 в составе вакцин против ВИЧ, туберкулеза, гепатита В и малярии. MPLA так же используется и в аллергологической практике, в составе вакцины Pollinex Quattro. Выяснилось, что MPLA способен индуцировать поствакцинальный иммунный ответ Th1-типа, для которого характерно значительное антителообразование к специфическим аллергенам у пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом. В ряде стран Pollinex Quattro уже применяют для борьбы с аллергическим ринитом, а в клинических испытаниях изучают потенциальные возможности MPLA, как адъюванта для вакцин против лейшманиоза и герпесвирусных инфекций [28].

Аминоалкилглюкозамидные 4-фосфаты (Aminoalkyl Glucosaminide 4-Phosphates – AGPs) представляют собой новый класс синтетических аналогов липида А, которые в отличие от MPLA могут быть получены с высокой степенью чистоты в виде отдельных химических единиц. RC-529 (также известный как Ribi-529) относится к семейству AGP и представляет собой полностью синтетический моносахаридный миметик MPLA. Примечательно, что за счёт добавления RC-529 иммуногенность рекомбинантной вакцины Supervax против гепатита В существенно увеличилась по сравнению с иммуноадъювантной версией этого препарата. В настоящее время Supervax обладает приемлемым уровнем безопасности и одобрен в качестве вакцины против гепатита В на территории Аргентины [29].

Несколько других лигандов TLRs продемонстрировали в клинических испытаниях довольно

высокую адъювантную активность (см. табл. 1). В частности, это относится к Imiquimod (имиквимод; R837), принадлежащему к семейству имидазохинолина и представляющему собой небольшое синтетическое соединение, распознаваемое TLR7 в эндосомах. Имиквимод (торговая марка Aldara) успешно применяется при лечении генитальных кондилов, вызываемых ВПЧ, и некоторых видов рака кожи. Возможность использования R837 в качестве вакцинного адъюванта пока изучается, однако проведенное недавно клиническое испытание показало, что предварительная обработка кожи R837 в месте инъекции значительно повышает иммуногенность трехвалентной гриппозной вакцины при её внутрикожной аппликации [30].

Синтетические олигонуклеотиды (ODN), содержащие CpG-мотивы (CpG-ODNs), потенцируют мощные иммуностимулирующие ответы, опосредованные TLR9. ODNs показали значительную адъювантную активность как в экспериментальных, так и клинических условиях. Иммуностимулирующие эффекты CpG-ODN связаны с активацией TLR9, экспрессированных на ДК и В-лимфоцитах. При этом происходит стимуляция целого ряда факторов врожденного и адаптивного иммунитета, в том числе увеличивается выработка ИФН и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-альфа), а также увеличивается функциональная активность NK-клеток и усиливается процесс дифференцировки Th1-лимфоцитов [31]. CpG-ODNs увеличивают иммуногенность вакцины против гепатита В (Engerix-B) [32] и антиген-специфический иммунный ответ к возбудителю сибирской язвы [33], демонстрируют довольно высокую эффективность при лечении рака [34]. Многочисленные клинические испытания направлены на исследование потенциала CpG-ODN как адъювантов терапевтических вакцин против злокачественных опухолей, инфекционных и аллергических заболеваний [19].

И наконец, флагеллин, который является основным компонентом жгутиков бактерий, распознаваемый на клеточной поверхности TLR5, продемонстрировал многообещающую иммуностимулирующую активность в составе новых вакцин против гриппа. В частности, рекомбинантные противогриппозные вакцины, содержащие флагеллин, объединенный с гриппозными антигенами, например, с матричным белком 2, (M2; VAX102) или гемагглютинином (HA; VAX128), стимулировали продукцию противогриппозных антител и индуцировали защиту от гриппа. Таким образом, конструирование флагеллин-адъювантных рекомбинантных противогриппозных вакцин может представлять собой перспективную технологическую модель создания вакцин нового поколения [13, 16, 35].

Несколько синтетических dsPHK были получены с целью имитации природных dsPHK-лигандов PRRs, таких как RLR и TLR3 (см. табл. 1). Среди них выделяется полиинозиновая:полицитидиловая кислота (poly I:C), которая относится к мощным

активаторам продукции ИФН I типа и может представлять собой перспективный стимулятор иммунного ответа в составе вакцины. (poly I:C)-сигнал, связанный, в первую очередь, с TLR3 и MDA5, активно стимулирует клеточно-опосредованный иммунитет и продукцию ИФН I типа. Известно, что poly (I:C) весьма эффективна при стимуляции факторов системы врожденного иммунитета, однако было также показано, что сыворотка крови человека, обладающая относительно высоким уровнем ферментативной активности, может вызывать быстрый гидролиз и инактивацию данной кислоты. С целью отмены инактивирующего эффекта было использовано poly-ICLC – производное poly (I:C), стабилизированное поли-L-лизинном и карбоксиметилцеллюлозой, что существенно улучшило фармакокинетические свойства poly (I:C) с сохранением иммуностимулирующей активности родительской молекулы. Препарат poly (I:C) /poly-ICLC вызывает сильный Th1-иммунный ответ у мышей и низших приматов. Поскольку продукция ИФН 1 типа тесно связана с активацией Th1-ответа, а интерфероны являются контррегуляторами дифференцировки Th2 (J. P. Huber с соавт. [11]) считается, что способность синтетических dsPНК индуцировать Th1-иммунитет связана с их хорошо известными возможностями стимулировать продукцию ИФН. [36] Эффективность poly (I:C)/poly-ICLC в качестве адъюванта в составе вакцин против ВИЧ-инфекции в настоящее время изучается; проводятся клинические испытания, также исследуются эффективность и переносимость поли-ICLC в качестве антиретровирусного препарата [37].

Иммуностимулирующая активность дефектных интерферирующих частиц

В настоящее время лишь небольшая часть лигандов PRRs может претендовать на роль вакцинных адъювантов. Следовательно, разработка новых типов адъювантов и понимание механизмов действия уже известных природных агонистов PRRs может быть перспективной областью исследований, целью которой является расширение молекулярного разнообразия химических структур данного класса. Помимо агонистов PRRs к категории сильных активаторов врожденного иммунитета относят дефектные интерферирующие вирусные частицы, ди-частицы с отрицательно-полярной нитью РНК. Они также могут рассматриваться в качестве высокоэффективных вакцинных адъювантов и даже имеют определённые преимущества перед агонистами TLRs. [38, 39]

Есть мнение, что ди-частицы появляются спонтанно, из-за ошибок, совершаемых вирусными полимеразам, однако с помощью геномного и функционального анализов было показано, что случайное появление ди-частиц маловероятно. Ди-частицы имеют дефектные геномы (DVGs), в которых хотя бы один из генов отсутствует полностью или частично, что приводит к потере функции

вирионов. В результате, у ди-частиц нарушается процесс репликации, ввиду отсутствия у них необходимого для успешной репликации гена/генов. Следовательно, ди-частицы способны реплицироваться в результате коинфекции, только вместе с диким вирусом (вирусом «помощником»), который обеспечивает утраченные ди-частицами функции. Ди-частицы вирусов называют «интерферирующими», из-за создания ими помех при репликации вируса дикого типа. Благодаря малому размеру, DVGs имеют конкурентное преимущество в скорости репликации и, следовательно, могут быть быстрее синтезированы вирусной полимеразой. После нескольких циклов репликации количество копий DVGs превосходит число копий вируса дикого типа (обзор А. С. Marriott с соавт. [40]). Впервые способность ди-частиц «вмешиваться» в процессы репликации диких вирусов была описана в 40-х годах XX столетия на примере вируса гриппа. Образование ди-частиц было изучено более детально на модели РНК-содержащих вирусов, так как их РНК-зависимая РНК-полимераза часто «делает ошибки» при репликации. Однако ди-частицы не являются особенностью только РНК-содержащих вирусов, так как в принципе все вирусы способны допускать спонтанные ошибки в процессе репликации. DVGs были выделены у представителей нескольких семейств, в том числе, *Rhabdoviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Paramyxoviridae*, *Papillomaviridae*, *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Tombusviridae*, бактериофагов и т.д. (N. J. Dimmock с соавт. [17]). Хотя накопление DVGs было довольно быстро продемонстрировано *in vitro*, первоначальные попытки их обнаружения при естественно протекающих инфекциях не дали желаемого результата, в связи с чем было выдвинуто предположение, что DVGs, вероятно, относятся к категории лабораторных артефактов. Достижения в области молекулярных технологий, в частности, метод глубокого секвенирования помог преодолеть технологические трудности в дифференцировке геномов вирусов дикого типа и DVGs, что позволило выявить дефектные геномы при ряде вирусных заболеваний человека. Впервые DVGs были выделены у пациентов с вирусными гепатитами [41] и позже, у пациентов с лихорадкой Денге [42], гриппом А [43] и респираторно-синцитиальной инфекцией [38]. В настоящее время больше всего известно об иммуностимулирующей активности ди-частиц вирусов с отрицательно-полярной нитью РНК, в частности вирусов гриппа и парамиксовирусов, включая вирусы Сендай (SeV), парагриппа 5 (PIV5) и респираторно-синцитиальный вирус человека (RSV). Усиление иммуногенности с помощью ди-частиц вирусов с положительно-полярной нитью РНК (+ssPНК), двуцепочечной РНК (dsPНК) и ДНК-содержащих вирусов, как явление изучено мало, поэтому здесь обращается внимание в первую очередь на ди-частицы вирусов

с отрицательно-полярной нитью РНК, у которых есть два основных типа ди-геномов:

- 1) «сорубак» DVGs, состоящие из сегмента вирусного генома и оригинального конца, за которым следуют инвертированный повтор этого сегмента и конец последовательности; и
- 2) DVGs, содержащие внутренние делеции, но при этом сохраняющие последовательности своих 3'-начала (leader, Le) и 5'-конца (trailer, Tr) и, таким образом, производящие продукты вирусной трансляции [38, 44].

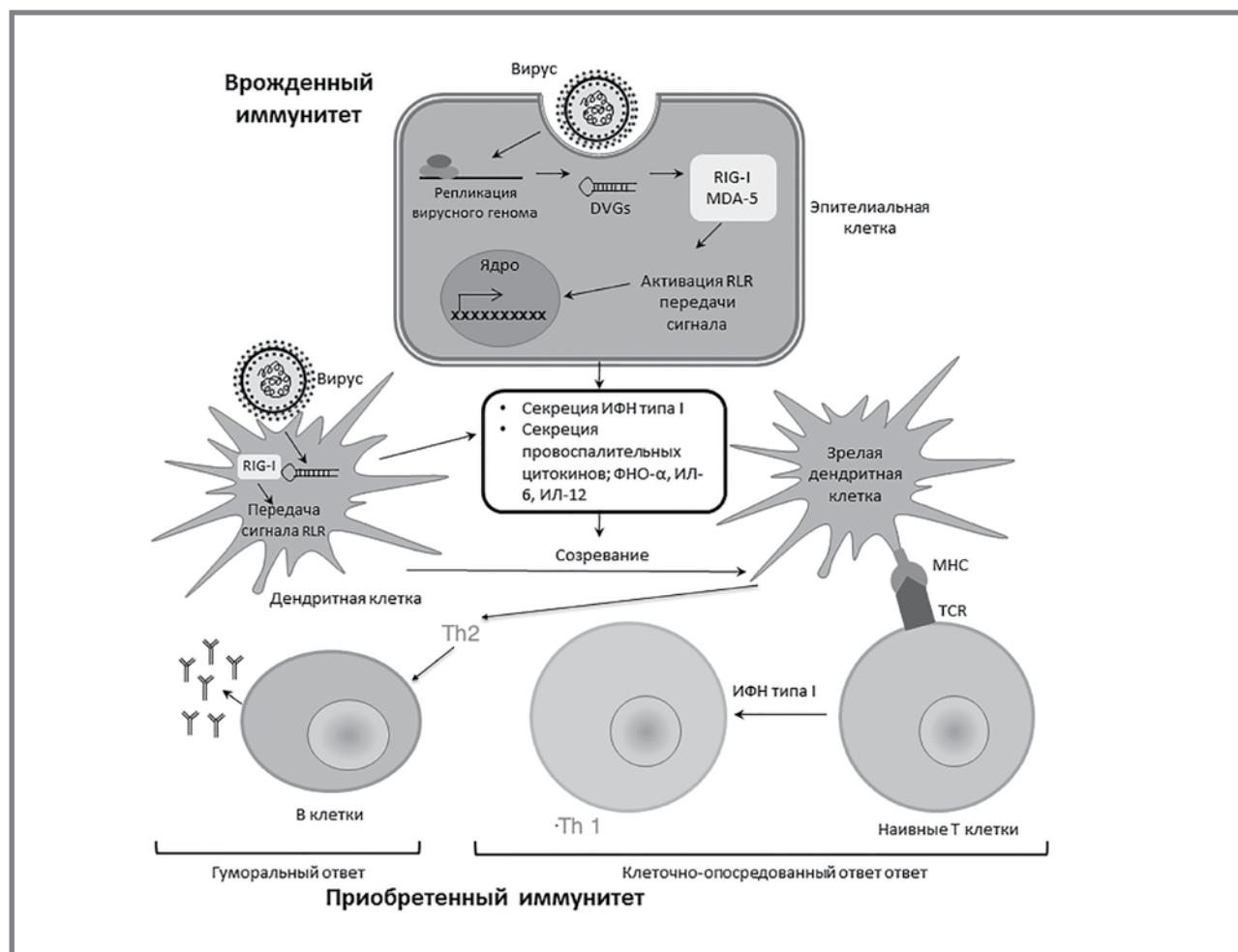
Ди-частицы вирусов с отрицательно-полярной нитью РНК индуцирует клеточные иммунные ответы, стимулируя появление мощных сигналов от внутриклеточных RLRs, а именно RIG-I и белка, ассоциированного с геном дифференцировки меланомы 5 (MDA-5), которые относятся к хеликазам и экспрессируются в большинстве типов клеток (рис. 1). В ряде исследований было установлено, что геномы «сорубак» доминируют в ИФН-индуцирующих ди-популяциях парамиксовирусов, поэтому можно предположить, что в этих коротких дефектных геномах присутствуют уникальные вторичные структуры РНК, которые, вероятно,

оказывают влияние на их иммуностимулирующие свойства, хотя 5-дифосфаты или 5-трифосфаты (5'-PPP), связанные со специфическими одноцепочечными или двухцепочечными РНК-мотивами, известны как стимуляторы передачи сигнала от RLR (SeV DVG). Недавно были выявлены естественные вирусные РНК-мотивы, служащие энхансерами PAMPs и промоторами образования сильной стимуляции RLR. Добавление структур 5'-кэп или удаление 5'-PPP существенно снижает, но не исключает способности DVGs индуцировать продукцию ИФН, что указывает на то, что структура последовательностей DVG также очень важна для эффективной активации передачи сигнала от RLR. Несмотря на то, что у вируса гриппа не образуются DVGs «сорубак», а обнаружены только внутренние делеции, ди-геномы вируса гриппа также способны стимулировать передачу сигнала от RIG-I. Механизм этого явления ещё предстоит выяснить [45].

Взаимодействие RLRs тесно связано со стимуляцией врожденного иммунного ответа, особенно с продукцией ИФН 1 типа, вызывающего мощный противовирусный эффект, индуцируя широкий спектр ИФН-стимулированных генов (ISGs).

Рисунок 1.

Основные механизмы противовирусного иммунитета



Таким образом, клеточный интерфероновый ответ имеет два пути:

- 1) путь индукции ИФН и
- 2) сигнальный путь ИФН.

Воздействие на PRRs активирует несколько нисходящих киназных каскадов, которые необходимы для фосфорилирования ИФН-регуляторного фактора 3 (IRF3) и ядерного фактора транскрипции NF-κB, которые транслоцируются в ядро с целью индукции промотора ИФН, после чего инфицированные клетки начинают секретировать ИФН, который связывается с рецептором ИФН на поверхности пораженных вирусом и неинфицированных клеток и опосредует активацию сигнальных путей ИФН. Эти пути также известны как сигнальные пути активированных Янус-киназ (JAK)/сигнальные пути преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT – Signal Transducer and Activator of Transcription). Таким образом, включение ИФН α/β рецептора (IFNAR – Interferon-α/β Receptor) его лигандом приводит к фосфорилированию STAT1 и STAT2, которые димеризуются и транслоцируются в ядро клетки. В ядре STATs связываются с регуляторным фактором интерферона 9 (IRF9) для образования ИФН-стимулированного гена (ISG) фактора транскрипции 3 (ISGF3), регулирующего экспрессию сотен ISGs. Большинство ISGs кодируют продукты с дискретным противовирусным действием. [46, 47] Учитывая, что DVGs вирусов с отрицательно-полярной нитью РНК являются хорошими активаторами RLR-передачи сигнала, не удивительно, что ди-частицы, содержащие эти DVGs, также являются мощными индукторами ИФН в культурах клеток и *in vivo*. Всё это позволяет предполагать, что ди-частицы в первую очередь отвечают за инициацию врожденного иммунного ответа во время репликации, в том числе, парамиксовирусов. В частности, DVGsSeV формируются в легких мышей на пике репликации вируса гриппа, а наличие этих геномов совпадает с индукцией ИФН I типа. Также показано, что рекомбинантный PIV5, которому не хватает функционального белка V (называемого PIV5-VDC), является вирусным антагонистом ИФН, слабо активирующим клеточный интерфероновый ответ, в то время как обогащенный ди-частицами препарат PIV5-VDC сильно активирует индукцию ИФН I типа.

Недавно проведенное исследование показало, что DGVs являются основными активаторами противовирусных реакций в легких человека при респираторно-синцитиальной инфекции, что является первым доказательством важной биологической роли естественно появившихся DVGs при парамиксовирусной инфекции человека. В некоторых случаях противовирусная активность ди-частиц оказывается сильно зависимой от системы ИФН. Например, широкий спектр противовирусной активности ди-частиц вируса гриппа А (244 ди-вирус) почти исчезает при отсутствии системы ИФН I типа.

В частности, доклинические исследования продемонстрировали, что способность 244 ди-вируса защищать мышей от других, помимо гриппа А, респираторных вирусов (например, вирусов пневмонии мышей и гриппа В) требует присутствия ИФН I типа, так как мыши, лишенные рецепторов к ИФН I типа оказались хуже защищены от вирусного воздействия [38, 48–50].

Способность DVG РНК-содержащих вирусов с отрицательной полярностью инициировать индукцию каскада ИФН не зависит от репликации вируса, потому что DVG некоторых парамиксовирусов, включая PIV5 и вирус эпидемического паротита, могут индуцировать продукцию ИФН I типа при отсутствии синтеза белка и, следовательно, без инфицирующего вируса, поскольку синтез белка является абсолютным условием для репликации генома парамиксовирусов. Однако, возможно, что иммуностимулирующая активность DVGs требует синтеза РНК. В таком случае следует отметить, что вирус болезни Ньюкасла, инактивированный облучением УФ и таким образом лишенный патогенности, но сохранивший способность индуцировать ИФН, также имел возможность синтезировать РНК, в то время под воздействием больших доз УФ лишало вирус способности синтезировать РНК, либо индуцировать продукцию ИФН. Эти данные свидетельствуют о том, что активация вирусом ИФН-ответа требует синтеза РНК, возможно потому, что синтезируемая ди-частиц вирусная РНК служит матрицей для образования высокоиммунных типов двухцепочечных РНК. Все ранее проведенные исследования подтверждают, что DVGs обладают выдающейся способностью стимулировать противовирусный иммунный ответ в присутствии высокоспецифичных вирусных антагонистов независимо от наличия ИФН I типа или репликации вируса, показывая, что присутствие ди-частиц вирусов с отрицательно-полярными нитями РНК является решающим в исходе инфекции [48–51].

Ди-частицы не только активируют ИФН, но также стимулируют дополнительные виды иммунной защиты (см. рис. 1). Например, обогащенные ди-частицами препараты SeV могут эффективно индуцировать созревание мышиных и человеческих дендритных клеток. Это связано с усилением регуляторной активности таких цитокинов как TNF-α, ИЛ-6 и ИЛ-12p40, что свидетельствует о созревании ДК. Этот механизм является ИФН- и TLR-независимым, но требующим передачи сигналов через молекулы RIG-I и MDA-5, подчеркивая важность передачи RLR-сигналов для иммуногенности ди-частиц. SeV ди-частиц также способствуют активации Т-лимфоцитов, регулируя процесс экспрессии кластера дифференцировки 86 (CD86) и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II) на ДК. Более того, агонист RIG-I, полученный из SeV (DVG-324), повышает способность ДК активировать специфические адаптивные иммунные ответы *in vivo*,

стимулируя активацию продуцирующих ИФН γ CD8⁺ Т-лимфоцитов и увеличивая продукцию антител. В совокупности ди-частицы запускают процесс созревания ДК и успешно повышают антиген-специфический иммунитет к патоген-ассоциированным антигенам [52–54].

Иммуногенность встречающихся в природе дефектных геномов, таких как те, что были выделены при SeV-инфекции, была исследована *in vitro* и *in vivo*. Примечательно, что агонист RIG-I, полученный из SeV PHK (IVT DI; *in vitro* транскрибированный Sev DI) индуцирует ответ Th1-типа, повышая иммуногенность инактивированной пандемической вакцины против вируса гриппа A(H1N1)09 при иммунизации мышей. Интересно, что рекомбинантные SeV PHK представляют собой безбелковые антигены, но всё еще обладающие иммуностимулирующими свойствами с неизвестным сигнальным путём к RIG-I PHK. Положительные результаты этих исследований, показывают, что природные агонисты RIG-I являются перспективными кандидатами на роль адъювантных молекул [53, 54].

Несмотря на то, что ди-частицы являются мощными индукторами врожденного иммунитета, синтетические двухцепочечные PHK, включая последовательности, полученные из DVG с отрицательно-полярными цепями вирусных PHK, привлекли внимание как вакцинные адъюванты, возможно потому, что эти молекулы можно легко выделить в виде неинфекционных фрагментов PHK. Значительное число ди-частиц нашли применение в используемых в настоящее время живых аттенуированных вакцинах против полиовируса, вирусов кори и гриппа.

Получение новой информации о роли данных естественных PHK в иммуногенности вакцин сможет помочь оценить их адъювантную активность и, возможно, в дальнейшем использовать в качестве химически закрепленных вакцинных адъювантов. Основная проблема, возникающая в связи с добавлением убитых вакцин с ди-частицами заключается в том, что DIPs не должны содержать примеси дикого штамма. Одним из способов достижения этого является размножение ди-частиц в клеточных линиях, которые экспрессируют недостающий вирусный генный продукт(ы) для помощи в структурировании и репликации ди-частиц в отсутствие инфекционного вируса. В нормальных клетках эти мутантные DIPs будут неспособны к репликации, потому что их дефектные геномы будут высвобождаться в инфицированной клетке без возможности копировать себя и генерировать вирусное потомство. Такие рекомбинантные ди-частицы были бы не заразными и имели бы несколько преимуществ по сравнению с идентифицированными в настоящее время естественными или синтетическими двухцепочечными PHK. Во-первых, ди-частицы содержат все необходимые вирусные компоненты для естественного проникновения в клетки, а затем способны активировать врожденный иммунитет посредством

передачи сигнала через PRR. Ди-частицы сочетают иммуностимулирующую активность и эффективность систем-носителей. Было обнаружено, что даже небольшое число «coryback» DVG PIV5 способны успешно активировать врожденный иммунитет хозяина, что указывает на то, что ди-частицы, во первых, обладают высокой иммуногенностью. Во-вторых, они сочетают безопасность убитых вирусных вакцин и иммуногенность живых вирусных вакцин; могут быть генетически модифицированы для стимулирования желаемого иммунного ответа на целевой патоген. В-третьих, ди-частицы все еще способны к инкапсуляции своих дефектных геномов для формирования высокостабильных структур. Кроме того, по сравнению с идентифицированными в настоящее время агонистами TLR рекомбинантные ди-частицы (особенно экспрессируемые вирусами ssRNA) будут иметь одно важное преимущество – они распознаются RLR, которые экспрессируются почти в каждом типе клеток. Для сравнения, TLR экспрессируются во всех иммунокомпетентных клетках человека, но менее широко представлены в клетках не гемопоэтического происхождения. Ди-частицы будут распознаваемы в качестве PAMP в каждой клетке, которую они инфицируют и, следовательно, с большей вероятностью будут потенцировать сильные иммунные ответы при различных способах иммунизации [55, 56].

Хотя ди-частицы имеют вирусное происхождение, их использование в составе вакцин не ограничивается борьбой с вирусными заболеваниями. DIPs могут применяться в качестве иммуностимуляторов в вакцинах против других инфекционных агентов (бактерий и возбудителей паразитарных инфекций) и онкозаболеваний. Более того, учитывая, что все вирусы, независимо от типа их генома (например, одно- или двухцепочечные PHK, ДНК с отрицательно- или положительно полярной нитью), способны генерировать ди-частицы, возможно, что разные DIPs могут служить триггерами для различных типов PRR в зависимости от происхождения ди-частиц. В связи с этим необходимо отметить, что PAMPs ДНК-содержащих вирусов, такие как 2'3'-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ; Cyclic Guanosine Monophosphate – cGAMP) имеет большой потенциал в качестве адъюванта при внутрикожной аппликации вакцин. Таким образом, cGAMP связывает стимулятор генов ИФН (STING), который затем активирует врожденные иммунные ответы, включая продукцию ИФН I типа. Это означает, что DIPs могут активировать различные факторы врожденного иммунитета, увеличивая вероятность активации желаемых иммунных ответов на конкретный тип патогена.

В заключении необходимо отметить, что существующие в настоящее время данные говорят о том, что ди-частицы являются мощными активаторами врожденного иммунитета, и поэтому представляют собой чрезвычайно перспективную

группу иммуностимулирующих молекул, которые можно будет использовать в качестве кандидатов в адъюванты нового класса [57]. Усиление иммуногенности вакцин путём использования соответствующих адъювантов должно снизить в её составе количество иммуногена, необходимо для индукции защитного иммунитета, что несет практическую и экономическую выгоду. Фактически первая цель стратегической программы CDC в отношении массовой вакцинации на 2016–2020 гг. заключается в контроле заболеваемости или их ликвидации с целью снижения

смертности и инвалидности во всем мире с помощью вакцин с ди-частицами [58].

Существует также потребность в разработке вакцин с более определенным составом, что крайне необходимо для улучшения принятия вакцинации общественностью. Недоверие к вакцинам – это растущая угроза успеху глобальных программ вакцинации. В связи с этим недавно разработанные адъюванты, включая потенциально и с ди-частицами, с четко определенной иммуностимулирующей активностью ускорят разработку вакцин нового поколения с еще более выраженным соотношением пользы и риска. ■

Литература

- Ribeiro C. M., Schijns V. E. Immunology of vaccine adjuvants. *Methods Mol. Biol.* 2010; 626: 1–14.
- Eibl M. M., Wolf H. M. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy* 2015; 7: 1273–1292.
- Glenny A. T., Barr M. The precipitation of diphtheria toxoid by potash alum. *J. Pathol. Bacteriol.* 1931; 34: 131–138.
- Tong N. K. C., Beran J., Kee S. A., Miguel J. L., Sánchez C., Bayas J. M. et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68: 2298–2303.
- Baz M., Luke C. J., Cheng X., Jin H., Subbarao K. H5N1 vaccines in humans. *Virus Res.* 2013; 178: 78–98.
- Stephenson I., Nicholson K. G., Colegate A., Podda A., Wood J., Ypma E., Zambon M. Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59-adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in a primed human population. *Vaccine* 2003; 21: 1687–1693.
- Лабжинов П. А., Свитич О. А., Ганковская Л. В., Зверев В. В. Оценка экспрессии генов компонентов врожденного иммунитета в лейкоцитах мышей при действии синтетических лигандов *in vivo*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013; 6: 76–80.
- Di Pasquale A., Preiss S., Tavares Da Silva F., Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines* 2015; 3: 320–343.
- Goubau D., Deddouche S., Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity* 2013; 38: 855–869.
- Жигалкина П. В., Свитич О. А. Потенциальная роль регуляторных РНК (lncRNA) во врожденном иммунитете. В сборнике: Глобализация научных процессов сборник статей Международной научно-практической конференции. Киров; 2016: 9–12.
- Huber J. P., Farrar D. J. Regulation of effector and memory T-cell functions by type I interferon. *Immunology*. 2011; 132: 466–474.
- Лабжинов П. А. Оценка эффективности влияния синтетических лигандов TLRs на экспрессию генов TLR9 и BD-2 в лейкоцитах мышей линии BALB/C. В сборнике: Наука и современность сборник статей Международной научно-практической конференции. Сызрань; 2016: 9–12.
- Кукина П. И., Свитич О. А. Новые подходы в оценке регуляции экспрессии генов TLR. В сборнике: Наука и современность сборник статей Международной научно-практической конференции. Сызрань; 2016: 6–9.
- Mogensen T. H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 240–273.
- Mifsud E. J., Tan A. C. L., Jackson D. C. TLR agonists as modulators of the innate immune response and their potential as agents against infectious disease. *Front. Immunol.* 2014; 5.
- Ковальчук Л. В., Свитич О. А., Ганковская Л. В., Мироншиченкова А. М., Ганковский В. А. Роль toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012; 2: 147–153.
- Dimmock N. J., Easton A. J. Defective interfering influenza RNAs: Time to reevaluate their clinical potential as broad-spectrum antivirals? *J. Virol.* 2014; 88: 5217–5227.
- Gutjahr A., Tiraby G., Perouzel E., Verrier B., Paul S. Triggering Intracellular Receptors for Vaccine Adjuvantation. *Trends Immunol.* 2016; 37: 573–587.
- Apostolico J. D. S., Lunardelli V. A. S., Coirada F. C., Boscardin S. B., Rosa D. S. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016: 1–16.
- Hedayat M., Netea M. G., Rezaei N. Targeting of Toll-like receptors: A decade of progress in combating infectious diseases. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11: 702–712.
- Dowling J. K., Mansell A. Toll-like receptors: The swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin. Transl. Immunol.* 2016; 5: e85.
- Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 816–825.
- Ma Z., Zhang E., Yang D., Lu M. Contribution of Toll-like receptors to the control of hepatitis B virus infection by initiating antiviral innate responses and promoting specific adaptive immune responses. *Cell. Mol. Immunol.* 2015; 12: 273–282.
- Лабжинов П. А. Влияние синтетических лигандов TLRs на показатели экспрессии генов TLR9 и BD-2 *in vivo*. В сборнике: Влияние науки на инновационное развитие сборник статей международной научно-практической конференции. Екатеринбург; 2017: 9–12.
- Garçon N., Chomez P., Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: Concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev. Vaccines* 2007; 6: 723–739.
- Kester K. E., Cummings J. F., Ofori-Anyanam O., Ockenhouse C. F., Krzych U., Moris P. et al. Randomized, Double-Blind, Phase 2a trial of falciparum malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults: safety, efficacy, and immunologic associates of protection. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 337–346.
- Leroux-Roels G., Leroux-Roels I., Clement F., Ofori-Anyanam O., Lievens M., Jongert E. et al. Evaluation of the immune response to RTS,S/AS01 and RTS,S/AS02 adjuvanted vaccines: Randomized, double-blind study in malaria-naïve adults. *Hum. Vaccines Immunother.* 2014; 10: 2211–2219.
- Rosewich M., Lee D., Zielen S. Pollinex Quattro: An innovative four injections immunotherapy in allergic rhinitis. *Hum. Vaccines Immunother.* 2013; 9: 1523–1531.
- Dupont J., Altclas J., Lepetic A., Lombardo M., Vázquez V., Salgueira C. et al. A controlled clinical trial comparing the safety and immunogenicity of a new adjuvanted hepatitis B vaccine with a standard hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 7167–7174.
- Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D., Lee P. K., Tawfik N., Jorizzo J. et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50: 714–721.
- Krieg A. M. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 471–484.
- Cooper C. L., Davis H. L., Morris M. L., Efler S. M., Adhami M. A., Krieg A. M. et al. CPG 7909, an immunostimulatory tlr9 agonist oligodeoxynucleotide, as adjuvant to Engerix-B HBV vaccine in healthy adults: a double-blind Phase I/II study. *J. Clin. Immunol.* 2004; 24: 693–701.
- Yu Y.-Z., Ma Y., Xu W.-H., Wang S., Sun Z.-W. Combinations of various CpG motifs cloned into plasmid backbone modulate and enhance protective immunity of viral replicon DNA anthrax vaccines. *Med. Microbiol. Immunol.* 2015; 204: 481–491.
- Krieg A. M. Toll-like receptor 9 (TLR9) agonists in the treatment of cancer. *Oncogene* 2008; 27: 161–167.
- Turley C. B., Rupp R. E., Johnson C., Taylor D. N., Wolfson J., Tussey L., Kavita U. et al. Safety and immunogenicity of a recombinant M2e-flagellin influenza vaccine (STF2.4xM2e) in healthy adults. *Vaccine* 2011; 29: 5145–5152.
- Longhi M. P., Trumpfheller C., Idoyaga J., Caskey M., Matos I., Kluger C. et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4+ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1589–1602.
- Gajewski T. F. Failure at the effector phase: Immune barriers at the level of the melanoma tumor microenvironment. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5256–5261.
- Sun Y., Jain D., Koziol-White C. J., Genoyer E., Gilbert M., Tapia K. et al. Immunostimulatory defective viral genomes from respiratory syncytial virus promote a strong innate antiviral response during infection in mice and humans. *PLoS Pathog.* 2015; 11: e1005122.
- Сепреев О. В. Рецепторные взаимодействия вируса клетки как начальный этап инфицирования. Вопросы вирусологии. 2011; 56 (4): 4–8.
- Marriott A. C., Dimmock N. J. Defective interfering viruses and their potential as antiviral agents. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20: 51–62.
- Yuan T. T., Lin M. H., Chen D. S., Shih C. A. Defective interference-like phenomenon of human hepatitis B virus in chronic carriers. *J. Virol.* 1998; 72: 578–584.
- Li D., Lott W. B., Lowry K., Jones A., Thu H. M., Aaskov J. Defective interfering viral particles in acute dengue infections. *PLoS ONE* 2011; 6: e19447.
- Saira K., Lin X., DePasse J. V., Halpin R., Twaddle A. Stockwell T. et al. Sequence analysis of *in vivo* defective interfering-like RNA of influenza A (H1N1) pandemic virus. *J. Virol.* 2013; 87: 8064–8074.

44. Vasou A., Sultanoglu N., Goodbourn S., Randall R. E., Kostrikis L. G. Targeting pattern recognition receptors (PRR) for vaccine adjuvantation: from synthetic PRR agonists to the potential of defective interfering particles of viruses. *Viruses*. 2017; 9: 186.
45. Baum A., Sachidanandam R., Garcia-Sastre A. Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 16303–16308.
46. Schoggins J. W., Rice C. M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Curr. Opin. Virol.* 2011; 1: 519–525.
47. Свитич О. А., Ковальчук Л. В., Банковская Л. В., Лавров В. Ф., Гервасиева В. Б., Парфенова Т. М., Конищева А. Ю., Головин Г. Г., Лабжинов П. А. Аналитический подход в изучении противовирусного и иммуномодулирующего действия препаратов на модели герпесвирусной инфекции *in vitro*. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7(4): 377 – 384.
48. Scott P. D., Meng B., Marriott A. C., Easton A. J., Dimmock N. J. Defective interfering influenza A virus protects *in vivo* against disease caused by a heterologous influenza B virus. *J. Gen. Virol.* 2011; 92: 2122–2132.
49. Besednova N. N., Makarenkova I. D., Zvyagintseva T. N., Imbs T. I., Somova L. M., Zaporozhets T. S. Antiviral activity and pathogenetic targets for seaweed sulfated polysaccharides in herpesvirus infections. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*. 2016; 10(1): 31–42.
50. Фам Х. Ф., Сидоров А. В., Милованова А. В., Антонова Т. П., Лисаков А. Н., Нагиева Ф. Г. и др. В. Новый подход к диагностике varicella zoster-вирусной инфекции с использованием ПЦР в режиме реального времени. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15 (5): 52–58.
51. Killip M. J., Young D. F., Precious B. L., Goodbourn S., Randall R. E. Activation of the beta interferon promoter by paramyxoviruses in the absence of virus protein synthesis. *J. Gen. Virol.* 2012; 93: 299–307.
52. Yount J. S., Gitlin L., Moran T. M., López C. B. MDA5 participates in the detection of paramyxovirus infection and is essential for the early activation of dendritic cells in response to Sendai Virus defective interfering particles. *J. Immunol.* 2008; 180: 4910–4918.
53. Mercado-Lopez X., Cotter C. R., Kim W. K., Sun Y., Munoz L., Tapia K., Lopez C. B. Highly immunostimulatory RNA derived from a Sendai virus defective viral genome. *Vaccine* 2013; 31: 5713–5721.
54. Martínez-Gil L., Goff P. H., Hai R., García-Sastre A., Shaw M. L., Palese P. A Sendai virus-derived RNA agonist of RIG-I as a virus vaccine adjuvant. *J. Virol.* 2013; 87: 1290–1300.
55. Killip M. J., Young D. F., Ross C. S., Chen S., Goodbourn S., Randall R. E. Failure to activate the IFN-beta promoter by a paramyxovirus lacking an interferon antagonist. *Virology* 2011; 415: 39–46.
56. McClure R., Massari P. TLR-Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front. Immunol.* 2014; 5: 386.
57. Wang J., Li P., Wu M. X. Natural STING Agonist as an 'Ideal' adjuvant for cutaneous vaccination. *J. Investig. Dermatol.* 2016; 136: 2183–2191.
58. CDC. CDC's Strategic Framework for Global Immunization, 2016–2020; CDC: Atlanta, GA, USA; 2016.

References

1. Ribeiro C. M., Schijns V. E. Immunology of vaccine adjuvants. *Methods Mol. Biol.* 2010; 626: 1–14.
2. Eibl M. M., Wolf H. M. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015; 7: 1273–1292.
3. Glenney A. T., Barr M. The precipitation of diphtheria toxoid by potash alum. *J. Pathol. Bacteriol.* 1931; 34: 131–138.
4. Tong N. K. C., Beran J., Kee S. A., Miguel J. L., Sánchez C., Bayas J. M. et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005; 68: 2298–2303.
5. Baz M., Luke C. J., Cheng X., Jin H., Subbarao K. H5N1 vaccines in humans. *Virus Res.* 2013; 178: 78–98.
6. Stephenson I., Nicholson K. G., Colegate A., Podda A., Wood J., Ypma E., Zambon M. Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59-adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in a primed human population. *Vaccine* 2003; 21: 1687–1693.
7. Labzhinov P. A., Svitich O. A., Gankovskaya L. V., Zverev V. V. Evaluation of expression of innate immunity component genes in mice leukocytes under the effect of synthetic ligands *in vivo*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2013; 6: 76–80 (in Russian).
8. Di Pasquale A., Preiss S., Tavares Da Silva F., Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. *Vaccines* 2015; 3: 320–343.
9. Goubau D., Deddouch S., Reis e Sousa C. Cytosolic sensing of viruses. *Immunity* 2013; 38: 855–869.
10. Zhigalkina P. V., Svitich O. A. The potential role of regulatory RNA (lncRNA) in innate immunity. V sbornike: Globalizatsiya nauchnykh protsessov sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. [In the collection: Globalization of scientific processes, a collection of articles of the International Scientific and Practical Conference]. Kirov; 2016: 9–12 (in Russian).
11. Huber J. P., Farrar D. J. Regulation of effector and memory T-cell functions by type I interferon. *Immunology*. 2011; 132: 466–474.
12. Labzhinov P. A. Evaluation of efficiency of synthetic TLRs ligands on the expression of TLR9 and BD-2 genes in leukocytes of BALB/C mice. V sbornike: Nauka i sovremennost sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. [In the collection: Science and modernity, a collection of articles of the International Scientific and Practical Conference]. Sizran; 2016: 9–12 (in Russian).
13. Kukina P. I., Svitich O. A. New approaches in evaluation of the regulation of TLR gene expression. V sbornike: Nauka i sovremennost sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. [In the collection: Science and modernity, a collection of articles of the International Scientific and Practical Conference]. Sizran; 2016: 6–9 (in Russian).
14. Mogensen T. H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 240–273.
15. Mifsud E. J., Tan A. C. L., Jackson D. C. TLR agonists as modulators of the innate immune response and their potential as agents against infectious disease. *Front. Immunol.* 2014; 5.
16. Kovalchuk L. V., Svitich O. A., Gankovskaya L. V., Miroshnichenkova A. M., Gankovskii V. A. The role of toll-like receptors in pathogenesis of human infection. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorove»*. [Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»]. 2012; 2: 147–153 (in Russian).
17. Dimmock N. J., Easton A. J. Defective interfering influenza virus RNAs: Time to reevaluate their clinical potential as broad-spectrum antivirals? *J. Virol.* 2014; 88: 5217 – 5227.
18. Gutjahr A., Tiraby G., Perouzel E., Verrier B., Paul S. Triggering Intracellular Receptors for Vaccine Adjuvantation. *Trends Immunol.* 2016; 37: 573 – 587.
19. Apostolico J. D. S., Lunardi V. A. S., Coirada F. C., Boscardin S. B., Rosa D. S. Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016: 1 – 16.
20. Hedayat M., Netea M. G., Rezaei N. Targeting of Toll-like receptors: A decade of progress in combating infectious diseases. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11: 702 – 712.
21. Dowling J. K., Mansell A. Toll-like receptors: The Swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin. Transl. Immunol.* 2016; 5: e85.
22. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 816 – 825.
23. Ma Z., Zhang E., Yang D., Lu M. Contribution of Toll-like receptors to the control of hepatitis B virus infection by initiating antiviral innate responses and promoting specific adaptive immune responses. *Cell. Mol. Immunol.* 2015; 12: 273 – 282.
24. Labzhinov P. A. Effect of synthetic TLRs ligands on the expression of TLR9 and BD-2 genes *in vivo*. V sbornike: Vliyaniye nauki na innovatsionnoye razvitiye sbornik statey mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. [In the collection: The influence of science on innovative development, a collection of articles of an international scientific and practical conference]. Ekaterinburg; 2017: 9 – 12. (in Russian)
25. Garçon N., Chomez P., Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: Concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev. Vaccines* 2007; 6: 723–739.
26. Kester K. E., Cummings J. F., Ofori-Anyinam O., Ockenhouse C. F., Krzych U., Moris P. et al. Randomized, Double-Blind, Phase 2a trial of falciparum malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults: safety, efficacy, and immunologic associates of protection. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 337–346.
27. Leroux-Roels G., Leroux-Roels I., Clement F., Ofori-Anyinam O., Lievens M., Jongert E. et al. Evaluation of the immune response to RTS,S/AS01 and RTS,S/AS02 adjuvanted vaccines: Randomized, double-blind study in malaria-naïve adults. *Hum. Vaccines Immunother.* 2014; 10: 2211–2219.
28. Rosewich M., Lee D., Zielen S. Pollinex Quattro: An innovative four injections immunotherapy in allergic rhinitis. *Hum. Vaccines Immunother.* 2013; 9: 1523–1531.
29. Dupont J., Altclas J., Lepetic A., Lombardo M., Vázquez V., Salgueira C. et al. A controlled clinical trial comparing the safety and immunogenicity of a new adjuvanted hepatitis B vaccine with a standard hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 7167–7174.
30. Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D., Lee P. K., Tawfik N., Jorizzo J. et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50: 714–721.
31. Krieg A. M. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 471–484.
32. Cooper C. L., Davis H. L., Morris M. L., Efler S. M., Adhami M. A., Krieg A. M. et al. CPG 7909, an immunostimulatory tlr9 agonist oligodeoxynucleotide, as adjuvant to Engerix-B HBV vaccine in healthy adults: a double-blind Phase I/II study. *J. Clin. Immunol.* 2004; 24: 693–701.
33. Yu Y.-Z., Ma Y., Xu W.-H., Wang S., Sun Z.-W. Combinations of various CpG motifs cloned into plasmid backbone modulate and enhance protective immunity of viral replicon DNA anthrax vaccines. *Med. Microbiol. Immunol.* 2015; 204: 481–491.
34. Krieg A. M. Toll-like receptor 9 (TLR9) agonists in the treatment of cancer. *Oncogene* 2008; 27: 161–167.
35. Turley C. B., Rupp R. E., Johnson C., Taylor D. N., Wolfson J., Tussey L., Kavita U. et al. Safety and immunogenicity of a recombinant M2e-flagellin influenza vaccine (STF2.4xM2e) in healthy adults. *Vaccine* 2011; 29: 5145–5152.

36. Longhi M. P., Trumpfheller C., Idoyaga J., Caskey M., Matos I., Kluger C. et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce CD4+ Th1 immunity with poly I:C as adjuvant. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1589–1602.
37. Gajewski T. F. Failure at the effector phase: Immune barriers at the level of the melanoma tumor microenvironment. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5256–5261.
38. Sun Y., Jain D., Koziol-White C. J., Genoyer E., Gilbert M., Tapia K. et al. Immunostimulatory Defective Viral Genomes from Respiratory Syncytial Virus Promote a Strong Innate Antiviral Response during Infection in Mice and Humans. *PLoS Pathog.* 2015; 11: e1005122.
39. ergeyev O. V. Receptor virus-cell interactions as an initial stage of infection. *Voprosy virusologii. [Problems of Virology]*. 2011; 56(4): 4 – 8. (in Russian)
40. Marriott A. C., Dimmock N. J. Defective interfering viruses and their potential as antiviral agents. *Rev. Med. Virol.* 2010; 20: 51–62.
41. Yuan T.T., Lin M.H., Chen D.S., Shih C. A. defective interference-like phenomenon of human hepatitis B virus in chronic carriers. *J. Virol.* 1998; 72: 578–584.
42. Li D., Lott W. B., Lowry K., Jones A., Thu H. M., Aaskov J. Defective interfering viral particles in acute dengue infections. *PLoS ONE* 2011; 6: e19447.
43. Saira K., Lin X., DePasse J. V., Halpin R., Twaddle A., Stockwell T. et al. Sequence Analysis of In Vivo Defective Interfering-Like RNA of Influenza A H1N1 Pandemic Virus. *J. Virol.* 2013; 87: 8064–8074.
44. Vasou A., Sultanoglu N., Goodbourn S., Randall R. E., Kostrikis L. G. Targeting Pattern Recognition Receptors (PRR) for Vaccine Adjuvantation: From Synthetic PRR Agonists to the Potential of Defective Interfering Particles of Viruses. *Viruses*. 2017; 9: 186.
45. Baum A., Sachidanandam R., Garcia-Sastre A. Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 16303–16308.
46. Schoggins J.W., Rice C.M. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Curr. Opin. Virol.* 2011; 1: 519–525.
47. Svitch O. A., Koval'chuk L. V., Gankovskaya L. V., Lavrov V. F., Gervazieva V. B., Parfenova T. M. et al. Analytical approach to study of antiviral and immunomodulating drugs on the model of herpes infection in vitro. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal. [Russian Immunological Journal]*. 2013; 7 (4): 377–384 (in Russian).
48. Scott P. D., Meng B., Marriott A. C., Easton A. J., Dimmock N. J. Defective interfering influenza A virus protects in vivo against disease caused by a heterologous influenza B virus. *J. Gen. Virol.* 2011; 92: 2122–2132.
49. Besednova N. N., Makarenkova I. D., Zvyagintseva T. N., Imbs T. I., Somova L. M., Zaporozhets T. S. Antiviral activity and pathogenetic targets for seaweed sulfated polysaccharides in herpesvirus infections. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry*. 2016; 10(1): 31–42.
50. Pham H. Ph., Sidorov A. V., Milovanova A. V., Antonova T. P., Lisakov A. N., Nagieva F. G. et al. New Approach for Diagnostics of VZV Infection by Using Real-Time PCR. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2016; 15 (5): 52–58 (in Russian).
51. Killip M. J., Young D. F., Precious B. L., Goodbourn S., Randall R.E. Activation of the beta interferon promoter by paramyxoviruses in the absence of virus protein synthesis. *J. Gen. Virol.* 2012; 93: 299–307.
52. Yount J. S., Gitlin L., Moran T. M., López C. B. MDA5 participates in the detection of paramyxovirus infection and is essential for the early activation of dendritic cells in response to Sendai Virus defective interfering particles. *J. Immunol.* 2008; 180: 4910–4918.
53. Mercado-Lopez X., Cotter C. R., Kim W. K., Sun Y., Munoz L., Tapia K., Lopez C. B. Highly immunostimulatory RNA derived from a Sendai virus defective viral genome. *Vaccine* 2013; 31: 5713–5721.
54. Martínez-Gil L., Goff P. H., Hai R., García-Sastre A., Shaw M. L., Palese P. A Sendai virus-derived RNA agonist of RIG-I as a virus vaccine adjuvant. *J. Virol.* 2013; 87: 1290–1300.
55. Killip M. J., Young D. F., Ross C. S., Chen S., Goodbourn S., Randall R.E. Failure to activate the IFN-beta promoter by a paramyxovirus lacking an interferon antagonist. *Virology* 2011; 415: 39–46.
56. McClure R., Massari P. TLR-Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front. Immunol.* 2014; 5: 386.
57. Wang J., Li P., Wu M.X. Natural STING Agonist as an «ideal» adjuvant for cutaneous vaccination. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136: 2183 – 2191.
58. CDC. CDC's Strategic Framework for Global Immunization, 2016–2020; CDC: Atlanta, GA, USA, 2016.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

В 2017 г. число случаев кори в Европе выросло в четыре раза по сравнению с предыдущим годом

Пресс-релиз от 19 февраля 2018 г. (с сокращениями).

Корь возвращается в Европейский регион ВОЗ (ЕРБ/ВОЗ). В 2017 г. было зарегистрировано 21 315 случаев кори с 35 летальными исходами, тогда как в 2016 г. отмечалось рекордно низкое число случаев этого заболевания – 5273.

«Каждый новый случай кори в Европе напоминает нам о том, что не вакцинированные дети и взрослые, где бы они ни жили, остаются в группе риска инфицирования и сами могут способствовать дальнейшему распространению болезни. Свыше 20 000 случаев кори и 35 потерянных жизней за один лишь 2017 г. – это настоящая трагедия, и мы не можем смириться с такой ситуацией, – заявила директор Европейского регионального бюро ВОЗ д-р Z. Jakab. – Элиминация кори и краснухи – наша приоритетная задача, которую обязались выполнить все страны Европейского региона, и краеугольный камень для достижения связанных со здоровьем Целей устойчивого развития. Нынешний краткосрочный регресс никак не отразится на нашей твердой решимости защитить наших детей, раз и навсегда положив конец этим болезням».

Крупные вспышки кори затронули каждую четвертую страну в Европейском регионе

Резкий рост числа случаев кори, в том числе крупные вспышки болезни (100 и более случаев), отмечался в 15 из 53 государств-членов ЕРБ/ВОЗ. Больше пострадали Румыния (5562 случая), Италия (5006 случаев) и Украина (4767 случаев). В последние годы эти страны столкнулись с целым рядом трудностей, включая снижение общего охвата плановой иммунизацией, стабильно низкий охват иммунизацией лиц из маргинализированных групп, перебои в поставках вакцин и неэффективную работу систем эпиднадзора.

Крупные вспышки заболеваний, многие из которых были практически устранены к концу 2017 г., также отмечались в Греции (967 случаев), Германии (927 случаев),

Сербии (702 случая), Таджикистане (649 случаев), Франции (520 случаев), Российской Федерации (408 случаев), Бельгии (369 случаев), Соединенном Королевстве (282 случая), Болгарии (167 случаев), Испании (152 случая), Чехии (146 случаев) и Швейцарии (105 случаев).

Страны предпринимают комплексные меры для того, чтобы положить конец нынешним вспышкам и не допустить возникновения новых. Такие меры включают: повышение информированности общественности; иммунизацию работников здравоохранения и других взрослых из групп особого риска; устранение препятствий для получения прививки; улучшение планирования и материального обеспечения поставок вакцин.

Несмотря на рост заболеваемости, в Регионе по-прежнему отмечается прогресс

Начатый в 2012 г. процесс верификации элиминации кори и краснухи в отдельных странах вносит немалый вклад в достижение Регионом элиминации этих болезней. Каждый год независимая Региональная комиссия по верификации анализирует данные об элиминации, предоставляемые странами Региона, и мероприятия в области иммунизации и на основании этого рекомендует меры для устранения проблем, с которыми сталкиваются конкретные государства-члены. По состоянию на конец 2016 г., эндемичную передачу кори прервали 42 из 53 стран Региона. В то же время, вспышки болезни будут продолжаться до тех пор, пока надлежащую защиту не получит каждый ребенок и взрослый из группы риска.

Отчет о ходе реализации Плана действий в Регионе будет представлен на шестьдесят восьмой сессии Европейского регионального комитета ВОЗ в сентябре 2018 г.

Источник: <http://www.who.int/>

Инновационный подход к решению теоретических вопросов эколого-эпидемиологической концепции сапронозов

А. Б. Белов (syezd2@mail.ru)

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Минобороны России, Санкт-Петербург

Резюме

Представлена история изучения инфекционных болезней человека, отнесенных отечественным микробиологом и эпидемиологом В. И. Терских в 1958 г. к классу «сапронозы». За прошедшие 60 лет в мировой и, особенно, в российской науке накоплены знания, позволяющие завершить разработку эколого-эпидемиологической теории сапронозных инфекций. Она должна распространиться на весь комплекс медико-биологических наук, связанных с популяционной патологией биоты. Для решения спорных и сложных вопросов теории, терминологии и классификаций популяционной инфектологии необходима интеграция знаний специалистов разных направлений научно-исследовательской и практической деятельности в сфере медицины, ветеринарии, паразитологии, фитопатологии и других дисциплин. Обсуждаются пути и перспективы совершенствования общей теории инфектологии в свете новых подходов к пониманию сущности сапронозов.

Ключевые слова: сапронозы, резервуары возбудителей и окружающая среда, симбиотические системы, терминология и классификации популяционной патологии биоты

Innovative Approach to Solving Theoretical Issues of the Ecological and Epidemiological Concept of Saprónoses

A. B. Belov (syezd2@mail.ru)

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Abstract

The history of the study of infections attributed by the microbiologist and epidemiologist V.I. Tersky in 1958 as the class of human infectious diseases – «Saprónoses» is presented. Over the past 60 years in the world and especially in Russian science the knowledge that allows us to complete the development of an ecological and epidemiological theory of sapronoses infections was accumulated. This knowledge should be extended to the whole complex of biomedical sciences associated with the population pathology of biota. To solve the controversial and complex issues of the theory, terminology and classifications of population infectology, it is necessary to integrate the knowledge of specialists in various fields of research and practice in the medicine, veterinary medicine, parasitology, phytopathology and other disciplines. The ways and prospects of improving the general theory of infectology in the light of new approaches to understanding the essence of sapronoses are discussed.

Key words: sapronoses, reservoirs of pathogens and environment, symbiotic systems, terminology and classification of population pathology of biota.

Введение

Исполняется 60 лет знаменательному событию, выходящему далеко за рамки микробиологии и эпидемиологии. В 1958 г. профессор В. И. Терских опубликовал в «ЖМЭИ» статью, в которой рекомендовал выделить в систематике инфекционных болезней человека класс «сапронозы». К нему он отнес «инфекции людей и животных, вызываемые микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания». Предложение ученого вытекало из результатов его многолетних исследований лептоспирозов.

В 1969 г. новый термин «сапронозы» (вместе с его вариантом «сапрозоонозы») был принят Комитетом экспертов ВОЗ при участии ФАО (Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН – Food and Agriculture Organization) в качестве рабочего названия группы нозологий

3-го класса инфекционных болезней [1–3]. Таким образом, «сапронозы» стали общепризнанным понятием и изучение инфекций, входящих в третий класс инфекционных болезней, заняло существенное место в научной и практической деятельности выдающихся отечественных ученых. К ним относят представителей таких научных школ как: Дальневосточная – эпидемиологов и микробиологов (Г. П. Сомов и его ученики – военные врачи В. А. Знаменский, В. Г. Кузнецов, А. М. Корольюк и др.), Московская (В. Ю. Литвин и его сотрудники), Молдавская и Израильская (Э. Н. Шляхов и его ученики). Большой вклад в изучение медико-биологических проблем сапронозных инфекций внесли: О. В. Бухарин (г. Оренбург), заложивший основы медицинской симбиологии, Э. И. Коренберг, В. В. Макаров, В. И. Покровский, Л. А. Ряпис и многие другие ученые.

Общеизвестно, что научные теории и открытия по мере появления новых фактов, результатов исследований могут дополняться, корректироваться, подвергаться ревизии. Так, в развитии идеи Терских можно выделить два этапа исследований. Первый этап завершился публикациями монографии Г. П. Сомова и В. Ю. Литвина [4] и сборника научных трудов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (1988 г). На этом этапе была сделана первая попытка обобщения фактического материала, касающегося экологических аспектов сапронозов. Спустя 10 лет (второй этап) вышла в свет фундаментальная монография В. Ю. Литвина с соавторами под редакцией С. В. Прозоровского [5], в которой были сделаны масштабные научные обобщения и намечены пути дальнейшего изучения многопрофильной проблемы сапронозов. Обе монографии вызвали большой интерес у микробиологов, эпидемиологов, биологов, паразитологов, генетиков, микологов. Начались исследования циркуляции возбудителей сапронозов не только во внешней среде и у теплокровных, но и в популяциях растений, «цианопрокариотических водорослей» и беспозвоночных животных. Были установлены молекулярно-генетические механизмы выживания бактерий, формирования ими патогенных признаков и некультивируемых форм, сформулированы вопросы терминологии и систематики сапронозов, затрагивающие основу классификаций всех инфекций, а также их возбудителей. Эпидемиологи и микробиологи занялись углубленным изучением сапронозных гнойно-септических, генерализованных и других внутрибольничных инфекций, проблемных для клинической медицины. В. Д. Беляков с соавторами в ряде трудов раскрыл эколого-эпидемиологическую сущность внутренней регуляции паразитарных систем в проявлениях инфекционной заболеваемости человека и сформулировал общие для антропонозов, зоонозов и сапронозов биологические закономерности популяционной патологии [6, 7]. Он же первым в стране поднял вопрос о медико-экономической значимости «госпитальных» инфекций (многие из них имеют сапронозный генез) и организовал комплексные клинко-эпидемиологические исследования на модели стафило- и стрептококкозов, а также псевдомонозов [8]. Сегодня в решении этой многопрофильной проблемы обозначились успехи, в частности, благодаря продуктивной работе НАСКИ (Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Накапливается опыт углубленного подхода к изучению особенностей «внутрибольничных» сапронозов и их профилактики. Уже предлагаются некоторые варианты уточнения терминологии и классификации не только сапронозов, но и всех инфекций человека [9–12].

Б. Л. Черкасский как крупный специалист по эпидемиологии зоонозных инфекций человека

и эксперт ВОЗ по сибирской язве сосредоточился на зооножном аспекте сапрозоонозов, к которым сегодня многие относят и упомянутую нозологию. Он является автором нескольких монографий, касающихся, в том числе, сапронозных инфекций. Следует также особо отметить серию публикаций С. В. Прозоровского и его последователей по аспектам, связанным с классическим сапронозом – легионеллезом [13].

Впечатляющие результаты демонстрируют сотрудники противочумных научно-исследовательских институтов страны, отслеживая циркуляцию в природе холерных и галофильных вибрионов. Обнаруженные ими интересные параллели закономерностей существования вибрионов и классических сапронозных бактерий ставят под вопрос традиционное место холеры среди облигатных антропонозов [14–15]. Интерес к изучению сапронозов как «оппортунистических» инфекций начали проявлять специалисты ветеринарной науки [16]. Можно констатировать, что сегодня тема «Сапронозы и экология их возбудителей» – интенсивно развивающееся научно-практическое направление, далеко вышедшее за рамки медицинской инфектологии.

Предпосылки к формированию теории сапронозов и интеграции ее в общую концепцию новейшей эпидемиологической науки

К сожалению, при всех достижениях завершить формирование комплексной теории сапронозов, в которой нуждаются не только медики, но и паразитологи, ветеринары, фитопатологи, микологи пока не удается. Дело в том, что процесс накопления знаний по обсуждаемой тематике не сопровождался поэтапным пересмотром постепенно устаревающих положений, выдвинутых на базе рутинных методов исследований 1950–1960-х гг. Общеизвестно, что именно на стыках наук возможны открытия и обобщения высшего порядка. Вначале, видимо, мешала решить эту комплексную задачу ведомственная разобщенность исследований специалистов медико-биологических дисциплин. И вот теперь, на наш взгляд, настало время для переосмысления итогов пройденного пути и новых обобщений.

В течение последних 20 лет успешно складывается взаимодействие заинтересованных специалистов разных направлений медико-биологических наук в комплексных исследованиях по проблеме сапронозов. Этому способствует применение новых подходов к изучению возбудителей инфекций человека, животных и растений с экологических позиций, в частности, с использованием молекулярно-генетических методов. Стало ясно, что на новом этапе интеграции знаний о сапронозах крайне необходимо не только упорядочить наши представления о них, но и путем обсуждения и дискуссии провести ревизию некоторых базовых

теоретических положений популяционной инфектологии в целом. Итогом этой работы можно будет считать принятие уточненной и обновленной терминологии и классификаций инфекционных болезней и их возбудителей в медицине, ветеринарии, фитопатологии, паразитологии, микологии [5, 10, 16, 17]. Ведь речь идет о патологии не только человека, но и всей значимой для существования людей биоты. Важно выработать общий для всех специалистов в медико-биологической и ветеринарной сфере «профессиональный язык».

Объединение усилий разных специалистов будет полезно для образовательной и научной деятельности, откроет новые перспективы исследований на стыках дисциплин, выявит точки приложения комплексных воздействий на проблемные стороны существования человечества и биосферы в целом, а также состояния окружающей среды. Наконец, накопленные знания пора использовать для обобщения и окончательного построения теории сапронозов, которая не должна противоречить выдержавшим испытание временем классическим теоретическим концепциям.

Как известно, класс сапронозов включает нозологии, ранее считавшиеся антропонозами или зоонозами, не полностью отвечающими по своим признакам классическим стандартам этих инфекций. Сапронозы имеют характеристики болезней двух, а то и всех трех классов, поэтому рассматривать их с позиций соответствия содержанию традиционной терминологии и критериям систематики классических инфекций становится все более затруднительно [5, 10, 12]. К тому же многие сапронозные возбудители (если не все) участвуют в формировании природной и техногенной очаговости заболеваемости людей, животных, да и растений тоже [13, 18–21]. Нет сомнения, что класс сапронозов по мере совершенствования этиологической диагностики будет и дальше пополняться за счет других классов болезней, связанных с факультативными зоо- и фитопатогенами, что уже и происходит.

Возбудителей сапронозов называют и «свободноживущими» сапрофитами, и патогенными или условно-патогенными бактериями «общими для растений, животных и людей», и факультативными паразитами теплокровных – человека и животных. Подобные определения встречаются с 1970-х годов в научной литературе, учебниках и руководствах и отражают общие признаки этих микроорганизмов [3, 7, 22–25]. Главное противоречие в предлагаемых определениях, по нашему мнению, содержится в трактовке сущности резервуара возбудителей сапронозов. Она принципиально отличается от подобной для инфекций других классов настолько, насколько биотические организмы отличаются от «абиотической» окружающей среды (см. ниже). Между тем, если к термину «факультативные паразиты человека и теплокровных (позвоночных)

животных» добавить беспозвоночных, растений и прокариотических синезеленых водорослей (цианопрокариоты по современным биологическим классификациям и цианобактерии по микробиологической систематике), то это будет наиболее подходящее определение резервуара сапронозных возбудителей. Главный критерий отнесения к резервуару инфекции должен быть универсальным для всех классов болезней; от его сути зависят все дефиниции остальных категорий и, особенно относящихся к классификации. Речь, в первую очередь, идет о симбиотических, в том числе и паразитарных системах; причинах и условиях их функционирования; характеристике «окружающей среды»; типах взаимоотношений и питания симбионтов и, конечно, об эпидемиологических категориях [6, 26–28]. Определенно потребуются некоторые уточнения терминологии и классификации всех инфекций человека, возможно, животных (как минимум, позвоночных) и растений. Дело в том, что сапронозы в медицинском аспекте имеют многие сходные закономерности распространения во вне-человеческих резервуарах с облигатными зоонозами и фитонозами.

Вскрывающиеся теоретические противоречия и нестыковки осложняют не только преподавание, но и научно-исследовательский процесс; их нужно устранять или приводить к общему знаменателю путем обсуждения в кругу специалистов разных дисциплин медико-биологических наук. Например, один из главных исходных постулатов, обосновавших выделение класса сапронозов из совокупности патологии человека – «внешняя среда – резервуар сапронозных бактерий-сапрофитов...» – противоречит основным положениям общей инфектологии. Налицо путаница понятий «причина и условия» симбиотических взаимодействий организмов хозяев и их возбудителей, а также противоречия в соотношении категорий «организм» и «среда его обитания» (окружающая или внешняя среда) [1, 3, 6]. Философские и логические корни этих недоразумений – абсолютизация первооткрывателями проблемы способности сапронозных бактерий к «вечному» сапрофитическому существованию во внешней («абиотической») среде, которое, на самом деле, как правило, временное в отличие от симбиотических отношений как генеральной стратегии выживания всех форм жизни на планете. Применительно к сапронозам нет четкого понятия, что такое «внешняя среда». В эпидемическом и эпизоотическом процессах при антропонозах и зоонозах соответственно под внешней (окружающей) средой всегда понимались абиотические и биотические факторы, действующие вне человека и животных как элементы, создающие условия для взаимодействия возбудителей соответствующих инфекций и их биологических хозяев. Для сапронозов же упор на сапрофитизм и резервуарную роль среды как совокупности «абиотических» факторов (а позже стали в среду

включать и низшую биоту) приводил к смешению представлений о причине и условиях возникновения и распространения данной патологии у людей и животных. При этом в разнообразных симбиотических отношениях бактерий с растениями, беспозвоночными и прокариотами не принимались во внимание другие (непаразитические) типы питания бактерий. А ведь именно они предшествуют паразитизму как очевидной форме симбиоза, а патогенный паразитизм – это биологическая основа инфекционного процесса [6, 27]. Следовательно, само взаимодействие симбионтов и есть причина любых симбиотических отношений (включая патогенный паразитизм возбудителя и патологию макроорганизма) на фоне регулирующей роли условий окружающей (внешней по отношению к симбиотическим системам) среды.

Другой пример, демонстрирующий, как одна неточность, допущенная в общей формулировке тянет за собой цепь ошибочных определений частных эпидемиологических категорий. Если резервуаром сапронозных возбудителей считать «внешнюю среду» (при этом подразумевать ее «абиотичность»), то к источникам инфекции допустимо будет относить почву, воду и любой объект, в (на) которых находится потенциальный возбудитель. Однако тогда эти субстраты и объекты нужно одновременно считать и факторами передачи возбудителя восприимчивым биотическим организмам. Эта точка зрения характерна для некоторых западных эпидемиологических школ, подменяющих понятие «механизм передачи» перечнем путей заражения. Получается, что среда – это одновременно и резервуар возбудителя (источник инфекции), и факторы передачи, и условия-регуляторы взаимодействия популяций возбудителя и восприимчивых организмов. В то же время при сапронозах в циркуляцию бактерий часто вовлекаются теплокровные животные, считавшиеся раньше только биотическими хозяевами возбудителей классических зоонозов. При этом игнорируются многочисленные сведения о резервуарной функции низшей биоты, в том числе беспозвоночных животных, им отводится роль факторов «механической» или неспецифической передачи, что неверно. На самом деле эти болезни следует считать сапрозоонозами (сибирская язва, туляремия).

Если полагать, что резервуаром сапронозных возбудителей тоже являются живые организмы (беспозвоночные, растения, прокариотические водоросли), образующие симбиотические системы с бактериями (как люди и животные при антропонозах и зоонозах), то все встает на свои места. Источник потенциальной инфекции для любых восприимчивых организмов – конкретный организм или вся резервуарная популяция (если выделить отдельный организм невозможно). Механизмы передачи сугубо фитозонозные, зоонозные или и те, и другие (контактный, вертикальный, пищевой и пр.), и ассоциированы они с типами

и путями питания резервуарной биоты. Пути передачи в самом резервуаре или для других хозяев – комбинации факторов среды, переносимых бактериями от источников инфекции любым организмам. Они же являются «трофическими путями» для хозяев перспективных возбудителей инфекций – потенциальных патогенных паразитов низшей биоты. Антропонозных механизмов передачи нет (за редкими биологическими исключениями), поскольку человек не является резервуаром данных возбудителей, а пути (факторы) заражения людей приурочены к жизнедеятельности человека и совпадают, по сути, с аналогичными для антропонозов и зоонозов путями передачи бактерий [17, 29].

В последнее время доминирует точка зрения Г. П. Сомова, предложившего объединить «абиотическую» среду с низшей резервуарной биотой в единый резервуар сапронозных возбудителей. Это отражено в статьях, используемых учебниках и руководствах последнего десятилетия [3, 23, 25, 30]. Но в таком случае мы опять приходим к смешению причин и условий симбиотических отношений, поскольку среда для симбиотических систем – это комбинация условий и элементов, регулирующих взаимодействие их сочленов. Кроме того, сапрофитизм и автотрофизм – общие для всех бактерий типы питания, и могут реализовываться только вне резервуарных организмов. Они предназначены для временного сохранения бактерий в среде и поддержания непрерывности симбиотических отношений путем доставки возбудителя в популяции других хозяев. Однако в процессах взаимодействия симбионтов (адгезии, размножения и т.д.) они участвуют уже в ином качестве – комменсалов или паразитов, если не утилизируются хозяином в качестве органического питания. Когда их не находят в среде (почве, воде), это не значит, что их нет вообще: они резервируются в биоте. Смены типов симбиотических отношений и вариантов питания при перемещении бактерий с низших трофических уровней на высшие этажи биологической иерархии хозяев способствуют формированию паразитарных систем и проявлениям патогенного паразитизма в виде эпифитотического и эпизоотического процессов, а иногда и заболеваний людей [5, 31–34]. Фактически, речь идет о патогенном паразитизме сапрофита (автотрофа) в иммунодефицитном «макроорганизме», в который он проник из среды по трофическим путям. Именно в нем он приобретает вирулентные свойства для следующего восприимчивого представителя биоты на конечном этапе трансформации через комменсализм и непатогенный паразитизм в возбудителя инфекции. При этом в популяциях низших организмов могут циркулировать собственные облигатные патогенные паразиты-конкуренты сапронозных бактерий.

Поскольку упомянутые биологические системы находятся на разных исторических ступенях

эволюционного развития, то и некоторые болезни человека занимают промежуточное положение между ними, сочетая признаки двух или трех классов инфекций. Этот недостаток систематики устраняется введением промежуточных классов [5, 10, 14, 17]. И здесь упор на сапрофитизм осложняет систематизацию болезней. Выход – в признании собирательного характера термина «сапронозы» и более широком использовании понятия «сапрозоонозы», хотя есть и более кардинальное предложение (см. ниже).

Обсуждение и предложения

Представленный обзорный материал по состоянию проблемы разработки общей теории сапронозных инфекций свидетельствует о важной роли симбиотических отношений взаимодействующих микро- и макроорганизмов в возникновении и становлении не только многообразия форм жизни на планете, но и разнообразия патологии биоты. Эти отношения заложены самой природой в ходе эволюции симбионтов и совместного выживания в лабильных условиях среды их обитания. При построении теоретических концепций, разработке терминологии и классификаций применительно к упомянутым биосистемам следует соблюдать философские принципы каузальности в определении причины и условий симбиотических отношений возбудителей и их биологических хозяев на всех стадиях организменных фаз. Причиной функционирования симбиотических систем нужно считать взаимодействие их сочленов, а условиями – природные и социальные факторы среды обитания симбионтов, регулирующие их взаимоотношения через смены типов питания [6, 26].

Важно понимать, что сапрофитизм, автотрофизм, анабиоз бактерий в среде – это способы их выживания вне макроорганизма в неблагоприятный период существования, способствующие перемещению из одного организма (резервуара) в другие для продолжения циркуляции в биоте. Кроме указанных типов есть и другие – организменные типы питания – хищничество, непатогенный и патогенный паразитизм, которые чередуются со сменой хозяев и симбиотических отношений. Именно эти смены и переходы бактерий от низших к высшим хозяевам являются биологической основой для размножения и циркуляции факультативных паразитов в биоте, приобретению паразитических и патогенных свойств по отношению к иммунокомпрометированным макроорганизмам. Размножение сапрофитов в среде в благоприятных условиях возможно, но оно второстепенно для сохранения возбудителя как биологического вида. Сама среда с помощью природных факторов участвует в перемещениях бактерий в организмы хозяев по трофическим путям, которые совпадают с механизмами и путями передачи бактерий-возбудителей в низших резервуарах [35–39]. Поэтому резервуарами условно-патогенных факультативных

паразитов биоты (потенциальных возбудителей сапронозов) следует признать только популяции биотических организмов (как это принято при антропонозах и зоонозах); это окончательно исключит путаницу в содержании категорий и понятий, вытекающих из определения резервуара любой инфекции каких угодно организмов. Тогда и хозяева бактерий-симбионтов, и источники возбудителей будут представлять биотические резервуары инфекции на всех биологических уровнях (от прокариотических водорослей до теплокровных организмов, включая людей).

Другой важный вопрос – взаимоотношение макроорганизма (хозяина, его популяции, всего резервуара или комплекса резервуаров) и внешней (окружающей их) среды. Внешняя среда должна рассматриваться как комплекс условий для симбиотических отношений (совокупность «абиотических» элементов и лабильных факторов), в котором существует любая резервуарная биота. Прежний антропоцентристский подход заключался в том, что речь шла об абиотической среде, окружающей только человека и теплокровных животных (при трансмиссивных инфекциях – с переносчиками возбудителей), имеющими эпидемиологическое значение. В эту абиотическую среду включали и низшую биоту, хотя при сапронозах она чаще выполняет функцию резервуара, а не механической передачи возбудителя. В действительности основные функции внешней среды заключаются: в формировании природных и социальных условий как регуляторов симбиотических отношений популяций бактерий и хозяев и в прямом или опосредованном влиянии на тех и других; в участии в перемещении бактерий в среде и резервуарах с использованием природных факторов (в том числе посредством механизмов и путей передачи сформировавшихся возбудителей). Внешняя (окружающая) среда как для возбудителей сапронозов, так и для резервуарных организмов – это абиотические, реже – биотические субстраты, не являющиеся причинными факторами симбиотических отношений. Представители биоты могут ассоциироваться с элементами передачи возбудителей только при выполнении функции механического заражения и отсутствии функций резервуара в данных условиях. На практике разграничить это сложно, поэтому нужно знать, что внешняя среда человека в широком смысле (с существующей в ней биотой) всегда контаминирована бактериями либо как резервуар (хозяин, источник инфекции), либо как совокупность факторов передачи возбудителя.

Пищевые (трофические) цепи и сети низших резервуарных организмов совпадают с факторами, путями и механизмами передачи бактерий от одних организмов (популяций, резервуаров) другим, в том числе в самих резервуарах или при заражении сапрофитами из среды. На низших уровнях трофики циркуляция бактерий в большей мере обеспечивает питание хозяина и метаболические

процессы, а паразитизм, переходящий в патогенный, вызывает эпизоотический (эпифитотический) процесс с эстафетной передачей возбудителя в резервуаре. Теплокровные организмы могут быть биологическими тупиками для большинства условно-патогенных факультативных паразитов, за исключением ряда зоонозных болезней, сопровождающихся эпизоотиями (сибирская язва, мелиоидоз), а при отдельных нозологиях – даже эпидемиями (в историческом аспекте – пандемиями, например, при чуме и холере) [14, 31, 40–42].

Все эти особенности требуется учитывать при совершенствовании терминологии и классификаций болезней применительно к разным медико-биологическим дисциплинам. В настоящее время, по нашему мнению, можно провести паллиативную коррекцию – дифференцировать эти инфекции на сапрозоонозы (большинство) и сапрозооантропонозы (холера, галофильные вибриозы, возможно, чума и др.). Разделение сапронозов на почвенные, водные, зоофильные и фитофильные дает лишь ориентировочное представление о резервуаре возбудителей, так как в природе преобладают различные комбинации и сочетания сред обитания симбионтов [2, 5, 23, 31]. В перспективе целесообразно рассмотреть возможность перехода на более рациональную, по нашему мнению, экологическую классификацию всех инфекционных болезней человека, животных и растений непосредственно по биотическим резервуарам возбудителей, содержащую классы фитонозов, фитозоонозов, зоонозов, зооантропонозов, антропонозов и фитозооантропонозов; соответственно обозначать их возбудителей (фитопатогены, фитозоопатогены и т.д.). Внутри этой классификации можно использовать этиологический принцип – выделение инфекций бактериальной, микромикетной, вирусной и иной природы (например, прионной) по канонам соответствующих дисциплин, а также дифференциацию по механизмам и путям передачи возбудителей для соответствующей биоты. Место сапронозов – в группах нозологий, вызываемых фито- и фитозоопатогенами, а при наличии антропонозного механизма передачи и резервуарной роли человека – фитозооантропопатогенами [12, 17].

Заключение и выводы

Мы убеждены, что терминологические проблемы применительно к сапронозам, и в целом – к инфекционным болезням вообще, могут быть решены только путем группировки всех инфекций по биотическому резервуару возбудителя. Целесообразность такого подхода вытекает из анализа литературных данных о сапрозоонозах, включенных в «Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных

со здоровьем, 10 пересмотр»: среди представленных нозологий есть, по нашему мнению, даже сапрозооантропонозы [12]. Сложнее применять наш подход к сапронозным ИСМП, но их возбудители в естественной природе, да и, отчасти, в условиях работы медицинских организаций, тоже ведут себя как сапрозоонозные, а некоторые – как сапрозооантропонозные бактерии. Существует аргументированное мнение, что освоение ими экологической госпитальной ниши есть, по сути, следствие эволюционной преадаптации в природной среде [35]. Наряду с условиями заноса сапронозных возбудителей в медицинские учреждения, в них часто обнаруживается та или иная низшая резервуарная биота в виде растений (прокариотических водорослей) и беспозвоночных, обычно микроскопических, а условий для выживания адаптированных к госпитальной среде бактерий там предостаточно. Этот вопрос – часть комплексной проблемы эпидемиологического надзора за ИСМП и борьбы с ними, который находится в стадии практического развития [23, 35–38].

Таким образом, разработка классификации инфекций не только человека, но и всей значимой для человечества биоты, представляется весьма интересной и перспективной темой исследования. Такая систематизация должна служить общей основой частных классификаций по направлениям профессиональной деятельности. Однако это будет возможно после длительной совместной работы коллегии экспертов – специалистов смежных медико-биологических наук. Для этого нужно вернуться к вопросу о формировании терминологической комиссии, как на предметном, так и на междисциплинарном уровнях. Термин «сапронозы» и его первичное научное обоснование В. И. Терских остается важным приоритетом отечественной науки, выполнившим свое предназначение как фактора, стимулирующего интерес исследователей к этому классу полипатогенных инфекций человека, животных и растений. Проблема состоит в том, что накопившиеся в настоящее время вопросы могут быть разрешены только при критическом отношении к термину «сапронозы» и традиционному преувеличению резервуарной роли «внешней среды», хотя, вероятно, это вопрос не скорого будущего. Если научное сообщество примет когда-нибудь вышеперечисленные предложения, то за термином «сапронозы», не отражающим в современных условиях всего разнообразия типов питания возбудителей и их симбиотических отношений с биологическими хозяевами, останется только историческое (но величайшее!) значение. Поэтому, понимая, что поднятые в сообщении вопросы требуют длительного изучения, критического анализа разных специалистов и обсуждения, просим принимать его как инновационный посыл в будущее.

Литература

1. Терских В. И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания). Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1958; 8: 118-122.
2. Доклад Комитета экспертов ВОЗ при участии ФАО. Бактериальные и вирусные зоонозы: Серия технических докладов. Женева: ВОЗ, 1985; 682: 135.
3. Андрияков Б. Г., Сомова Л. М., Тимченко Н. Ф. Эволюция понятия сапронозы и трансформация экологической концепции паразитизма в инфектологии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2017; 5: 119-126.
4. Сомов Г. П., Литвин В. Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Новосибирск: Наука; 1988: 207.
5. Литвин В. Ю., Гинзбург А. Л., Пушкарёва В. И., Романова Ю. М., Боев Б. В. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. С. В. Прозоровский, ред. Москва: Фарма-принт. 1998: 256.
6. Беляков В. Д., Голубев Д. Б., Каминский Г. Д., Тец В. В. Саморегуляция паразитарных систем. Ленинград: Медицина. 1987: 3-42.
7. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. Учебник. Москва: Медицина. 1989: 416.
8. Беляков В. Д., Ряпис Л. А., Илюхин В. И. Псевдомонады и псевдомонады. Москва: Медицина. 1990: 224.
9. Ряпис Л. А. Сапронозы: классификация и номенклатура. Эпидемиология и Инфекционные болезни. 2006; С: 8-11.
10. Литвин В. Ю., Ряпис Л. А. Прикладные и естественно-научные классификации инфекционных и паразитарных болезней человека. Эпидемиология и Инфекционные болезни. 2008; 6: 5-8.
11. Ряпис Л. А. Совершенствование классификаций заболеваний человека биологической природы. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2012; 2: 87-93.
12. Белов А. Б., Куликалова Е. С. Сапронозы: экология возбудителей, эпидемиология, терминология и систематика. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 1 (87): 5-16.
13. Тартаковский И. С., Груздева О. А., Галстян Г. М., Карпова Т. И. Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза. Москва: Студия МДВ, 2013: 344.
14. Куликалова Е. С., Урбанович Л. Я., Марков Е. Ю., Вишняков В. С., Миронова Л. В., Балахонов С. В. и др. Связь холерного вибриона с водными организмами и её значение в эпидемиологии холеры. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 4 (77): 19-25.
15. Куликалова Е. С., Урбанович Л. Я., Саппо С. Г., Миронова Л. В., Марков Е. Ю., Мальник В. В. и др. Биопленка холерного вибриона и роль в резервации возбудителя в водной окружающей среде. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2015; 1: 3-11.
16. Макаров В. В. Сапронозы, факторные и оппортунистические инфекции (к истории этиологических воззрений в отечественной эпидемиологии и эпизоотологии). Ветеринарная патология. 2004; 1 (24): 7-17.
17. Белов А. Б. Вероятные перспективы развития экологической классификации инфекционных болезней человека по резервуарам возбудителей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 1 (68): 6-14.
18. Литвин В. Ю., Сомов Г. П., Пушкарёва В. И. Сапронозы как природно-очаговые инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010; 1 (50): 10-16.
19. Коренберг Э. И. Природная очаговость болезней: к 70-летию теории. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010; 1 (50): 5-9.
20. Панин А. Л., Сбойчаков В. Б., Белов А. Б., Краева Л. А., Власов Д. Ю. и др. Природно-техногенная очаговость инфекционных болезней на территориях антарктических поселений. Успехи современной биологии. 2016; 136 (1): 53-67.
21. Bonnedahl J., Broman T., Waldenstrom J. In search of human associated bacterial pathogens in antarctic wildlife: report from six penguin colonies regularly visited by tourists. AMBIO: A J. of the Human Environment. 2005; 34: 430-432.
22. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. Москва: Медицина, 2001: 558.
23. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. Учебник. Санкт-Петербург: Фолиант. 2008: 543-643.
24. Шкарин В. В., Благонравова А. С. Термины и определения в эпидемиологии. Нижний Новгород: НГМА. 2012: 300.
25. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 1007.
26. Белов А. Б. Проблема причинности в современной эпидемиологической науке. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 5 (78): 6-14.
27. Бухарин О. В. Инфекционная симбиология. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2015; 4: 4-9.
28. Brandt M. T., Amundson R. Leaf age as a risk factor in contamination of lettuce with *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica*. Appl. Environ. Microbiol. 2008; 74 (8): 2298-2306.
29. Белов А. Б. К вопросу о классификации инфекционных болезней человека по механизмам передачи их возбудителей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 3 (70): 8-16.
30. Сомов Г. П. Современные представления о сапронозах и сапрозоонозах. Ветеринарная патология. 2004; 3 (26): 31-35.
31. Илюхин В. И., Сенина Т. В. Мелиоидоз: итоги столетнего изучения, современные проблемы и зримые перспективы. Эпидемиология и Инфекционные болезни. 2012; 5: 41-46.
32. Пушкарёва В. И., Литвин В. Ю., Ермолаева С. А. Растения как резервуар и источник возбудителей пищевых инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 2 (63): 10-20.
33. Панин А. Л., Сбойчаков В. Б., Власов Д. Ю. Роль растений в экологии возбудителей инфекции. Наука и образование в жизни современного общества: сб. науч. ст., СПб.: ЛГУ им. А. С. Пушкина, 2015; 2: 78-83.
34. Blokesch M. Chitin colonization, chitin degradation and chitin-induces natural competence of *Vibrio cholerae* are subject to catabolite repression. Appl. Environ. Microbiol. 2012; 14 (8): 1898-1912.
35. Зуева Л. П., Асланов Б. И., Гончаров А. Е., Любимова А. В. Эпидемиология и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. СПб: Фолиант, 2017: 5-90.
36. Брусина Е. Б. Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных возбудителями группы сапронозов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015; 2 (81): 50-57.
37. Покровский В. И. Терминологические аспекты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2011; 5: 122-125.
38. Белов А. Б., Кузин А. А. Сапронозные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: проблемные вопросы теории. Пермский медицинский журнал. 2017; 34 (4): 94-102.
39. Маринин Л. И., Онищенко Г. Г., Кравченко Т. Б., Дятлов И. А., Тюрин Е. А., Степанов А. В. и др. Сибирская язва человека: эпидемиология, профилактика, диагностика, лечение. Москва: ЗАО МП «Гигиена». 2008: 416.
40. Попова А. Ю., Куличенко А. Н. Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 году. Ижевск: ООО «Принт-2». 2017: 313.
41. Martinelli Filho J. E., Lopes R. M., Rivera I. N. G., Colwell R. R. *Vibrio cholerae* O1 detection in estuarine and coastal zooplankton. J. Plankton Res. 2011; 33 (1): 51-62.
42. Соколенко А. В., Миронов А. Ю. Некультивируемые формы *Vibrio cholerae* O1/O139: итоги и перспективы. Нац. приоритеты России. 2014; 3 (13): 86-89.

References

1. Tersikh V. I. Saproponoses (on the diseases of humans and animals caused by microbes that can reproduce outside the organism in the external environment, which is their habitat for them). Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology] 1958; 8: 118 (in Russian).
2. Report of the WHO Expert Committee with the participation of FAO. Bacterial and Viral Zoonoses: A series of technical reports. Geneva: WHO, 1985; 682: 135 (in Russian).
3. Andryukov B. G., Somova L. M., Timchenko N. F. Evolution of the concept of sapronosis and the transformation of the ecological concept of parasitism in infectology. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2017; 5: 119-126 (in Russian).
4. Somov G. P., Litvin V. Yu. Saprophytism and parasitism of pathogenic bacteria. Novosibirsk: Science; 1988: 207 (in Russian).
5. Litvin V. Yu., Ginzburg A. L., Pushkareva V. I., Romanova Yu. M., Boev B. V. Epidemiological aspects of the ecology of bacteria. Ed.: S. V. Prozorovsky. Moscow: Pharmaceutical print. 1998: 256 (in Russian).
6. Belyakov V. D., Golubev D. B., Kaminsky G. D., Tets V. V. Self-regulation of parasitic systems. Leningrad: Medicine. 1987: 3-42 (in Russian).
7. Belyakov V. D., Yafaev R. Kh. Epidemiology. Textbook. Moscow: Medicine. 1989: 416 (in Russian).
8. Belyakov V. D., Ryapis L. A., Ilyukhin V. I. Pseudomonads and pseudomonads. Moscow: Medicine. 1990: 224 (in Russian).
9. Ryapis L. A. Sapronosis: classification and nomenclature. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2006: 8-11 (in Russian).
10. Pokrovsky V. I., Ryapis L. A. Applied and natural-scientific classifications of infectious and parasitic diseases of man. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2008; 6: 5-8 (in Russian).
11. Ryapis L. A. Perfection of classifications of human diseases of a biological nature. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2012; 2: 87-93 (in Russian).
12. Belov A. B., Kulikalova E. S. Sapronoses: ecology of pathogens, epidemiology, terminology and taxonomy. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2016; 1 (87): 5-16 (in Russian).

13. Tartakovskiy I. S., Gruzdeva O. A., Galstyan G. M., Karpova T. I. Prophylaxis, diagnosis and treatment of legionellosis. Moscow: Studio for MDA, 2013: 344 (in Russian).
14. Kulikalova E. S., Urbanovich L. Ya., Markov E. Yu., Vishnyakov V. S., Mironova L. V., Balakhonov S. V., Shkaruba T. T. Link between cholera vibrio and aquatic organisms and its importance in the epidemiology of cholera. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014; 4 (77): 19–25 (in Russian).
15. Kulikalova E. S., Urbanovich L. Ya., Sappo S. G., Mironova L. V., Markov E. Yu., Malnik V. V. et al. Biofilm of cholera vibrios and the role in the reservoir reservation in the aqueous environment. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2015; 1: 3–11 (in Russian).
16. Makarov V. V. Sapronoses, factor and opportunistic infections (to the history of etiological views in domestic epidemiology and epizootology). *Veterinarnaya patologiya* [Veterinary pathology]. 2004; 1 (24): 7–17 (in Russian).
17. Belov A. B. Probable prospects of development of ecological classification of human infectious diseases along reservoir pathogens. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2013; 1 (68): 6–14 (in Russian).
18. Litvin V. Yu., Somov G. P., Pushkareva V. I. Sapronoses as natural focal infections. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2010; 1 (50): 10–16 (in Russian).
19. Korenberg E. I., Natural focality of diseases: to the 70th anniversary of the theory. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2010; 1 (50): 5–9 (in Russian).
20. Panin A. L., Sboychakov V. B., Belov A. B., Krayeva L. A., Vlasov D. Yu. et al. Natural and technogenic foci of infectious diseases in the territories of Antarctic settlements. *Uspekhi sovremennoy biologii*. [Biology Bulletin Reviews]. 2016; 136 (1): 53–67 (in Russian).
21. Bonnedahl J., Broman T., Waldenstrom J. In search of human associated bacterial pathogens in antarctic wildlife: report from six penguin colonies regularly visited by tourists. *AMBIO: A J. of the Human Environment*. 2005; 34: 430–432.
22. Cherkassky B. L. Guide to general epidemiology. Moscow: Medicine, 2001: 558 (in Russian).
23. Zueva L. P., Yafaev R. Kh. Epidemiology. Textbook. St. Petersburg: Folio. 2008: 543–643 (in Russian).
24. Shkarin V. V., Blagonravova A. S. Terms and definitions in epidemiology. Nizhny Novgorod: NGMA. 2012: 300 (in Russian).
25. Pokrovsky V. I., Pak S. G., Briko N. I., Danilkin B. K. Infectious diseases and epidemiology. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media. 2013: 1007 (in Russian).
26. Belov A. B. The problem of causality in modern epidemiological science. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014; 5 (78): 6–14 (in Russian).
27. Bukharin O. V. Infectious symbiology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2015; 4: 4–9 (in Russian).
28. Brandt M. T., Amundson R. Leaf age as a risk factor in contamination of lettuce with *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74 (8): 2298–2306.
29. Belov A. B. On the classification of human infectious diseases according to the mechanisms of transmission of their pathogens. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2013; 3 (70): 8–16 (in Russian).
30. Somov G. P. Modern concepts of sapronoses and saprozonoses // *Veterinary pathology*. 2004; 3 (26): 31–35 (in Russian).
31. Ilyukhin V. I., Senina T. V. Melioidosis: the results of a hundred-year study, current problems and visible perspectives. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2012; 5: 41–46 (in Russian).
32. Pushkareva V. I., Litvin V. Yu., Ermolaeva S. A. Plants as a reservoir and source of pathogens of foodborne infections. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2012; 2 (63): 10–20 (in Russian).
33. Panin A. L., Sboychakov V. B., Vlasov D. Yu. The role of plants in the ecology of pathogens of infection. Science and education in the life of modern society: Sat. sci. St. Petersburg: Leningrad State University. A. S. Pushkin, 2015; 2: 78–83 (in Russian).
34. Blokesch M. Chitin colonization, chitin degradation and chitin-induces natural competence of *Vibrio cholerae* are subject to catabolite repression. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 14 (8): 1898–1912.
35. Zueva L. P., Aslanov B. I., Goncharov AE, Lyubimova AV Epidemiology and prevention of infections associated with the provision of medical care. St. Petersburg: The Tome, 2017: 5–90 (in Russian).
36. Brusina E. B. Epidemiology of infections associated with the provision of medical care, caused by pathogens of the sapronosis group. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2015; 2 (81): 50–57 (in Russian).
37. Pokrovsky V. I. Terminological aspects of infections associated with the provision of medical care. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2011; 5: 122–125 (in Russian).
38. Belov A. B., Kuzin A. A. Sapronosis infections associated with the provision of medical care: problematic theory issues. *Permsky medicinsky zhurnal*. [Perm Medical Journal]. 2017; 34 (4): 94–102 (in Russian).
39. Marinin L. I., Onishchenko G. G., Kravchenko TB, Dyatlov IA, Tyurin EA, Stepanov AV et al. Siberian anthrax: epidemiology, prevention, diagnosis, treatment. Moscow: ZAO MP Hygiene. 2008: 416 (in Russian).
40. Popova A. Yu., Kulichenko A. N. Experience of elimination of anthrax outbreak in Yamal in 2016. *Izhevsk: OOO Print-2*. 2017: 313 (in Russian).
41. Martinelli Filho J. E., Lopes R. M., Rivera I. N. G., Colwell R. R. *Vibrio cholerae* O1 detection in estuarine and coastal zooplankton. *J. Plankton Res.* 2011; 33 (1): 51–62.
42. Sokolenko A. V., Mironov A. Yu. Non-cultivated forms of *Vibrio cholerae* O1/O139: results and perspectives. *Nacionalnie prioritety Rossii*. [Russia's National Priorities]. 2014; 3 (13): 86–89.

Межрегиональная научно-практическая конференция «Перспективы профилактики инфекций, управляемых средствами иммунопрофилактики»

Конференция состоялась 29 января 2018 г. в г. Кемерово при поддержке Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, Кемеровской областной детской клинической больницы, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, НП «НАСКИ». В работе приняли участие более 150 врачей-эпидемиологов, а также А. Я. Миндлина, д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, О. В. Ковалишена, д. м. н., заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Нижегородская

государственная медицинская академия» МЗ РФ, главный внештатный эпидемиолог МЗ РФ в ПФО, В. Л. Стасенко, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный эпидемиолог МЗ Омской области (г. Омск), Т. М. Обухова, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Е. Б. Брусина, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный внештатный эпидемиолог МЗ РФ в СФО.

В рамках конференции были обсуждены доклады: «Менингококковая инфекция: эпидемиология и новые возможности профилактики», материалы для которого были любезно предоставлены И. В. Фельдблум, д. м. н., профессором, заведующей кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ; «Коклюш. Современная эпидемиологическая ситуация, новое в иммунопрофилактике», «Отказ от иммунизации: проблемы и решения», «Внебольничные пневмонии. Региональный мониторинг», «Эпидемиологическая безопасность как ключевой компонент качества медицинской помощи. Компоненты профилактики

воздушно-капельных инфекций в медицинских организациях». С. А. Кузьменко, заведующая эпидемиологическим отделом ГАУЗ КО «Областная детская клиническая больница» поделилась опытом обеспечения эпидемиологической безопасности пациентов в детском стационаре при высоком риске распространения ветряной оспы.

В заключительной части конференции состоялась оживленная дискуссия, обмен опытом, обсуждены предложения к проекту профессионального стандарта «Врач-эпидемиолог».

По окончании мероприятия присутствующим были выданы сертификаты участников конференции.

Подготовила Е. Б. Брусина.

РЕЦЕНЗИЯ

на монографию В. В. Шкарина, А. С. Благоднравовой «Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций»

Review

on the monograph by V. V. Shkarin, A. S. Blagodnpravova

«Epidemiological features of co-infections»

E. D. Savilov

Несмотря на значительные успехи в борьбе с инфекционными болезнями, эта группа заболеваний не сдает своих позиций и, по-прежнему, представляют серьезную угрозу для человечества. В начале нового тысячелетия Совет безопасности ООН обратил внимание мирового сообщества, что значимость инфекционных болезней растет в результате вновь возникающих связанных с ними проблем. Одна из таких проблем – протекание у человека одновременно двух и более инфекций. При этом формируются новые варианты течения интегрированных болезней, имеющих присущие только им особенности.

Изначально эта проблема нашла отражение в зарубежных исследованиях, а в настоящее время и в отечественных клинических работах, прежде всего в соматической и психосоматической патологии. Для описания подобных проявлений интегрированных заболеваний стало широко использоваться такое понятие как «коморбидность», впервые предложенное в 1970 г. американским врачом-эпидемиологом А. Фенштейном. И здесь следует отметить, что многие исследователи указывают, что в настоящее время одна из главных особенностей современной медицины заключается в том, что многие соматические заболевания утрачивают свой моноэтиологический характер,

приобретая статус коморбидности (Ф. Н. Белялов, А. А. Верткин, Л. Б. Лазебник, Ю.Т. Шарабчиев и др.).

В популяционных исследованиях инфекционной и соматической направленности проблема сочетанной инфекции пока не нашла своего однозначного теоретического обоснования для дальнейшего практического решения, в том числе касающегося организации эпидемиологического надзора. Это в первую очередь касается инфекционной патологии, для которой практически отсутствует даже терминология.

Учитывая вышеизложенное можно без преувеличения сказать, что вышедшая в свет монография «Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций», является крупным событием, в первую очередь, для эпидемиологов.

Рецензируемая монография включает в себя развернутое предисловие и три части, две первые из которых по аналогии с разделением эпидемиологии на ее общую и частную, носят названия «Общая характеристика сочетанных инфекций» и «Эпидемиологические особенности отдельных групп сочетанных инфекций» и представляют собой двуединую общность. Третья часть «О проблемах эпидемиологического надзора при сочетанных инфекционных болезнях» аргументировано освящает представленную проблему.

Весьма ценно, что содержание монографии соответствует теоретическим воззрениям современной эпидемиологии. Это в полной мере относится к первой части монографии, которая состоит из пяти глав и посвящена изложению фундаментальных основ рассматриваемой проблемы. В указанном блоке в логической последовательности представлен методический материал, включающий в себя вопросы эпидемиологического подхода к изучению сочетанной патологии (глава 1); структуру сочетанных инфекций (глава 2); коморбидность в эпидемиологии (глава 3); патогенез и взаимоотношения возбудителей при сочетанных инфекциях (глава 4). Завершает первый раздел пятая глава, посвященная формированию сочетанной патологии.

Во второй, самой значительной по объему части монографии, состоящей из 12 глав, освещены вопросы различных обобщенных групп сочетанных инфекций вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии (главы 6–17), а в третьей части рассмотрены проблемы эпидемиологического надзора при сочетанных заболеваниях.

Отмечу при этом, что, несмотря на широкий круг описанной инфекционной патологии, авторами монографии удалось представить эти весьма разнообразные группы с позиции общих закономерностей их развития.

Завершает монографию весьма представительный библиографический список и два информативных приложения.

Таким образом, на основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы, а также результатов собственных исследований, в монографии:

- показана исключительная актуальность проблемы полиэтиологичной патологии во всем ее многообразии;
- определены подходы к рассмотрению коморбидности психосоматической патологии в сочетании с инфекционной;

- представлены наиболее важные и пока еще недостаточно изученные отдельные научные аспекты полиэтиологичных инфекций;
- разработаны на основе современных знаний рекомендации по практической проблеме сочетанной патологии.

Следует также выделить следующие немаловажные аспекты монографии: подробность изложения материала и доступность его восприятия, что может быть весьма полезным для специалистов различного уровня подготовки.

Вышеизложенное позволяет рекомендовать монографию в качестве дополнительной литературы как при изучении курса эпидемиологии на дипломном, последипломном уровнях, так и для специалистов медицинского профиля не связанных напрямую в своей профессиональной медицинской деятельности с вопросами эпидемиологии.

В заключение отмечу, что рассмотренные в представленной монографии вопросы являются одной из важнейших проблем медицины XXI века. Именно поэтому, в столь крупном фундаментальном труде, посвященном научным и практическим аспектам феномена сочетанных инфекций в эпидемиологической практике, не может не быть отдельных недочетов, у других эпидемиологов могут быть и свои представления на рассматриваемую проблему, отличные от приведенных в настоящем труде. Ну что же, это право каждого специалиста иметь свое мнение.

Заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ
Е. Д. Савилов



**Академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор
Владимир Игоревич ЗЛОБИН
отметил в январе 75-летие**

**Уважаемый Владимир Игоревич!
Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов,
удачи желают Вам многочисленные друзья и коллеги.**

Владимир Игоревич – крупнейший ученый в области молекулярной вирусологии и эпидемиологии – хорошо известен в России и за рубежом.

Работы академика Злобина последних лет охватывают широкий круг проблем, касающихся природно-очаговых и антропонозных инфекций. Ученый успешно ведет поиск эффективных подходов к радикальному снижению заболеваемости и обеспечению надежной защиты населения эндемичных по инфекциям, переносимым клещами. Владимир Игоревич разработал актуальные направления стратегии вакцинации населения на основе интегральной оценки степени риска заражения. С целью внедрения научных достижений в практику борьбы

с клещевыми инфекциями, В. И. Злобин в течение 2008–2016 гг. выезжал в более чем 25 регионов России. Новым направлением в деятельности ученого является внедрение методов биоинформационного анализа для изучения фундаментальных аспектов генетической изменчивости микроорганизмов, структуры и локализации в геномах детерминант патогенности, эволюционной истории, механизмов устойчивости бактерий к лекарственным препаратам и бактериофагам.

Обширная научная деятельность академика Злобина нашли отражение в 900 научных работах, в т. ч. в 16 монографиях и руководствах, опубликованных как в России, так и за рубежом.

Заслуги В. И. Злобина отмечены многочисленными наградами на международном, федеральном и региональном уровнях. Он является: Заслуженным деятелем науки Российской Федерации, Заслуженным деятелем науки Республики Бурятия, Почетным профессором Уральской государственной медицинской академии, Почетным профессором Харбинского медицинского университета (КНР), Почетным профессором медицинского университета в Да Цине (КНР), Почетным директором китайско-российского института по изучению болезней, связанных с окружающей средой, при Харбинском медицинском университете (КНР); лауреатом научной премии РАМН им. В. М. Жданова по молекулярной вирусологии и премии губернатора Иркутской области по науке и технике; удостоен благодарственного сертификата и золотого знака ВОЗ за вклад в эрадикацию полиомиелита в Европе, медали им. Роберта Коха (Германия), медали в честь 80-летия здравоохранения Монголии, медали «В ознаменование 20-летия Республики Южная Осетия» и др.

Владимир Игоревич относится к немногочисленной плеяде ученых, роль которых в развитии отечественной науки определил Н. И. Вавилова: «Удельный вес науки в стране определяется не только средствами, отпускаемыми по государственному бюджету, числом исследовательских институтов, но прежде всего кругозором научных деятелей, высотой их научного полета».

Академик Злобин несет в себе лучшие черты интеллигентного человека. Не только ученики, но еще очень, очень много людей с искренним уважением относятся к Владимиру Игоревичу.

Редакция журнала присоединяется к многочисленным поздравлениям и добрым пожеланиям в адрес глубокоуважаемого юбиляра и надеется на долгие годы плодотворного сотрудничества!



Доктор медицинских наук, профессор Хамдам Кутфиддинович РАФИЕВ отметил в феврале 80-летие

Уважаемый Хамдам Кутфиддинович!

Здоровья, благополучия, успехов в Вашей благородной работе желают Вам друзья и коллеги!

Х. К. Рафиев является одним из видных организаторов здравоохранения Республики Таджикистан. Практический опыт в сочетании с фундаментальной научной подготовкой позволяют ему успешно решать многие проблемы современного здравоохранения Республики.

Важным направлением многогранной деятельности Х. К. Рафиева являются актуальные научные изыскания в области эпидемиологии и профилактики наиболее распространенных инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Пользуясь заслуженным авторитетом среди научно-медицинской общественности, ему удалось остановить отток высококвалифицированных специалистов из числа профессорско-преподавательского состава Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. Интенсифицировать подготовку кадров для укомплектования теоретических и клинических кафедр профессорами и докторами наук, сплотить и мобилизовать творческий коллектив на решение главной задачи вуза, связанной с обучением и воспитанием будущих врачей, стоящих на страже охраны здоровья населения Республики Таджикистан.

Работы Х. К. Рафиева имеют большое значение для практического здравоохранения, и получили высокую оценку специалистов за пределами республики. Как учёный, педагог и наставник научных кадров он широко известен в медицинской среде республики и за её пределами. Имеет свыше 600 научных публикаций, два руководства по ВИЧ/СПИДу, 13 монографий, 10 учебников, словарь по профилактической медицине, 52 методические рекомендации.

Профессором Х. К. Рафиевым создана научная школа. Под его руководством защищены 17 докторских и 40 кандидатских диссертаций.

Заслуги профессора Х. К. Рафиева высоко оценены народом и государством. Он награжден многими правительственными наградами: орденом «Шараф» II степени, орденом «Знак почета», «Ветеран труда», юбилейной медалью Авиценны, Почетной грамотой Верховного совета Республики Таджикистан, «Отличник здравоохранения», «Отличник высшего и среднего специального образования», «Отличник Гражданской обороны». Имеет звание «Заслуженный работник здравоохранения Республики Таджикистан». Кроме того, профессор Х. К. Рафиев имеет международные награды за вклад в развитие медицинской науки: золотую медаль Международной академии им. Альберта Швейцера (Польша), большую золотую звезду академии им. Альберта Швейцера (Австрии) и медаль имени Н.И. Пирогова (Россия).

**Редакция журнала желает глубокоуважаемому юбиляру долгих плодотворных лет жизни
и надеется на плодотворное сотрудничество!**

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 на русском и английском языках идут заголовки статьи, инициалы и фамилия автора, полное название учреждения, город на русском и английском языках.
- В конце статьи указываются имя и отчество автора, ученая степень, место работы, занимаемая должность, телефоны, адрес электронной почты для контактов.
- Оригинальные исследования должны иметь следующие разделы: введение (суть рассматриваемой проблемы, актуальность и цель исследования), материалы и методы (с подробным описанием используемых статистических методов), результаты и обсуждение, выводы.
- Сокращения слов и аббревиатуры допускаются, только если первоначально приведено полное название.
- К статье прилагается резюме и приводятся ключевые слова для индексации темы. **Abstract** на английском языке должен отражать все разделы статьи.

1. 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.
- Фотографии должны быть размером не менее 9х12 в формате tiff или jpeg, каждая в отдельном файле.

2. 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 в переводе на английский с транслитерацией названия журнала, книги и т.п. с указанием на язык статьи в скобках (in Russian).
- Номер ссылки идет в порядке цитирования в квадратных скобках.

3. 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, R. Triau. 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 i parazitarnye bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1999; 4: 10 – 16 (in Russian).
- Материалов конференции:** 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. Москва; 2002: 341 – 342 (in Russian);
- Автореферата диссертации:** Довгалева А.С. Система мероприятий по профилактике биогельминтозов в России в современных условиях: Автореф. дис. ... д-ра (канд.) мед. наук. Москва; 1998. Dovgalev A.S. System of measures on the prophylaxis of biohelminthosis in Russia in modern terms: PhD (Doctorate) of med. sci. diss. Moscow; 1998 (in Russian).
- Электронного источника:** Приказ Минздрава СССР от 09.11.1981 № 1152 «О мерах по совершенствованию профилактики ки столбняка». Доступно на: (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.».

4. Ответственность автора и редакции

- Автор несет ответственность за достоверность и точность предоставленной информации, цитируемых литературных источников.
- Автор обязан раскрывать финансовые или другие существующие конфликты интересов, которые могут быть восприняты как оказавшие влияние на результаты или выводы, представленные в работе.
- 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.
- Поступившие в редакцию статьи рецензируются.
- 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 по электронной почте. Тип файла: документ Word.
- Стиль «шрифт Times New Roman», размер – 14, интервал – 1,5, красная строка – 1,25.
- Обязательно представление сопроводительного письма и экземпляра статьи с подписью автора в виде скана.
- Почтовый адрес редакции: 107140, Москва, Верхняя Красносельская 10, корп. 1, офис 57, электронный – epidemvac@yandex.ru

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	
	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) _____
Кассир	
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)