

2018

МАЙ-ИЮНЬ

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

17 (3)

Научно-практический журнал

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

Популяционный иммунитет к дифтерии
и столбняку в Республике Беларусь
в условиях многолетней иммунизации

19

Экспериментальная адаптация
вакцинного штамма чумного микроба
к процессу лиофилизации

51

Оценка реактогенности и иммуногенности
вакцины гриппозной четырехвалентной
инактивированной субъединичной

57

12+

ISSN (Print) 2073-3046
ISSN (Online) 2619-0494

www.epidemvac.ru

РотаТек

(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пятивалентная, живая, оральная)



РотаТек® – единственная пятивалентная, живая вакцина для перорального приема, которая защищает от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса*1, 2

- РотаТек® – 3-х дозовая схема вакцинации обеспечивает защиту от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита²
- РотаТек® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 – 3 – 4,5 месяца^{2, 4}
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследований REST (68 038 пациентов)³

Ключевая информация по безопасности препарата РотаТек®

Название препарата: РотаТек®. **Гуттацированное название:** вакцина для профилактики ротавирусной инфекции пятивалентная, живая. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также к любому из вакцин РотаТек® в анамнезе; выявляющаяся хроническая или рецидивирующая непроходимость желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвазиям кишечника; иммуносупрессия, вызванная иммунодепрессантами, острой инвазивной и инфекционной болезнью, обострением хронической болезни; наличие в анамнезе или в настоящее время проведения приема. **Планы:** прививки проводятся через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При наличии острых вирусных респираторных инфекций, острых кишечных заболеваниях и других заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, прививки проводятся сразу после нормализации температуры, острой формы диареи или рвота (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии); непереносимость фруктозы, нарушения всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность фермента сахаразы или изомальтазы. **С осторожностью:** при острых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных), при задержке развития (отсутствие клинических данных), при иммунодепрессивном состоянии (например, в результате трансплантации гемопоэтической или иммунодепрессивной терапии), при близком контакте с лицами с иммунодепрессией (например, с лицами со злокачественными новообразованиями или с лицами, получающими иммуносупрессивную терапию), при трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до назначенной вакцинации. **Особые указания:** во время проведения вакцинации должны быть доступны все необходимые лекарственные препараты, включая адреналин (1:1000), на случай возникновения анафилактической реакции. Данные по эффективности и безопасности применения вакцины у детей с комбинированным иммунитетом, детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или детей, которым было сделано переливание крови или плазмы иммуноглобулины не более чем за 42 дня до введения вакцины, отсутствуют. Тем не менее в связи с недостаточностью клинических данных не рекомендуется назначать вакцину при бессимптомной ВИЧ-инфекции. У детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом были отмечены случаи гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса, входящими в вакцину. Вакцину следует применять с осторожностью назначать детям, находящимся в тесном контакте с лицами с иммунодепрессией (в том числе, при контакте с лицами с онкологическими заболеваниями, иммунокомпрометированными или лицами, получающими иммуносупрессивную терапию). Следует соблюдать общие гигиенические правила при контакте с любым вакцинированным ребенком. Поскольку данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске возникновения

инвазиями кишечника после применения вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в течение 7 дней после вакцинации, в качестве меры предосторожности детям необходимо отслеживать любые симптомы, указывающие на возникновение этого заболевания (острая боль в животе, неукротимая рвота, наличие крови в кале, зудливый живот или высокая температура). Родителям/опекунам должны быть предоставлены о необходимости бесплатного обращения за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов. В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения вакцины у новорожденных с желудочно-кишечными заболеваниями, включая хроническую диарею и при задержке развития. Применение вакцины следует осуществлять с осторожностью у таких новорожденных, а также там случаи, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации этой группе детей представляет больший риск, чем ее проведение. Вакцину РотаТек® запрещено вводить интракранно! Вакцину РотаТек® следует вводить как можно быстрее после излечения из холеры/тифа. В случае если вакцину не использовали до окончания срока годности, она подлежит утилизации в контейнерах для биохлама в соответствии с утвержденными правилами. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные реакции: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, гипертермия. Нежелательные реакции, которые наблюдались при постригивационном применении вакцины, частоту которых невозможно установить из имеющейся данных, анафилактической реакции (анатомическая реакция), инвазиями (рико), крапивница (рико), ангиоэдем, раздражительность. * Частота оценивалась на основании соответствующих клинических исследований.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Корп., США.

* На 09.11.2017 единственная зарегистрированная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции в России ГРЛО, доступно по адресу: <http://grlo.msk.msk.ru> Доступ: 02.11.2017

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», стр. 104

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®

3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.

4. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей». Баранов А.А. стр 25.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru

VACC-1234928-0003 (11.2017)



(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пятивалентная, живая, оральная)

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Научно-практический журнал

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); **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 (Минск, Беларусь); **Комбарова С.Ю.**, д. б. н. (Москва); **Коренберг Э.И.**, д. б. н., профессор (Москва);

Королева И.С., д. м. н. (Москва); **Костинов М.П. (научный редактор)**, д. м. н., профессор (Москва); **Крамер А.**, д. м. н., профессор

(Грейсвальд, Германия); **Кузин А.А.**, д. м. н. (Санкт-Петербург); **Кузин С.Н.**, д. м. н. (Москва); ван дер **Линден М.**, к.м.н. (Аахен,

Германия); **Малов В.А.**, д. м. н., профессор (Москва); **Миндлина А.Я. (ответственный секретарь)**, д. м. н., профессор (Москва);

Наттелл П.А., профессор (Оксфорд, Великобритания); **Нимадава П.**, академик АН Монголии (Улаанбаатар, Монголия); **Обухова Т.М.**,

д.м.н., профессор (Омск); **Петрунов Б.**, академик БАН и РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); **Савилов Е.Д.**, д. м. н., профессор

(Иркутск); **Селькова Е.П.**, д. м. н., профессор (Москва); **Семенов 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); **Юминова Н.В.**, д. б. н. (Москва)

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION Scientific and Practical Journal

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

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

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

EDITORIAL CONCIL: 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., profes-

sor (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 BOARD: Aksyonova V.A., PhD of med. sci., professor (Moscow); **Belov A.B.**, doctorate of med. sci. (St. Petersburg);

Borisova V.N., doctorate of chem. sci. (Moscow); **Brusina E.B. (scientific editor)**, PhD of med. sci., professor (Kemerovo); **Dubrovina V.I.**,

PhD of biol. sci. (Irkutsk); **Zhang F.** (Harbin, China); **Ivanova O.E.**, PhD of med. sci. (Moscow); **Kovalishena O.V.**, PhD of med. sci., professor

(Nizniy Novgorod); **Kolomiec N.**, PhD of med. sci., professor (Minsk, Belarus); **Kombarova S.Yu.**, PhD of biol. sci. (Moscow); **Korenberg E.I.**,

PhD of biol. sci., professor (Moscow); **Korolyova I.S.**, PhD of med. sci. (Moscow); **Kostinov M.P. (scientific editor)**, PhD of med. sci., profes-

sor (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); **Petrunov B.**, academic

of the Bulgarian, Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Sofia, Bulgaria); **Savilov E.D.**, PhD of med. sci., professor

(Irkutsk); **Sel'kova E.P.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Semenenko T.A.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Sominina A.A.**, PhD

of med. sci. (St. Petersburg); **Titov L.P.**, PhD of med. sci., professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus,

foreign member of the Russian Academy of Sciences (Minsk, Belarus); **Tkachenko E.A.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Tsvirkun O.V.**,

PhD of med. sci., (Moscow); **Fel'dblum I.V.**, PhD of med. sci., professor (Perm); **Harit S.M.**, PhD of med. sci., professor (St. Petersburg);

Shaginyan I.A., PhD of med. sci. (Moscow); **Yuminova N.V.**, PhD of biol. sci. (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 (Print) 2073-3046

ISSN (Online) 2619-0494



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Вакцины против полиомиелита:
настоящее и будущее
K. Chumakov, A. A. Ишмухаметов 4

Оригинальные статьи

Популяционный иммунитет к дифтерии и столбняку
в Республике Беларусь в условиях
многолетней иммунизации
В. Л. Колодкина, Е. О. Самойлович,
В. С. Мартынов с соавт. 19

Распространенность бактерий рода *Acinetobacter*
в медицинских организациях
Кемеровской области
М. А. Шмакова, Т. А. Штернис,
Т. П. Желнина с соавт. 27

Взаимоотношения представителей восьми родов
отряда *Siphonaptera* и *Yersinia pestis*
из тувинского природного очага чумы
Л. П. Базанова, А. Я. Никитин 32

Комплексное иммунологическое исследование
вакцинированных живой чумной вакциной лиц,
проживающих на территории Прикаспийского
песчаного очага чумы в Республике Калмыкия
С. А. Бугоркова, Т. Н. Щуковская,
Н. И. Микшис с соавт. 38

Экспериментальная адаптация
вакцинного штамма чумного микроба
к процессу лиофилизации
Н. В. Лопатина, Б. Н. Мишанькин 51

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины
гриппозной четырехвалентной инактивированной
субъединичной
Д. А. Лиознов, С. М. Харит, М. К. Ерофеева с соавт. ... 57

Пневмококковый менингит у взрослых: клинико-
эпидемиологические и диагностические аспекты
Т. А. Елистратова, Е. П. Тихонова,
И. Н. Протасова с соавт. 63

Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита
в Свердловской области
С. С. Смирнова, А. А. Голубкова, С. В. Колтунов 68

Отношение к иммунопрофилактике врачей различных
специальностей
Н. П. Галина 74

Обзор

Сепсис: вопросы терминологии, классификации
и эпидемиологии (обзор)
О. А. Носкова, Е. В. Анганова, Г. В. Гвак с соавт. 80

Страница ИСМП 85

Информация ЕРБ ВОЗ

Европейский регион по-прежнему свободен
от полиомиелита, но не от рисков,
связанных с полиомиелитом 50

Информация Роспотребнадзора

Резолюция региональных совещаний
по совершенствованию эпидемиологического надзора
за корью и краснухой в 2017 году (с сокращениями) 86

Короткой строкой

Кафедра эпидемиологии и доказательной медицины
Сеченовского университета приняла участие
в Европейской неделе иммунизации 89

Информация для авторов:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>



IN SERIES

Problem-Solving Article

Polio Vaccines: Present and Future
K. Chumakov, A. A. Ishmukhametov 4

Original Articles

Population Immunity to Diphtheria and Tetanus in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination
V. L. Kolodkina, E. O. Samoilovich,
V. S. Martinov et al. 19

Prevalence *Acinetobacter* spp. in Kemerovo Region Healthcare Settings
M. A. Shmakova, T. A. Shternis, T. P. Zhelnina et al. 27

Relationship of the Representatives of Eight Genera of *Siphonaptera* Order and *Yersinia Pestis* from Tuva Natural Plague Focus
L. P. Bazanova, A. Ya. Nikitin 32

Comprehensive Immunological Study of Persons Vaccinated with Live Plague Vaccine Living on the Territory of the Pre-Caspian Sand Foci of the Plague in the Republic of Kalmykia
S. A. Bugorkova, T. N. Shchukovskaya,
N. I. Mikishis et al. 38

Experimental Adaptation of a strain of the plague microbe to lyophilization process
N. V. Lopatina, B. N. Mishankin 51

Practical aspects of epidemiology and vaccine prevention

Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of the Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine
D. A. Lioznov, S. M. Kharit, M. K. Erofeeva et al. 57

Pneumococcal Meningitis in Adults: Clinical-Epidemiological and Diagnostic Aspects
T. A. Elistratova, E. P. Tikhonova, I. N. Protasova et al. 63

Experience of Vaccination against Rotavirus Gastroenteritis in the Sverdlovsk Region
S. S. Smirnova, A. A. Golubkova, S. V. Koltunov 68

Analysis of the Attitude Towards Immunization of Doctors of Various Specialties
N. P. Galina 74

Overview

Sepsis: Issues of Terminology, Classification and Epidemiology
O. A. Noskova, E. V. Anganova, G. V. Gvak et al. 80

Page of NP «NASCI» 85

WHO/Europe Information

European Region Remains Free of Polio, but not of Polio-Related Risks 50

Rospotrebnadzor Information

Resolution of Regional Meetings on the Improvement of Epidemiological Surveillance of Measles and Rubella in 2017 (with reductions) 86

Short Line

Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University participated in the European Immunization Week 89

Information for authors:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published.

Recommendations for authors can find out on the website: www.epidemvac.ru/jour

Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, and in EBSCO.

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

Вакцины против полиомиелита: настоящее и будущее

К. Chumakov¹, А. А. Ишмухаметов^{2,3}

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-4-18

¹Office of Vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA, USA

²ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» РАН, Москва

³ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ России

Резюме

В статье представлена история разработки и применения вакцин против полиомиелита, которая представляет собой пример эволюции вакцин под воздействием меняющейся эпидемиологической обстановки и социально-экономических факторов. Создание двух вакцин против полиомиелита – инактивированной вакцины Солка (ИПВ) и живой оральной вакцины Сейбина (ОПВ), каждая со своими преимуществами и недостатками, – числится в списке наиболее значимых достижений профилактической медицины прошлого века. За последние 50 лет они применялись в различных условиях, по разным схемам и в различных комбинациях. Это позволило добиться полной ликвидации полиомиелита почти во всех странах мира. Продолжение инициативы по ликвидации, возглавляемой ВОЗ, может в скором времени привести к полному прекращению циркуляции диких штаммов вируса. В таком случае полиовирус – как и вирус натуральной оспы – останется лишь в лабораториях. Однако остановить вакцинацию после прекращения циркуляции патогена, как было в случае с уничтожением вируса оспы, не представляется возможным. Вакцины против полиомиелита не потеряют своей актуальности в ближайшем будущем ввиду наличия выраженных различий в свойствах и эпидемиологических характеристиках этих двух вирусов. В статье приведены доводы в пользу необходимости поддержания высокого коллективного иммунитета против полиовирусов и разработки нового поколения вакцин. Кроме того, рассмотрены желаемые характеристики и новые технологии производства вакцин, которые могут найти применение в условиях полной ликвидации вируса.

Ключевые слова: вакцина, полиовирус, коллективный иммунитет

Для цитирования: Chumakov K., Ishmukhametov A. A. Вакцины против полиомиелита: настоящее и будущее. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 4-18. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-4-18

Polio Vaccines: Present and Future

K. Chumakov¹, A. A. Ishmukhametov^{2,3}

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-4-18

¹Office of Vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA, USA

²Federal State Budget Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products» of Russian Academy of Sciences, Moscow

³Sechenov First Moscow State Medical University, of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Abstract

The history of polio vaccines and their use illustrates the concept of evolution of vaccines driven by changing epidemiological and socioeconomic conditions. The development of two vaccines against poliomyelitis – inactivated Salk vaccine (IPV) and live oral Sabin vaccine (OPV) – is among the most consequential achievements of prophylactic medicine of the past century. Each with their own strengths and weaknesses, they were used over the past 50 years in different settings and different regimens and combinations. This resulted in virtual elimination of the disease in almost the entire world with the exception of a few countries.

Continuation of the eradication campaign coordinated by WHO may soon result in complete cessation of wild poliovirus transmission, and poliovirus may join smallpox virus in the club of extinct pathogens. However, unlike smallpox vaccination that was stopped after the interruption of virus circulation, vaccination against poliomyelitis will have to continue into the foreseeable future, due to significant differences in the nature and epidemiology of the viruses.

This review provides the reasons for the need to maintain high population immunity against polioviruses, makes the case for developing a new generation of polio vaccines, and discusses their desirable properties as well as new vaccine technologies that could be used to create polio vaccines for the post-eradication environment.

Key words: vaccines, poliovirus, population immunity

For citation: Chumakov K, Ishmukhametov AA. Polio Vaccines: Present and Future. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 4-18. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-4-18 (in Russian)

Введение

Вакцины занимают особое место среди медицинских продуктов, поскольку самые ранние из них были изобретены очень давно и их эффективность наиболее очевидна. Некоторые вакцины до сих пор производятся методами, разработанными несколько веков назад. Стимулом для постоянного поиска и внедрения новых методов и инновационных подходов служат для разработчиков и производителей возрастающие требования к безопасности, эффективности вакцин и качеству их производства.

Вакцины против полиомиелита числятся в списке наиболее часто используемых и эффективных вакцин и во многом служат эталоном для других препаратов для иммунизации. Почти 60 лет назад вакцины против этого опасного заболевания позволили практически стереть его с лица земли и внести существенные изменения в эпидемиологию полиомиелита. Кроме того, в контексте превалирования потенциальной пользы над риском осложнений произошли важные изменения в программах вакцинации против полиомиелита. Курс на полное избавление от заболевания в ближайшем будущем диктует необходимость замены ныне используемых вакцин на более совершенные, со свойствами, более подходящими для применения в условиях ликвидации вируса. Этот факт является наглядным примером эволюции вакцин, движимой изменениями эпидемиологической обстановки и социально-экономических факторов, а также объясняет необходимость непрерывного совершенствования методов их производства.

История полиомиелита и важнейшие этапы создания вакцин

Полиомиелит представляет собой заболевание нервной системы, проявляющееся лихорадкой, а затем периферическим параличом, который нередко остается на всю жизнь. В самых тяжелых случаях (при бульбарной форме) может произойти паралич дыхательной мускулатуры, что становится причиной смерти пациента [1]. Заболевание было впервые описано в XVIII веке британским врачом М. Ундервудом [2], но человечество столкнулось с полиомиелитом многими столетиями ранее. Об этом свидетельствуют обнаруженные в Египте изображения древних людей с характерными проявлениями заболевания. Однако большую часть истории человечества полиомиелит был спорадическим заболеванием, изредка поражающим детей и лиц молодого возраста, за что получил название «детский паралич» [3–6]. К началу XX века характер болезни изменился, и ее вспышки постепенно приобрели характер эпидемий, наблюдавшихся во всем мире [7–9]. Причиной такого рода трансформации стали социально-экономические изменения. В прошлом большинство детей имели первый контакт с вирусом в раннем возрасте, когда они находились под защитой антител матери. Заболеваемость

была невысокой – болезнь развивалась у одного из нескольких сотен зараженных. Благодаря такому раннему контакту с вирусом подавляющее большинство не заболевших инфицированных детей имели иммунитет на всю жизнь. Таким образом, диккие штаммы полиовируса сами обеспечивали вакцинацию людей и тем самым ограничивали свое распространение. Улучшение санитарно-гигиенических условий привело к смещению времени первого контакта ребенка с вирусом на более поздний возрастной период, когда у молодого организма уже не было антител матери. В результате частота возникновения паралича возросла. Снижение коллективного иммунитета создало условия для стремительного распространения вируса, увеличения размера эпидемических вспышек и повышения тяжести заболевания.

В 1909 г. австрийские исследователи К. Ландштейнер и Э. Поппер [10] впервые сообщили об успешной изоляции полиовируса. В это же время С. Флекснер и П. А. Льюис показали, что обезьяны также подвержены заражению вирусом [11] и способны вырабатывать к нему иммунитет путем как пассивной (введение антител, полученных от животных с уже выработанным иммунитетом), так и активной иммунизации [12]. Дальнейшие исследования позволили узнать о существовании трех отличных друг от друга серотипов полиовируса [13–15], принадлежащих к роду энтеровирусов человека [16] семейства пикорнавирусов. Это некрупный РНК-содержащий вирус. Цепь РНК состоит из примерно 7440 нуклеотидов, заключенных в икосаэдрический белковый капсид. Последний состоит из 60 копий каждого из 4 капсидных белков. Вирус прикрепляется к рецептору белка, именуемому CD155 и экспрессируемому на поверхности клеток, проникает внутрь посредством эндоцитоза и освобождает геномную РНК в цитоплазму для последующего синтеза всех вирусных белков. Все белки полиовируса происходят от единого белка-предшественника, представляющего собой цепь примерно из 2200 аминокислот. В ходе аутокаталитического процесса белок-предшественник расщепляется на множество белков с различными функциями, необходимыми для синтеза вирусных частиц, изменения метаболизма клетки и преодоления клеточных защитных механизмов. Полиовирус характеризуется активной репликацией. Каждая клетка производит тысячи вирусных частиц, после чего погибает и подвергается лизису. Однако в редких случаях инфекция может принять хроническое течение. Механизм перехода в хроническую форму изучен недостаточно, как и его роль в патогенезе. Эта тема будет затронута ниже.

В XX веке нарастающая опасность вспышек полиомиелита привлекла внимание общественности и исследователей, начавших поиски способов борьбы с болезнью. Способствовал повышению осведомленности о проблеме и тот факт, что президент США Ф. Рузвельт заболел

полиомиелитом в возрасте 39 лет и до конца жизни был частично парализован. Вместе со своим другом Б. О'Коннором он содействовал учреждению Национального фонда по борьбе с детским параличом (National Foundation for Infantile Paralysis), который впоследствии стал известен как «Марш гривенников» (March of Dimes). Эта благотворительная организация занималась сбором денежных средств в пользу больных полиомиелитом и спонсированием исследований по профилактике заболевания.

В разработке вакцины против полиомиелита приняло участие множество ведущих исследователей. Доказательство того, что сыворотка, полученная от реконвалесцентов, может обеспечить защиту от полиомиелита [17] и что обезьяны могут быть вакцинированы инактивированным вирусом [18], стало толчком для начала работы над вакциной для человека [19]. Ранние исследования были неудачными, и у ряда вакцинированных лиц развился паралич [20].

В 1949 г. Д. Эндерс, Т. Уэллер и Ф. Роббинс сделали прорыв в работе над вакциной. Они получили клеточные культуры *in vitro*, которые могли поддерживать рост полиовируса в лабораторных условиях [21]. За это открытие, позволившее начать изучение полиовируса в лаборатории и разработку вакцин, в 1954 г. они были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Последующие важные исследования проводились У. Хэммоном и другими учеными, они изучали возможность использования для защиты от болезни сыворотки, полученной от людей с иммунитетом от полиомиелита. В ходе крупного клинического исследования было обнаружено, что гамма-глобулин в сыворотках обеспечивал стопроцентную защиту от паралича [22]. Это послужило неоспоримым доказательством достаточности гуморального иммунитета для защиты от полиомиелита и возможности создания вакцины, введение которой спровоцировало бы такого рода иммунный ответ.

Работа над вакцинами велась в двух направлениях. Группа исследователей во главе с Д. Солком (J. Salk) разработала способ инактивации формалином выращенного на клеточных культурах полиовируса. В тщательно контролируемых условиях вирус утрачивал инфекционность, но при этом сохранял свои иммуногенные свойства. Вакцинация производилась посредством внутримышечной инъекции. Результаты клинических исследований были опубликованы в апреле 1955 г. Сразу после этого началась массовая вакцинация, в ходе которой подтвердились выводы исследователей о высокой профилактической эффективности вакцины.

Другие группы ученых преследовали цель создать живые аттенуированные вакцины. Они пытались выделить штаммы полиовируса, которые имели бы возможность репликации в вакцинированном организме, не поражая при этом центральную нервную систему. Д. Ф. Эндерс, Т. Х. Уэллер

и Ф. С. Робинс выявили, что пассажи вируса в культуре ткани приводит к снижению нейровирулентности [23]. Х. Копровский занимался разработкой живой вакцины на основе адаптированных к мышам штаммов [24, 25]. Наиболее подходящие штаммы были разработаны А. Сейбином [26–29]. Живая вакцина вводилась перорально. Капля вакцины помещалась непосредственно в ротовую полость ребенка или на маленький кубик рафинированного сахара. Вначале распространению живой вакцины (ОПВ), содержащей эти штаммы, мешали инактивированная вакцина Д. Солка (ИПВ) и сомнения в отношении безопасности применения живого вируса. Однако крупномасштабные клинические исследования в СССР и ряде других стран Восточной Европы позволили убедиться в безопасном профиле, высокой эффективности и легкости введения ОПВ. Кроме того, на производство вакцины не требовалось крупных денежных средств [30, 31]. Подробное сравнение свойств ОПВ и ИПВ будет проведено далее. Здесь же стоит упомянуть, что свойства ОПВ, в конечном счете, стали основанием для того, чтобы в последующие 50 лет вакцина считалась № 1 во всем мире. Несмотря на доступность ИПВ, популярность ОПВ росла, в частности, из-за инцидента в фармацевтической компании Cutter Laboratories [32–35]. Спустя две недели с момента лицензирования ИПВ было обнаружено, что некоторые партии вакцины, произведенной Cutter Laboratories, содержали живой вирус, избежавший инактивации. Результатом этого недосмотра стали несколько случаев паралитической формы заболевания и даже летальных исходов. Этот инцидент заставил изменить нормы, регулирующие производство и использование вакцин. Из-за него также было принято решение о создании системы выплаты компенсаций пострадавшим от побочных эффектов препаратов для вакцинации. Но самое главное — эта трагедия устранила все барьеры перед ОПВ, не только ставшей инструментом борьбы с заболеванием, но и давшей надежду на полную ликвидацию вируса.

Сравнительная характеристика ОПВ и ИПВ

ИПВ была лицензирована 12 апреля 1955 г., ровно через десять лет после смерти самого известного больного полиомиелитом — американского президента Ф. Рузвельта. В США и европейских странах использование данной вакцины привело к заметному снижению заболеваемости острым паралитическим полиомиелитом. Однако введение ИПВ не приводит к формированию стерильного иммунитета. Иными словами, несмотря на полную защиту от паралитической формы заболевания, вакцинированные лица могут быть инфицированы полиовирусом и заразить им других. Таким образом, ИПВ нельзя считать эффективной с точки зрения эпидемиологии: вакцина не способна надлежащим образом остановить распространение вируса и нарушить пути его передачи. В отличие

от ИПВ, ОПВ обеспечивает защиту тканей желудочно-кишечного тракта от инфекции и препятствует тем самым вирусной репликации и выделению полиовируса с калом. ОПВ обладает еще одним положительным свойством: после проведения вакцинации формируется коллективный иммунитет. Вирус, введенный привитому ребенку, передается контактным способом братьям, сестрам, друзьям и т.д., что приводит к их иммунизации. Это является, пожалуй, самым большим преимуществом живой вакцины над инактивированной наряду с более низкой стоимостью производства и простотой применения. В результате после ее лицензирования в начале 1960-х годов все страны в календарях вакцинопрофилактики быстро заменили ИПВ на ОПВ (за исключением трех скандинавских стран, добившихся полной ликвидации вируса и не видевших смысла в проведении иммунизации населения). Как уже было сказано, производство ОПВ обходится дешевле, а ее применение не требует особых усилий. ИПВ вводится в организм путем внутримышечной инъекции, для выполнения которой требуется квалифицированный медицинский персонал. ОПВ же закапывается в рот ребенка, что безболезненно и не требует специализированных медработников. Это является существенным преимуществом, особенно в бедных странах. Переходу от ИПВ к ОПВ также способствовал тот факт, что А. Сейбин предоставлял бесплатную лицензию на применение разработанных им ослабленных штаммов вируса любой фирме, которая принимала бы во внимание его советы по производственному процессу. В 1972 г. он передал штаммы полиовируса Всемирной организации здравоохранения и предоставил ей контроль над их применением.

Несмотря на ряд очевидных преимуществ ОПВ, ее глобальное применение не обошлось без неприятных последствий. Первую проблему обнаружили быстро, вскоре после появления сообщений о редких случаях острого паралитического полиомиелита у детей, вакцинированных ОПВ [36–38]. Исследователи долгое время подозревали о наличии взаимосвязи между случаями паралитического полиомиелита и ОПВ, но не могли доказать ее существование. Лишь с введением в практику молекулярно-генетического исследования и секвенирования [39] удалось найти неопровержимое доказательство того, что вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) вызывается мутировавшим вакцинным вирусом, который заново приобретает нейровирулентные свойства (т.е. происходит реверсия вирулентности). Заболеваемость ВАПП варьируется в разных странах. Согласно результатам одного из наиболее репрезентативных исследований, проведенных в США, при первичной вакцинации острый паралитический полиомиелит развивался у одного из 600 тыс. иммунизированных лиц [40]. Таким образом, в США регистрировалось 5–10 случаев заболевания ВАПП в год, что вначале не привлекало

особого внимания, поскольку смертность от полиомиелита, вызванного диким штаммом вируса, была значительно выше. Однако спустя некоторое время ВАПП стал ведущей формой полиомиелита в стране, что поставило в 1990-х гг. перед работниками здравоохранения вопрос об этических аспектах дальнейшего использования ОПВ. Тогда же стало доступным новое поколение ИПВ, и некоторые страны начали использовать схему вакцинации, при которой сначала вводилась ИПВ, а затем ОПВ. Впоследствии системы здравоохранения некоторых стран полностью отказались от применения ОПВ в пользу инактивированной вакцины.

Позднее было сделано еще одно неприятное открытие: мутировавший вакцинный полиовирус может не только приводить к развитию параличей у вакцинированных детей и лиц из их непосредственного окружения, но и распространяться в популяции, вызывая вспышки острого паралитического полиомиелита. Открытие циркулирующих вакцинно-родственных полиовирусов (цВРПВ) было сделано на острове Гаити в 2000 г. [41]. О более ранних вспышках заболевания, вызванных цВРПВ, стало известно ретроспективно путем сравнения нуклеотидных последовательностей изолятов вируса [42]. С 2000 г. были выявлены десятки вспышек острого паралитического полиомиелита, вызванного цВРПВ всех трех серотипов [43, 44]. Однако чаще всего возникновение таких вспышек было обусловлено цВРПВ типа 2. В 2006 г. в Нигерии была зарегистрирована крупнейшая вспышка полиомиелита, вызванная несколькими штаммами цВРПВ из разных источников [45]. Причиной ее возникновения стала приостановка вакцинации на несколько месяцев. Из-за этого появилось много неиммунизированных детей, что сыграло ведущую роль в возникновении и распространении цВРПВ. Похожие события происходили в 1960-х гг. в Советском Союзе, только в гораздо меньших масштабах [46].

Сомнения касательно дальнейшего использования ОПВ еще больше возросли с обнаружением иных типов вакцинно-ассоциированного вируса полиомиелита, выделенных от лиц, хронически инфицированных полиовирусом [37, 47–49]. Пациенты с некоторыми типами первичных иммунодефицитов, характеризующихся нарушением продукции антител (агаммаглобулинемией), после проведения иммунизации могут стать хроническими носителями вакцинного штамма полиовируса и постоянно выделять вирус в окружающую среду в течение длительного времени (часто в течение многих лет). Длительное выделение полиовируса наблюдалось также и у здоровых лиц [50]. Данные вакцинно-родственные полиовирусы, ассоциированные с иммунодефицитом (иВРПВ), способны восстанавливать утраченную вирулентность: в некоторых случаях у носителей иВРПВ было отмечено развитие острого паралитического полиомиелита [51]. Очевидно, что проблема не исчерпывается угрозой паралича

для носителей. иВРПВ способны контаминировать окружающую среду вирулентными штаммами и заново вызывать циркуляцию вируса в регионах, где она уже была остановлена [52]. Наконец, из проб окружающей среды (сточных вод, водоемов и т. п.) был выделен еще один тип вакцинно-ассоциированных полиовирусов – неопределенный ВРПВ (нВРПВ) [53–56]. Происхождение данного типа вируса неизвестно. Однако поскольку человек является его единственным природным резервуаром, существует предположение, что нВРПВ либо выделяется неизвестными лицами с иммунодефицитом, либо является результатом скрытой циркуляции цВРПВ, которая протекает незамеченной из-за отсутствия паралитической формы заболевания. Открытие трех типов ВРПВ окончательно разрушило устоявшиеся убеждения в том, что вирусы Сейбина неспособны к полной реверсии вирулентности, и заставило ученых осознать серьезную опасность, представляемую данным феноменом. В настоящее время общепризнанным является тот факт, что вирулентность ВРПВ может быть сопоставимой с вирулентностью диких штаммов вируса. Неизбежность их появления в зонах, где для вакцинации используют ОПВ, стала серьезным основанием для перехода от ОПВ к ИПВ в странах, избавившихся от циркуляции диких штаммов полиовируса.

Переход к ИПВ стал возможен благодаря разработке Национальным институтом общественного здравоохранения и окружающей среды Нидерландов (Dutch National Institute for Public Health and the Environment, RIVM) ИПВ с повышенной специфической активностью — пИПВ [57]. В отличие от классической вакцины Д. Солка, получаемой путем инактивации формальдегидом вируса, содержащегося в инфицированных клеточных культурах, пИПВ производилась по более совершенной технологии. Во-первых, для культивирования клеток вместо обычной монослойной культуры использовались биореакторы, в которых клетки выращивались в подвешенном состоянии на специальных микрогранулах. Данный метод обеспечивал гораздо более высокую плотность клеток и, соответственно, большее количество вирусных частиц. Во-вторых, очистка вируса происходила с использованием сочетания гель-фильтрационной и ионообменной хроматографии, что позволило в значительной степени очистить культуру от большинства клеточных элементов. В результате каждая доза ИПВ содержала большее количество антигена, что обуславливало ее более высокую активность. Данная технология, разработанная RIVM, была в скором времени перенята рядом крупных производителей вакцин. Она до сих пор используется для производства ИПВ во всем мире. Этот технологический прорыв, явившийся результатом успешного взаимодействия государственного и частного секторов системы здравоохранения, был подробно описан в обзоре [58].

Процесс постепенной замены ОПВ на пИПВ продолжается до сих пор. С улучшением экономической ситуации в той или иной стране начинают использовать и более дорогостоящие способы профилактики (в частности, ИПВ вместо ОПВ). Замена ОПВ на ИПВ способствовало внедрению комбинированных вакцин, в которых помимо ИПВ присутствуют и другие антигены. Так, ИПВ стала вводиться в комбинации с вакцинами против дифтерии, столбняка, гепатита В, гемофильной инфекции типа b и бесклеточной коклюшной вакциной. Это позволило не перегружать календари профилактических прививок дополнительными инъекциями. Дальнейшее изложение эволюции вакцин против полиомиелита невозможно без описания одного из самых важных проектов в области общественного здравоохранения за последние 25 лет – глобальной кампании по ликвидации полиомиелита.

Ликвидация полиомиелита

Внедрение в 1955 г. ИПВ и переход (в начале 1960-х гг.) большинства стран к использованию ОПВ привели к значительному снижению заболеваемости полиомиелитом, в результате чего к началу следующего десятилетия полиомиелит перестал представлять собой серьезную проблему для развитых стран. Однако в бедных странах он по-прежнему активно распространялся, в основном из-за недостаточного охвата населения вакцинацией. Автором идеи ликвидации полиомиелита был А. Сейбин. Эта идея была основана на отсутствии резервуара полиовируса в животном мире [59, 60]. Стратегия А. Сейбина предусматривала использование ОПВ в ходе массовых кампаний, проводимых в течение короткого промежутка времени, часто в течение одного дня, когда одновременно проводилась вакцинация всех детей в целевой возрастной группе (обычно от 0 до 4–5 лет) вне зависимости от того, были ли они привиты ранее. Эти кампании, которые позднее были названы национальными днями иммунизации (НДИ), были направлены на прекращение циркуляции дикого полиовируса.

Первая кампания по ликвидации полиомиелита, целью которой являлась полная элиминация данного заболевания в Северной и Южной Америке, была инициирована в 1985 г. Панамериканской организацией здравоохранения [61, 62]. Инициатива получила основательное финансирование со стороны международной благотворительной организации Rotary International (которая всегда являлась одним из ключевых участников всемирной кампании по ликвидации полиомиелита), Агентства США по международному развитию (USAID), ЮНИСЕФ, Межамериканского банка развития, а также других спонсоров. Эффективность глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита, помимо НДИ, зиждилась на крупномасштабном эпидемиологическом

наблюдении за случаями острого вялого паралича (ОВП) [63]. ОВП является основным клиническим проявлением полиомиелита, однако он также может возникать при других инфекционных и неинфекционных патологиях. Частота возникновения ОВП почти одинакова во всех странах (1–2 случая на 100 тыс. населения в год), что позволяет оценивать качество местных систем надзора. Показатель заболеваемости ниже указанного уровня говорит о необходимости улучшения системы регистрации заболеваемости. Каждый пациент с ОВП подвергается тщательному наблюдению и вирусологическому обследованию на предмет подтверждения или исключения диагноза полиомиелита. Далее осуществляется дифференциальная диагностика между дикими и вакцинными штаммами полиовируса и его серотипами, для чего используются иммунологические тесты и метод секвенирования, что также дает возможность определения филогенетического родства изолятов. Такого рода подход к изучению эпидемиологии с помощью молекулярного тестирования помогает отслеживать передачу вируса и идентифицировать источник каждого случая ОВП [64].

Проведенная на двух американских континентах кампания имела успех: в 1991 г. – всего через 6 лет после запуска данной программы – полиомиелит был полностью ликвидирован. Эти результаты послужили причиной решения Всемирной ассамблеи здравоохранения (руководящего органа ВОЗ) о запуске Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита, которую планировалось завершить к 2000 г. Стратегия программы была аналогична той, которую использовали в Америке [65]. Весь мир был поделен на шесть регионов, которые координировали проведение кампаний по иммунизации, отслеживали результаты и сообщали о них в штаб-квартиру ВОЗ. С прекращением циркуляции диких штаммов полиовируса в регионе проводится тщательное наблюдение за эпидемиологической обстановкой, а спустя определенное время регион проходит сертификацию и считается свободным от полиомиелита. После того как все регионы пройдут сертификацию, вирус полиомиелита будет считаться ликвидированным (при условии отсутствия случаев развития острого паралитического полиомиелита и выделения штаммов дикого полиовируса от пациентов или из окружающей среды во всем мире в течение двух лет). За 12 лет, которые ВОЗ отвела на глобальную ликвидацию полиовируса, отмечалось выраженное снижение заболеваемости полиомиелитом. С 1988 по 2000 г. число стран, эндемичных по данному заболеванию, снизилось с 125 до 20. В 1999 г. была полностью остановлена циркуляция дикого полиовируса типа 2. Считается, что в 2012 г. был ликвидирован полиовирус типа 3. Кроме того, значительно снизилось число отдельных генетических линий вируса. Все это говорит о том, что программа ликвидации двигалась в правильном направлении, однако в конце XX века она

замедлила темп ввиду ряда причин, которые будут разобраны ниже. В итоге, спустя 25 лет с начала программы три государства (Пакистан, Афганистан и Нигерия) все еще не могут остановить циркуляцию вируса. Усилия по ликвидации вируса в одном регионе сводятся на нет появлением вспышек в других регионах. В мае 2014 г. ВОЗ сочла распространение полиовируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение.

Согласно принятой в 2013 г. новой стратегии ликвидации полиовируса, к 2015 г. ожидалось полное прерывание циркуляции диких штаммов, а в 2018 г. – окончательная сертификация [66]. Такие оптимистические прогнозы основаны на успехе последней кампании. Однако следует всегда сохранять бдительность, так как многие подобные предсказания уже оказывались ошибочными.

Причинами несостоявшейся ликвидации полиомиелита в первоначально прогнозируемые сроки стали ранее неизвестные аспекты биологии данного вируса, а также ряд социальных, экономических и религиозных факторов. Кроме того, во многих регионах мира выполнение программы тормозится из-за небезопасной обстановки. Вакцинация детей, в особенности проводимая в рамках НДИ, в значительной степени затруднена или становится практически невозможной в районах, где ведутся активные военные действия. Кроме того, в некоторых странах существует предубеждение против вакцинации и оказывается активное сопротивление мероприятиям по ее проведению, сломить которое стоит колоссальных усилий со стороны системы здравоохранения. На этом проблемы не заканчиваются. Длительность кампании подрывает уверенность местных работников общественного здравоохранения в успех. Все эти проблемы выходят за пределы компетенции медицины и науки, и их чрезвычайно трудно преодолеть. В этом обзоре рассматриваются только новые научные положения, которые стали результатом событий последних 15-ти лет и имеют прямое отношение к будущей программе по ликвидации полиомиелита, в том числе к созданию новых вакцин.

Одним из важных факторов, замедлявших прогресс ликвидации полиомиелита, была неожиданно низкая эффективность ОПВ в некоторых регионах. Например, в некоторых штатах Северной Индии показатель сероконверсии после введения дозы вакцины составлял менее 10%. Это требовало дополнительной вакцинации для достижения уровня иммунизации населения в 85–90%, необходимого для остановки распространения вируса [67–70]. При таком низком уровне иммуногенности для иммунизации большинства детей было необходимо ввести каждому более 15 доз вакцин, на что требовалось около 2-х лет. В некоторых штатах Индии с наиболее устойчивой циркуляцией дикого

полиовируса каждый ребенок в возрасте до пяти лет вакцинировался 10 раз в год, в результате чего общее количество введенных доз вакцин достигало 50 (!). Также по причине чрезвычайно высокого уровня рождаемости, многие дети оставались неиммунизированными, несмотря на огромные усилия по вакцинации. Единственным решением данной проблемы представлялось лишь повышение иммуногенности ОПВ. Одной из причин низкой эффективности был феномен интерференции между тремя серотипами вирусов вакцины, наблюдавшийся после введения трехвалентной ОПВ. Чтобы в максимальной степени нивелировать это явление, после вакцинации трехвалентной ОПВ дополнительно вводились моновалентные вакцины против серотипов 1 и 3 [71, 72]. Обоснованием этому служил тот факт, что полиовирус типа 2 является наиболее устойчивым из трех штаммов А. Сейбина и конкурирует с двумя другими. Кроме того, дикий полиовирус типа 2 был ликвидирован в 1999 г., и поэтому приоритет отдавался остановке передачи типов 1 и 3, а не поддержанию высокого иммунитета против полиовируса типа 2. Использование моновалентных вакцин ОПВ1 и ОПВ3, а затем двухвалентной вакцины ОПВ1 + 3 принесло плоды, и в 2012 г. в Индии циркуляция дикого полиовируса была успешно остановлена [73–70].

Другим неожиданным открытием в области биологии полиовирусов стало обнаружение в 2000 г. упоминавшихся ранее циркулирующих вакцинородственных полиовирусов (ВРПВ). Считается, что ВРПВ имеют такую же вирулентность, что и дикие вирусы, и с точки зрения эпидемиологической ситуации в мире должны считаться идентичными диким штаммам [75, 76, 52]. Поэтому программа ликвидации полиовирусов должна быть ориентирована не только на дикие штаммы, но и на ВРПВ. Глобальная ликвидация требует выполнения еще одного парадоксального условия. Поскольку единственным способом избежать появления ВРПВ является отказ от ОПВ, ликвидация будет возможна лишь тогда, когда прекратится использование вакцины, с помощью которой была осуществлена ликвидация. Изначально план борьбы с этой проблемой заключался в одномоментном прекращении использования ОПВ после глобальной сертификации [77]. Однако безопасность данного подхода проверить невозможно, и сама стратегия несет в себе множество опасностей. Серьезные сомнения в благоразумности данного подхода только усилились после открытия так называемых орфанных полиовирусов, выделенных в регионах, которые, как считалось, были свободными от циркуляции вируса полиомиелита в течение нескольких лет. Как показал метод «молекулярных часов», данные вирусы имели генетическую связь со старыми местными штаммами [78]. Причиной тому могло служить либо недостаточно тщательное наблюдение, либо наличие скрытой циркуляции полиовируса, неимеющего явных клинических проявлений,

либо сочетание обоих факторов. Однако какой бы ни была причина, игнорировать орфанные полиовирусы при разработке стратегии отмены ОПВ нельзя, поскольку полностью удостовериться в том, что полиомиелит больше не присутствует в том или ином регионе очень сложно. Таким образом, на сегодняшний день необходимым условием для отказа от ОПВ в рамках стратегии ликвидации является доступность и повсеместное внедрение ИПВ [66]. Так как штаммы дикого полиовируса 2 типа были ликвидированы в 1999 г., единственным источником паралитического полиомиелита 2 типа считается ВРПВ. Соответственно, замена трехвалентной ОПВ на двухвалентную ОПВ 1 + 3 в календарях профилактических прививок может устранить проблему орфанных вирусов. Это же послужит и моделью окончательной отмены всех прививок ОПВ. Однако переход от трехвалентной ОПВ к двухвалентной ОПВ должен происходить только в условиях поддержания высокого коллективного иммунитета путем переключения на ИПВ, поскольку существует подозрение, что повышение заболеваемости полиомиелитом, вызванным цВРПВ типа 2, было опосредовано широким использованием двухвалентной ОПВ для остановки передачи вируса в эндемичных странах и снижением коллективного иммунитета к данному серотипу [79, 80].

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно того, каким образом должна осуществляться замена ОПВ на ИПВ: (1) на временной основе, а именно – до тех пор, пока не будет уверенности, что циркуляция всех диких вирусов и ВРПВ прекращена и все источники полиовирусов (включая ОПВ) надежно изолированы или уничтожены; или же (2) использование ИПВ должно быть непрерывным [81–83]. Аргументы в пользу первого решения сводятся к экономии ресурсов здравоохранения, что являлось основным доводом в пользу запуска кампании по ликвидации. С другой стороны, полное отсутствие защиты населения от вируса полиомиелита создаст беспрецедентную эпидемиологическую ситуацию, при которой все население, родившееся после прекращения использования ОПВ, будет восприимчиво к болезни. В таком случае человечество будет находиться под угрозой новой пандемии непредсказуемого размера при случайном или преднамеренном высвобождении полиовируса. Такое развитие событий может стать опасным еще и потому, что у неиммунизированных взрослых людей полиомиелит имеет более тяжелое течение, чем у младенцев и детей. Через какое-то количество времени все население станет восприимчиво к этой высоко контагиозной смертельной, калечащей болезни, и полиовирус может стать идеальным биологическим оружием в руках террористов. Локализация распространения полиовируса и даже полное уничтожение всех его запасов может снизить вероятность такого сценария, но не исключить ее полностью. Во-первых, удостовериться в полной локализации распространения

и уничтожения очень трудно, если вообще возможно. Во-вторых, что более важно, современные технологии позволяют синтезировать живые полиовирусы из химических веществ в течение короткого времени и без больших затрат [84]. Поэтому многие специалисты в данной области все с большей степенью уверенности полагают, что иммунизация против полиомиелита должна проводиться непрерывно.

Возможно, в контексте нынешней борьбы с полиомиелитом будет целесообразно провести некоторые параллели с ликвидацией оспы. Оспа представляет бóльшую угрозу для жизни, являясь более заразной болезнью, однако на пути к ее ликвидации было меньше преград. Основным отличием является то, что выявить оспу у пациента гораздо проще. Диагностика сводится к короткому осмотру и не требует проведения сложных лабораторных исследований, например секвенирования, как это требуется в случае с полиовирусом. Второе отличие заключается в том, что оспа развивается почти у всех зараженных вирусом лиц: у большинства восприимчивых людей, инфицированных вирусом натуральной оспы, появлялась характерная симптоматика. В случае с полиовирусом какие-либо симптомы появляются только у одного из нескольких сотен инфицированных детей, что не позволяет быстро выявить вспышки данного заболевания. Наглядным примером является случай первой вспышки цВРПВ на Гаити и в Доминиканской республике, которая оставалась незамеченной в течение полутора лет [41]. Данные различия наряду с частыми и нередко тяжелыми побочными эффектами вакцин против оспы стали весомым доводом в пользу прекращения вакцинации. Однако, спустя десятилетия, угроза биотерроризма обусловила разработку нового поколения вакцин с улучшенным профилем безопасности, запасы которых в настоящее время готовы к использованию в чрезвычайной ситуации. Теоретически, подобный подход может быть применен и в случае с полиомиелитом, однако сложности своевременной диагностики практически сводят на нет эффективность такой экстренной профилактики. В отсутствие достаточного уровня коллективного иммунитета в мире, это, скорее всего, приведет к новой пандемии полиомиелита.

Вышеуказанные особенности заставляют задаться вопросами: что является конечной целью любой кампании по ликвидации, и каково же точное определение этого термина? Поэтапная борьба с любым инфекционным заболеванием может включать в себя три фазы [85, 86]. Первая – это контроль, то есть применение превентивных мер (например, вакцинация), которые приводят к уменьшению бремени болезни до социально приемлемого уровня, поддерживающегося непрерывной профилактикой. Следующая фаза – это элиминация, которая по сути аналогична первой. Однако она подразумевает достижение

нулевой заболеваемости, что осуществляется с помощью непрерывной вакцинации для поддержания высокого коллективного иммунитета и предотвращения распространения патогена. И, наконец, последняя фаза – ликвидация (эрадикация). Она также предполагает полное отсутствие заболеваемости, но не требует профилактических мер (в т. ч. вакцинации). Принимая во внимание факты, описанные выше, можно сделать заключение, что полное прекращение вакцинации в ближайшем будущем неосуществимо. Следовательно, в строгом смысле этого слова данная кампания является элиминацией, и сохранение в названии термина «ликвидация» обусловлена историческими причинами.

Новое поколение полиовакцин

Как было сказано ранее, дальнейшее использование ОПВ стало недопустимым из соображений безопасности и этики. Тем не менее, на пути ее замены на ИПВ стоит ряд серьезных препятствий, наиболее важные из которых – высокая стоимость вакцины и необходимость привлечения квалифицированного медицинского персонала для проведения внутримышечных инъекций. Еще одна проблема заключается в низкой способности ИПВ оказывать влияние на местный иммунитет слизистых оболочек, что препятствует разрыву цепи передачи вируса [87]. Наконец, использующаяся на сегодняшний день ИПВ изготовлена из высоко вирулентных штаммов, поэтому ее производство создает высокий риск с точки зрения биологической безопасности. Попытки обойти вышеуказанные проблемы предпринимаются при разработке нового поколения вакцин, которые будут использоваться после элиминации. Новые препараты должны соответствовать следующим принципам: низкая стоимость, повышенная способность вызывать иммунный ответ со стороны слизистых оболочек и соответствие требованиям биобезопасности [88]. Для создания новых живых вакцин необходимо использовать вирусы с повышенной генетической стабильностью, чтобы исключить вероятность реверсии вирулентности. Ниже описываются текущие наработки в области исследования новых ОПВ и ИПВ.

После открытия в 1980-е и 1990-е гг. молекулярных механизмов аттенуации и реверсии вирулентности полиовирусов были сделаны несколько попыток создания ослабленных штаммов, обладающих повышенной генетической стабильностью. Большинство из этих попыток имели целью ограничить возникновение и накопление точечных мутаций, приводящих к реверсии вирулентности. Большинство штаммов ВРПВ являются рекомбинантами штаммов Сейбина и других неполиомиелитных энтеровирусов, и существует мнение, что рекомбинации могут также играть роль в реверсии вирулентности. Оценка генетической стабильности проводится *in vitro* (на культурах клеток) и *in vivo* (на животных), но в конечном итоге о безопасности

вакцины судить можно только по результатам ее применения у людей. Ряду исследователей удалось добиться повышения стабильности в экспериментах *in vitro*, однако найти этому факту доказательство в ходе клинических исследований будет непросто. Учитывая относительно низкую частоту осложнений вакцинации (приблизительно 1 на 600 тыс. первых доз), достижение статистической мощности, необходимой для получения окончательных выводов о превосходстве нового штамма, потребует проведения клинического исследования колоссального масштаба. Еще одной проблемой, усложняющей разработку более стабильного ослабленного штамма, является отсутствие надежных биомаркеров безопасности полиовируса *in vitro* и на модели животных. По этой причине в данном направлении большого количества исследований не проводилось, пока не была создана группа финансируемых Фондом Билла и Мелинды Гейтс лабораторий, перед которыми была поставлена задача разработать штамм ОПВ 2 типа, характеризующийся большей генетической стабильностью. На сегодняшний день данное исследование еще не завершено, поэтому мы можем только описать общие принципы, используемые в этой работе.

Одними из детерминант вирулентности и аттенуации являются мутации в структуре типа шпильки (обозначаемой как F-домен шпильки VI) 5'-нетранслируемой области. Этот домен является частью участка внутренней посадки рибосомы (IRES), и он, как полагают, участвует во взаимодействиях факторов инициации трансляции с рибосомами и молекулой вирусной РНК [89, 90]. В литературе есть данные о том, что некоторые из этих факторов являются тканеспецифичными, и поэтому мутации данной области могут изменить тропизм к тканям и ограничить размножение вируса в нейронах. Было обнаружено, что рекомбинанты, в которых данная область генетического материала полиовируса была заменена гомологичным элементом человеческого риновируса, имели очень слабо выраженные вирулентные свойства [91, 92]. В настоящее время особенности данных химерных рино- и полиовирусов изучаются с целью их использования в качестве онколитических агентов, воздействующих на глиомы [93]. Теоретически, такие химерные вирусы можно использовать как основу для вакцин с повышенной стабильностью.

Суть другого подхода, основывающегося на использовании той же самой детерминанты аттенуации, заключается в следующем: стабилизация шпильки приводит к повышению вирулентности, в то время как дестабилизация ведет к аттенуации. Например, аттенуация полиовируса 3 типа была достигнута путем замены стабильной пары G:C на нестабильную G:U, что привело к дестабилизации всей шпильки. При реверсии вирулентности данная пара G:U заменяется изначальной парой G:C. Пара A:U занимает промежуточное положение

между G:C и G:U по стабильности, поэтому при перестройке шпильки РНК путем замены пар G:C и G:U на пары A:U общая стабильность структуры и вирулентность данного вируса остаются практически неизменной. Однако генетическая стабильность при этом будет выше, поскольку для преобразования пары A:U в более стабильную пару G:C требуются две мутации, а промежуточные в этом процессе пары (G:U и A:C) имеют более низкую структурную стабильность и, следовательно, отрицательно сказываются на репликативной способности вируса. У ряда генно-инженерных конструкций, созданных на основе этого принципа, наблюдалась повышенная генетическая стабильность. В настоящее время их предполагается использовать для создания вакцин на основе вирусов с повышенной генетической стабильностью [94–96].

Другим способом ослабления функции IRES является делеция нуклеотидов или вставка дополнительных нуклеотидов, что приводит к нарушению конформации всей структуры. Однако такие манипуляции не повышают стабильность, так как вирус может легко восстановить репликативную способность путем вырезания вставленных фрагментов или заполнения удаленных фрагментов участками иной РНК такого же размера из других источников. W. Wimmer и его коллеги предложили способ преодолеть проблему нестабильности, основанный на особенностях цис-элемента репликации (*cis-acting replicative element, cre*) в вирусной РНК. Обычно этот элемент расположен в центре молекулы РНК и крайне важен для инициации репликации РНК. Перемещение элемента *cre* из его нормального положения в область IRES 5'-нетранслируемой области привело к существенной аттенуации [97]. Поскольку элемент *cre* играет важную роль в репликации РНК, вирус не может его вырезать. В итоге полученные таким образом ослабленные генно-инженерные конструкции являются генетически стабильными.

Вирусные РНК-репликазы известны своим свойством допускать множество ошибок в ходе репликации, что приводит к возникновению большого количества мутаций. Эта особенность является одной из причин генетической нестабильности вирусных РНК-геномов. Высокая частота мутаций, с одной стороны, создает очевидные проблемы, но, с другой стороны, дает вирусам ряд преимуществ, позволяющих им быстро адаптироваться к росту в условиях новой и/или меняющейся окружающей среды. Таким образом, точность вирусных репликаз подстроена под нужды вирусов. Она не является ни высокой, ни низкой. Это было доказано при открытии мутаций в гене, кодирующем полимеразу, которые приводят к увеличению точности репликаз [98] и снижению способности инфицировать животных [99, 100]. Этот феномен можно использовать для создания высокоточных мутантных полимераз с целью уменьшения частоты реверсии

вирулентности и обеспечения дополнительного механизма аттенуации.

Всем организмам, включая полиовирусы, присуще предпочтение кодонов, то есть более высокая частота использования лишь одного из синонимичных кодонов в кодирующих областях генома. Этот феномен нашел широкое применение в сфере биотехнологии, когда чужеродный белок экспрессируется в гетерологичной системе. Чтобы максимально увеличить выработку белка, ген, кодирующий целевой белок, подвергается перекодировке, при которой кодоны меняются на те, что наиболее часто используются в системе экспрессии. Этот процесс называется оптимизацией кодонов. В ходе экспериментов с полиовирусом было обнаружено, что обратный процесс – деоптимизация кодонов (т.е. модификация вирусных геномов таким образом, чтобы в генетическом материале оказались редкие для полиовирусного генома кодоны) – снижает репликативную способность вируса и выход обладающих инфекционными свойствами вирионов [101]. В результате «ослабленному» таким способом вирусу оказывается нелегко прибегнуть к реверсии вирулентности и восстановлению репликативной способности, потому что изменение явилось результатом множества мутаций в разных частях генома.

Не исключено, что механизм, с помощью которого деоптимизация кодонов снижает репликативную способность, является более сложным, чем просто использование редких кодонов. Помимо феномена предпочтения кодонов, у большинства организмов также обнаруживается предпочтение к использованию определенных пар кодонов [102]. Это означает, что существует предпочтение при отборе кодона для кодирования соседних аминокислот: некоторые пары кодонов используются чаще, чем другие. Если этот порядок изменить путем замены различных кодонов синонимичными им кодонами в последовательности, результат будет аналогичным результату при деоптимизации кодонов, даже несмотря на то, что общее количество используемых кодонов останется неизменным [103]. Причина, объясняющая феномен предпочтения пар кодонов, еще не установлена. Еще больше усложняет ситуацию тот факт, что в геноме вируса полиомиелита частота следования нуклеотида G за нуклеотидом C (наличие динуклеотида CpG) и частота следования нуклеотида A за нуклеотидом U (UpA) ниже, чем можно было бы ожидать в случайной последовательности. При перекодировке РНК полиовируса в последовательность с большим числом динуклеотидов CpG и UpA размер стерильных пятен, образуемых им на культуре клеток, уменьшается пропорционально количеству вносимых изменений [104]. У вирусов, полученных с использованием подобного рода способов «перестановки элементов генома» (genome scrambling), значительно уменьшается выход вирионов с инфекционными свойствами, в то время как

общее количество производимых вирусных частиц меняется в меньшей степени. Биологические механизмы, лежащие в основе этих явлений, пока остаются неизученными. Кроме того, неясно, являются ли все эти феномены следствием одной или нескольких несвязанных друг с другом причин. Тем не менее, «перестановка элементов генома» может иметь важные точки приложения в разработке ослабленных и инактивированных вакцин [105].

Пока мы уделили внимание только новым рациональным способам аттенуации вируса с сохранением генетической стабильности и с ограничением реверсии вирулентности путем предотвращения точечных мутаций. Иным подходом к разработке более генетически устойчивого полиовируса является попытка ограничить его способность рекомбинации с другими вирусами. Полиовирусу и энтеровирусам в целом свойственна рекомбинация, частота которой крайне высока [106–109]. Это свойство является очень ценным, потому что позволяет им быстро развиваться и нивелировать эффект точечных мутаций путем замены поврежденных частей их генома функционирующими элементами генетического материала, полученного от других вирусов. Вероятно, рекомбинация помогает вакцинным вирусам заменять поврежденные при аттенуации части генома и, как следствие, в ограниченной степени восстанавливать репликативную способность. Таким образом, снижение частоты рекомбинации следует рассматривать как подходящее свойство для совершенствования вакцинного штамма.

Работа в этом направлении затруднена ограниченностью наших знаний о механизмах рекомбинации. Считается, что гомологичная рекомбинация является важным свойством полиовируса, следовательно, рекодирование определенных частей генома вакцинного полиовируса для сведения к минимуму гомологичности с генетическим материалом других вирусов может снизить частоту рекомбинации. Кроме того, оказаться полезным для ограничения способности вирусов обмениваться частями генома может обнаружение мутаций в кодирующих полимеразу генах, приводящих к снижению базовой частоты рекомбинации [110]. Однако на сегодняшний день целесообразность применения этих подходов остается неизвестной. До сих пор неясным, что именно является фактором, ограничивающим частоту возникновения рекомбинантных вирусов: сам факт рекомбинации или отбор, основанный на репликативной способности. Работа в этом направлении продолжается и обещает пролить свет на этот интересный аспект биологии полиовируса.

Список недостатков современной ИПВ включает в себя ее относительно высокую стоимость, необходимость внутримышечных инъекций и менее выраженное влияние на местный иммунитет слизистых оболочек. После элиминации этот список пополнится проблемами биобезопасности, поскольку

вакцина изготавливается из высоковирулентных штаммов, выращиваемых в больших количествах. Несмотря на все усилия, направленные на полную остановку распространения вируса, небольшая вероятность случайного или преднамеренного высвобождения живого вируса в окружающую среду с катастрофическими последствиями будет присутствовать всегда. Именно это послужило причиной поиска для производства ИПВ ослабленных штаммов с лучшим профилем биологической безопасности. Эта работа ведется в нескольких направлениях. Одним из очевидных решений было бы разработать инактивированную вакцину на основе ослабленных штаммов Сейбина. Сейчас эта вакцина известна как ИПВ, полученная из штамма Сейбина (Sabin IPV, sIPV). Дополнительным преимуществом этого подхода может стать поддержание «резервуара» вируса для возобновления производства ОПВ, если в будущем возникнет такая необходимость. Эта работа началась в начале 1990-х годов [111], и ее результаты показали, что иммуногенность sIPV типа 1 не уступала иммуногенности обычной ИПВ (cIPV), полученной из дикого штамма Mahoney. Однако иммуногенность ИПВ, изготовленной из двух других серотипов вирусов Сейбина, особенно типа 2, была ниже иммуногенности ИПВ из диких штаммов [112–114]. Дальнейшее исследование показало, что количество антигена sIPV типа 1, необходимого для получения иммунного ответа, было значительно ниже количества антигена cIPV из штамма Mahoney. Обратное было верно для вирусов типа 2 [115]. В результате оптимальный состав трёхвалентной sIPV отличался от такового cIPV. sIPV была лицензирована в Японии [116] и прошла третью фазу клинических испытаний в Китае. В Японии препарат производится Kaketsuken и Viken в виде комбинированных вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша (DTP) для подкожного введения. Так как в Китае и Японии полиомиелит отсутствует, ожидаемый результат клинических исследований sIPV оценивается по сероконверсии. Исследования показали, что при использовании определенной технологии производства эффективность sIPV была сравнима с таковой cIPV. Институт трансляционной вакцинологии в Нидерландах (ранее часть RIVM и NVI) при поддержке Всемирной организации здравоохранения разработал производственный процесс sIPV [117] и выдал лицензии на производство вакцины ряду компаний в развивающихся странах. Таким образом, sIPV стала первой вакциной из нового поколения ИПВ. Производство sIPV, как полагают, несет более низкие риски в сфере биобезопасности.

Пока остается ряд важных нерешенных вопросов, касающихся sIPV. Некоторые из них связаны со стандартизацией нового класса ИПВ, с выбором соответствующих методов проверки эффективности и подбором референтных реагентов. Другие аспекты, требующие дальнейшего изучения,

представляют собой измерение угроз биобезопасности, сопряженных с производством вакцины, и выбор методов оценки безопасности, входящих в сам производственный процесс. Логично предположить, что для изготовления инактивированной вакцины безопаснее использовать ослабленный вирус, чем дикие штаммы. Однако этот риск плохо поддается количественной оценке, поскольку при возобновлении циркуляции вирусы Сейбина легко могут восстановить вирулентность (см. раздел о ВРПВ). Кроме того, в соответствии с принятым Глобальным планом действий ВОЗ [118], после прекращения циркуляции диких вирусов и использования ОПВ, штаммы Сейбина должны содержаться в таких же строгих условиях, как и дикие штаммы. Таким образом, предприятия, изготавливающие sIPV, должны быть доведены до уровня безопасности BSL3/полио, что создает препятствия ее разработке и внедрению. Иными словами, sIPV является шагом в правильном направлении, но решить все проблемы эта вакцина не в состоянии, и в будущем, возможно, предстоит разработать более совершенный препарат.

Ряд исследовательских групп также занимается разработкой иных, еще более безопасных штаммов, которые могут быть использованы для производства ИПВ. Основным требованием, предъявляемым к таким штаммам, является полная непатогенность и устойчивость ослабленного фенотипа как *in vitro*, так и *in vivo*, чтобы избежать реверсии вирулентности и возобновления циркуляции, даже при проникновении вируса в окружающую среду. Подходы, используемые для получения таких стабильных ослабленных вирусов, аналогичны тем, которые обсуждались выше, когда речь шла о разработке новой ОПВ2. Они включают в себя замену подверженных реверсии элементов IRES полиовирусов Сейбина гомологичными участками вирусов, не обладающих тропизмом к нервной ткани, таких как риновирусов человека [91–93], стабилизацию ослабляющих доменов в IRES путем модификации F-домена шпилек с помощью пар A:U [95], перемещение элемента *cre* на 5'-нетранслируемую область [97], вызывание высокоточных мутаций в гене, кодирующем полимеразу [99] и перестановку кодирующих элементов генома с целью изменить предпочтение кодонов, предпочтение к использованию пар кодонов [97] или количество динуклеотидов CpG и UpA [103]. Предварительные исследования клинической эффективности каждого из этих подходов *in vitro* показали, что полученный вирус, вероятно, имеет более высокую генетическую стабильность. Однако еще предстоит установить, могут ли они быть использованы для производства антигена полиовируса в количестве достаточном для получения ИПВ. Кроме того, неизвестно будут ли они более стабильны *in vivo* (и, следовательно, более приемлемы с точки зрения биобезопасности), что достоверно проверить крайне затруднительно ввиду отсутствия доклинической

(животной) модели, подходящей для исследования передачи и генетической стабильности полиовируса *in vivo*.

Идеальным решением проблемы биобезопасности можно будет считать производственный процесс, в котором не используется вирус с разными свойствами. Антигены для многих других вакцин могут быть успешно получены в различных системах экспрессии (бакуловирус, дрожжи и т.д.). В случае же с полиомиелитом трудность использования этого подхода для создания вакцины заключается в том, что большинство ее защитных эпитопов (если не все) образуются путем вторичных или даже третичных взаимодействий между отрезками аминокислот из различных полипептидных цепей. Их активность крайне чувствительна к конформационным изменениям, и, следовательно, только нативные вирусные частицы могут вызывать иммунитет. В настоящий момент не существует эффективного алгоритма сборки полиовируса *in vitro*, который мог бы быть использован для получения необходимого для производства вакцины количества полиовирусных частиц. Процесс сборки капсида полиовируса является довольно сложным и окончательно не изучен. Тем не менее, известно, что он включает в себя аутопротеолитическое расщепление одного из белков-предшественников, которое происходит только после того, как РНК инкапсулируется внутри этих частиц и «фиксирует» правильную конформацию всей структуры. Образующиеся в ходе репликации или экспрессии белков полиовируса «пустые» частицы, не содержащие РНК полиовируса, характеризуются неустойчивостью. Эта проблема теоретически может быть решена путем стабилизации с помощью методов белковой инженерии [119]. Если такой метод окажется успешным, он откроет путь к производству пустых капсидов, обладающих иммуногенными свойствами. Эти капсиды можно будет использовать в качестве вакцин, для производства которых не потребуется наличие живого вируса полиомиелита.

Другим научно-исследовательским подходом к созданию новых инактивированных вакцин против полиомиелита является попытка снизить стоимость и/или повысить их иммуногенность (что позволит уменьшить дозу антигена, необходимого для выработки иммунитета). Снижение затрат может быть достигнуто благодаря увеличению выхода вирусных частиц путем введения новых производственных процессов и клеточных субстратов. По опубликованным данным, использование суспензионных культур клеток PerC6 в бессывороточной среде позволяет клеткам расти в условиях значительно большей плотности и обеспечить более высокий выход вируса [120]. Еще одним способом снизить стоимость производства вакцины является использование альтернативных путей введения, что приведет к увеличению иммуногенности и позволит снизить вводимую дозу.

Распространенным способом увеличения иммуногенности и снижения дозы вакцины является добавление адъювантов. На сегодняшний день целый ряд исследовательских групп активно изучает возможность использования различных стандартных и новых адъювантов в комбинации с вакцинами против полиовируса. Среди обычных адъювантов повышает иммуногенность гидроксид алюминия [121, 122]. Сейчас изучаются и новые адъюванты, такие как эмульсии типа «масло в воде» [123] и агонисты толл-подобных рецепторов и других элементов неспецифичной иммунной защиты. Кроме того, есть данные о том, что некоторые адъюванты при внутримышечном введении увеличивают иммунный ответ со стороны слизистой оболочки [124].

Кожа является первой линией обороны против многих патогенов и, следовательно, содержит множество клеток иммунной системы, в том числе дендритных клеток и макрофагов, которые препятствуют вторжению патогенных микроорганизмов. Этот факт лежит в основе предположения о том, что внутрикожное введение антигенов более эффективно по сравнению с внутримышечным. В ходе клинических испытаний внутрикожного введения дробной дозы ИПВ было показано, что это действительно так, однако минимальная доза, необходимая для создания иммунитета, оказалась выше предполагаемой 1/5 внутримышечной дозы [125–128]. Эффективность первичной иммунизации одной внутрикожной дозой ИПВ была доказана наличием вторичного иммунного ответа на бустерную дозу вакцины [129]. Таким образом, внутрикожное введение является приемлемым вариантом вакцинации, которую можно осуществлять при помощи устройств для безыгольного введения. Альтернативным вариантом внутрикожного введения является использование «микроигольных пластырей» [130–133]. Эти небольшие устройства имеют множество растворимых пластиковых микроигл, покрытых антигеном, для внутрикожной доставки ИПВ. Они могут быть безболезненно нанесены на кожу, как пластырь. Применимость на практике и эффективность этого подхода в настоящее время изучаются.

Все эти новые подходы касаются разработки инактивированной моновакцины против полиомиелита, которая может сыграть важную роль в завершающей фазе ликвидации полиомиелита и помочь осуществить переход от ОПВ к ИПВ. Тем не менее, в долгосрочной перспективе ИПВ будет использоваться в комбинации с другими антигенами в виде четырехвалентной (дифтерия-столбняк-бесклеточная коклюшная-ИПВ), пятивалентной (дифтерия-столбняк-бесклеточная коклюшная-ИПВ-ХИБ) или (дифтерия-столбняк-бесклеточная коклюшная-ИПВ-гепатит В), или шести-валентной вакцины, сочетающей все эти антигены. Использование комбинированных вакцин позволяет одновременно обеспечить максимальную

выгоду для системы здравоохранения и снизить стоимость и количество инъекций, необходимых для успешной вакцинации. Такие вакцины уже используются в развитых странах, а остальные страны могут наладить производство доступных версий комбинированных вакцин при помощи описанных выше подходов.

Попытки создать новые способы борьбы с побочными действиями полиовирусных вакцин тесно связаны с разработкой новых препаратов для вакцинации. Как обсуждалось выше, использование ОПВ может приводить к развитию хронической инфекции у пациентов с иммунодефицитом. В настоящее время радикальных методов лечения, позволяющих полностью избавиться от инфекции и остановить выделение вирулентных иВРПВ, не существует. Однако сейчас ведется разработка противовирусных препаратов, которые позволят не только избавить пациентов с иммунодефицитом от вируса, но и будут способны послужить мерой быстрого реагирования и помочь защитить население в чрезвычайной ситуации, в частности при возникновении вспышки после ликвидации или для лечения лиц, случайно контактировавших с полиовирусом [134]. Для этих же целей можно использовать пассивную иммунотерапию, как отдельно, так и в сочетании с препаратом или препаратами против полиомиелита. Ее эффективность была доказана еще до начала вакцинации [22], но она не нашла применения из-за трудности получения иммуноглобулина для внутривенного введения. Производство

моноклональных антител позволило создать человеческие антитела с высокой эффективностью против вируса полиомиелита [135, 136]. Возможность их применения изучается наряду с возможностью применения противовирусных препаратов.

Заключение

История создания вакцин против полиомиелита интересна как история двух высокоэффективных вакцин, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Первая из пары вакцин, ИПВ, ярко продемонстрировала и достижимость профилактики полиомиелита, и опасность множества побочных эффектов вакцинации, что в свою очередь привело к появлению современной нормативно-правовой базы для разработки и использования вакцин. Это также устранило все преграды перед ОПВ, которая в течение многих лет являлась вакциной выбора и способствовала значительному прогрессу в борьбе с полиомиелитом. В дальнейшем этот успех привел к постепенному возврату к ИПВ и необходимости полной замены ОПВ более безопасной инактивированной вакциной. Однако ИПВ будущего, по всей вероятности, будет отличаться от нынешней ИПВ. Таким образом, постоянно меняющаяся эпидемиологическая обстановка и социально-экономические факторы вынуждают нас непрерывно совершенствовать существующие вакцины и внедрять инновационные продукты, отвечающие новым запросам.

Литература/References

1. Baker AB. Bulbar poliomyelitis: its mechanism and treatment. *Am J Med* 1949; 6: 614–619.
2. Underwood M. A treatise on diseases of children with general directions for the management of infants from the birth. Mathews, London. 1789.
3. Badham J. Paralysis in childhood; four remarkable cases of suddenly induced paralysis in the extremities, occurring in children, without any apparent cerebral or cerebro-spinal lesion. *London Medical Gazette*. 1835.
4. Heine J. Beobachtungen über Lähmungszustände der unteren Extremitäten und deren Behandlung. 1840.
5. Cornil V. Paralysie infantile; cancer les seins; autopsie; altérations de la moelle épinière, des nerfs et des muscles; généralisation du cancer. *C R Soc Biol. Paris*. 1863; 5:187.
6. Jacobi M. Pathogeny of infantile paralysis. *Am. J. Obstet.* 1875; 7: 1.
7. Putnam JJ, Taylor EW. Is acute poliomyelitis unusually prevalent this season. *Bost. Med. Surg. J.* 1893; 129: 509–519.
8. Flexner S, Clark PF. A note on the mode of infection in epidemic poliomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1912; 10: 1.
9. Frost WH. Epidemiologic studies of acute anterior poliomyelitis. *Hyg. Lab. Bull.* 1913; 90.
10. Landsteiner K., Popper E. Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. *Zeitschrift für Immunitätsforschung* 1909; 2: 377–390.
11. Flexner S, Lewis PA. The transmission of poliomyelitis to monkeys. *J. Am. Med. Assoc.* 1909; 53:1639.
12. Flexner S, Lewis PA. Experimental poliomyelitis in monkeys; active immunization and passive serum protection. *J. Am. Med. Assoc.* 1910; 54:1780.
13. Burnet FM., Macnamara J. Immunological differences between strains of poliomyelitic virus. *Br. J. Exp. Pathol.* 1931; 12: 57–61.
14. Bodian D, Morgan IM. et al. Differentiation of types of poliomyelitis viruses. III. The grouping of fourteen strains into three basic immunologic types. *Am. J. Hyg.* 1949; 49: 234–245.
15. Kessel JF, Pait CF. Differentiation of three groups of poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1949; 70: 315–316.
16. Pallansch MA, Oberste MS et al. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. *Fields virology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 2013; 1: 490–530.
17. Kramer SD, Aycock WL et al. Convalescent serum therapy in preparalytic poliomyelitis. *N. Engl. J. Med.* 1932; 206: 432.
18. Brodie M. Active immunization in monkeys against poliomyelitis with germicidally inactivated. *J. Am. Med. Assoc.* 1934; 105: 9.
19. Brodie M, Park WH. Active immunization against poliomyelitis. *J. Am. Med. Assoc.* 1935; 105: 9.
20. Leake JP. Poliomyelitis following vaccination against the disease. *J. Am. Med. Assoc.* 1935; 105: 2152
21. Enders JF, Weller TH et al. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissue. *Science*. 1949; 109: 85–87.
22. Hammon WM, Coriell LI et al. Evaluation of Red Cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. *J. Am. Med. Assoc.* 1952; 150: 139.
23. Enders JF, Weller TH et al. Alterations in pathogenicity for monkeys of Brunhilde strain of poliovirus following cultivation in human tissues. *Fed. Proc.* 1952; 11: 467.
24. Koprowski H, Jervis GA et al. Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus. *Am. J. Hyg.* 1952; 55: 108–126.
25. Koprowski H. Vaccination with modified active viruses. Poliomyelitis. In: *Papers and discussion presented at the fourth international poliomyelitis conference*. J. B. Lippincott, Philadelphia, PA. 1958.
26. Sabin AB. Current status of research on vaccination against poliomyelitis. *J. Mich. State. Med. Soc.* 1954a; 53 (9): 985.
27. Sabin AB. On the trail of avirulent viruses for immunization against poliomyelitis. *Bibl. Paediatr.* 1954; 58: 429–436.
28. Sabin AB. Behavior of chimpanzee avirulent poliomyelitis viruses in experimentally infected human volunteers. *Am. J. Med. Sci.* 1955; 230 (1): 1–8.
29. Sabin AB. Characteristics and genetic potentialities of experimentally produced and naturally occurring variants of poliomyelitis virus. *Ann. NY Acad. Sci.* 1955; 61 (4): 924–938.
30. Chumakov MP. The effect of mass peroral immunization by live vaccines from Sabin strains on the epidemiological process of poliomyelitis. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 1960; 4: 287–288.
31. Sabin AB. Poliomyelitis incidence in the Soviet Union in 1960. *JAMA.* 1961; 176: 231–232.

32. Nathanson N, Langmuir AD. The cutter incident. Poliomyelitis following formaldehydeinactivated poliovirus vaccination in the United States in the spring of 1955. I. Background. *Am. J. Hyg.* 1963; 78: 16–28.
33. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident. Poliomyelitis following formaldehydeinactivated poliovirus vaccination in the United States in the spring of 1955. II. Relationship of poliomyelitis to Cutter vaccine. *Am. J. Hyg.* 1963; 78: 29–60.
34. Nathanson N, Langmuir AD. The Cutter incident. Poliomyelitis following formaldehyde inactivated poliovirus vaccination in the United States in the spring of 1955. III. Comparison of the clinical character of vaccinated and contact cases occurring after use of high rate lots of Cutter vaccine. *Am. J. Hyg.* 1963; 78: 61–81.
35. Offit PA. *The Cutter incident: how America's first polio vaccine led to the growing vaccine crisis.* Yale University Press, New Haven. 2005.
36. Chang T-W, Weinstein L et al. Paralytic poliomyelitis in a child with hypogammaglobulinemia: probable implication of type 1 vaccine strain. *Pediatrics.* 1966; 37: 630–636.
37. Feigin RD, Guggenheim MA et al. Vaccine-related paralytic poliomyelitis in an immunodeficient child. *J. Pediatr.* 1971; 79 (4): 642–647.
38. Wright PF, Hatch MH et al. Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agammaglobulinemia. *J. Pediatr.* 1977; 91: 408–412.
39. Nottay B. K., Kew O. M. et al. Molecular variation of type 1 vaccine-related and wild polioviruses during replication in humans. *Virology.* 1981; 108: 405–423.
40. Alexander LN, Seward JF et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA.* 2004; 292 (14): 1696–1701.
41. Kew O, Morris-Glasgow V et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science.* 2002; 296: 356–359.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus – Egypt, 1982–1993. *MMWR.* 2001; 50: 41–42.
43. Kew OM, Wright PF et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull. World Health Organ.* 2004; 82: 16–23.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses–worldwide, April 2011–June 2012. *MMWR.* 2012; 61: 741–746.
45. Burns CC, Shaw J et al. Multiple independent emergences of type 2 vaccine-derived polioviruses during a large outbreak in northern Nigeria. *J. Virol.* 2013; 87 (9): 4907–4922.
46. Korotkova EA, Park R et al. Retrospective analysis of a local cessation of vaccination against poliomyelitis: a possible scenario for the future. *J. Virol.* 2003; 77: 12460–12465.
47. Lopez C, Biggar WD et al. Nonparalytic poliovirus infections in patients with severe combined immunodeficiency disease. *J. Pediatr.* 1974; 84 (4): 497–502.
48. Davis LE, Bodian D et al. Chronic progressive poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient child. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297 (5): 241–245.
49. Minor P. Characteristics of poliovirus strains from longterm excretors with primary immunodeficiencies. *Dev. Biol.* 2001; 105: 75–80.
50. Martin J, Odoom K et al. Long-term excretion of vaccinated-derived poliovirus by a healthy child. *J. Virol.* 2004; 78: 13839–13847.
51. Hidalgo S, Garcia Erro M et al. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived poliovirus in an antibody-deficient Argentinean child. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22 (6): 570–572.
52. Minor P. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine* 2009; 27 (20): 2649–2652.
53. Blomqvist S, Savolainen C et al. Characterization of a highly evolved vaccine-derived poliovirus type 3 isolated from sewage in Estonia. *J. Virol.* 2004; 78 (9): 4876–4883.
54. Cernáková B, Sobotová Z et al. Isolation of vaccine-derived polioviruses in the Slovak Republic. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24: 438–439.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses–worldwide, January 2008–June 2009. *MMWR.* 2009; 58 (36): 1002–1006.
56. Roivainen M, Blomqvist S et al. Highly divergent neurovirulent vaccine-derived polioviruses of all three serotypes are recurrently detected in Finnish sewage. *Euro surveill.* 2010; 15 (19): pii/19566.
57. van Wezel AL, van Steenis G et al. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. *Rev. Infect. Dis.* 1984; 6 (Suppl 2): S335–S340.
58. Blume SS. Lock in, the state and vaccine development: lessons from the history of the poliovaccines. *Res. Policy* 2005; 34: 159–173.
59. Sabin AB. Oral poliovirus vaccine. History of its development and prospects for eradication of poliomyelitis. *JAMA.* 1965; 194 (8): 872–876.
60. Hampton L. Albert Sabin and the coalition to eliminate polio from the Americas. *Am. J. Public Health* 2009; 99 (1): 34–44.
61. de Quadros CA, Andrus JK et al. Polio eradication from the Western Hemisphere. *Annu Rev. Public Health* 1992; 13: 239–252.
62. de Quadros CA, Hersh BS et al. Eradication of wild poliovirus from the Americas: acute flaccid paralysis surveillance, 1988–1995. *J. Infect. Dis.* 1997; 175 (Suppl 1): S37–S42.
63. Andrus JK, de Quadros C et al. Screening of cases of acute flaccid paralysis for poliomyelitis eradication: ways to improve specificity. *Bull. World Health Organ.* 1992; 70: 591–596.
64. Kew OM, Nottay BK et al. Molecular epidemiology of wild poliovirus transmission. Plenum, New York, NY, 1990; 21: 199–221.
65. Chumakov K, Kew OM. The poliovirus eradication initiative. The picornaviruses. ASMscience, Washington, DC. 2010: 449–459.
66. WHO. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan. 2013; 2013–2018.
67. Patriarca PA, Wright PF et al. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13: 926–939.
68. Grassly NC, Fraser C et al. New strategies for the elimination of polio from India. *Science.* 2006; 314: 1150–1153.
69. Grassly NC, Wenger J et al. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control. *Lancet.* 2007; 369 (9570): 1356–1362.
70. O'Reilly KM, Durry E et al. The effect of mass immunization campaigns and new oral poliovirus vaccines on the incidence of poliomyelitis in Pakistan and Afghanistan, 2001–11: a retrospective analysis. 2012; 380 (9840):491–498.
71. Nasr El-Sayed N, El-Gamal Y et al. Randomized controlled clinical trial of monovalent type1 oral poliovirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1655–1665.
72. John TJ, Jain H et al. Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine among infants in India: report of two randomized double-blind controlled clinical trials. *Vaccine.* 2011; 29 (34): 5793–5801.
73. John TJ, Vashishtha VM. Path to polio eradication in India: a major milestone. *Indian Pediatr.* 2012; 49 (2): 95–98.
74. Kaura G, Biswas T. India reaches milestone of no cases of wild poliovirus for 12 months. *BMJ.* 2012; 344: e1328.
75. Agol VI. Vaccine-derived polioviruses. *Biologicals.* 2006; 34 (2):103–108.
76. Dowdle W, Kew O. Vaccine-derived polioviruses: is it time to stop using the word rare? *J. Infect. Dis.* 2006; 194: 539–541.
77. Dowdle WR, de Gourville E et al. Polio eradication: the OPV paradox. *Rev. Med. Virol.* 2003; 13: 277–291.
78. Jorba J, Campagnoli R et al. Calibration of multiple poliovirus molecular clocks covering an extended evolutionary range. *J. Virol.* 2008; 82 (9): 4429–4440.
79. Arita I, Francis DP. Safe landing for global polio eradication: a perspective. *Vaccine*; 2011: 29.
80. Arya SC, Agarwal N. Bivalent live poliovirus vaccine: a blessing or a curse. *Hum Vaccine.* 2011; 7 (7): 800.
81. Agol VI, Chumakov K et al. Don't drop current vaccine until we have new ones. *Nature.* 2005; 435 (7044).
82. Chumakov K, Ehrenfeld E et al. Vaccination against polio should not be stopped. *Nat. Rev.* 2007: 100.
83. Ehrenfeld E, Glass R. I. et al. Immunisation against poliomyelitis: moving forward. *Lancet* 2008; 371 (9621): 1385–1387.
84. Cello J, Paul AV et al. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science.* 2002; 297: 1016–1018.
85. Dowdle WR, Birmingham ME. The biologic principles of poliovirus eradication. *J. Infect. Dis.* 1997; 175 (Suppl 1): S286–S292.
86. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull. World Health Organ.* 1998; 76 (Suppl 2): 22–25.
87. Anis E, Kopel E et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18 (38):1–5.
88. Ehrenfeld E, Modlin J et al. Future of polio vaccines. *Expert. Rev. Vaccines.* 2009; 8 (7): 899–905.
89. Guest S, Piliipenko E et al. Molecular mechanisms of attenuation of the Sabin strain of poliovirus type 3. *J. Virol.* 2004; 78 (20): 11097–11107.
90. Kauder SE, Racaniello VR. Poliovirus tropism and attenuation are determined after internal ribosome entry. *J. Clin. Investig.* 2004; 113 (12): 1743–1753.
91. Gromeier M, Alexander L et al. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 2370–2375.
92. Chumakov K, Dragunsky E et al. Inactivated vaccines based on alternatives to wild-type seed virus. *Dev. Biol. (Basel)* 2001; 105: 171–177.
93. Dobrikova EY, Goetz C et al. Attenuation of neurovirulence, biodistribution, and shedding of a poliovirus: rhinovirus chimera after intrathalamic inoculation in Macaca fascicularis. *J. Virol.* 2012; 86 (5): 2750–2759.
94. Macadam AJ, Ferguson G et al. Live-attenuated strains of improved genetic stability. *Dev Biol.* 2001; 105: 179–187.
95. Macadam AJ, Ferguson G et al. Rational design of genetically stable, live-attenuated poliovirus vaccines of all three serotypes: relevance to poliomyelitis eradication. *J. Virol.* 2006; 80 (17): 8653–8663.
96. Rowe A, Burlison J et al. Functional formation of domain V of the poliovirus noncoding region: significance of unpaired bases. *Virology.* 2001; 289 (1): 45–53.
97. Toyoda H, Yin J et al. Oncolytic treatment and cure of neuroblastoma by a novel attenuated poliovirus in a novel poliovirus-susceptible animal model. *Cancer Res.* 2007; 67 (6): 2857–2864.
98. Pfeiffer JK, Kirkegaard K. A single mutation in poliovirus RNA-dependent RNA polymerase confers resistance to mutagenic nucleotide analogs via increased fidelity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (12): 7289–7294.
99. Vignuzzi M, Stone JK et al. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. *Nature.* 2006; 439 (7074): 344–348.
100. Vignuzzi M, Wendt E et al. Engineering attenuated virus vaccines by controlling replication fidelity. *Nat. Med.* 2008; 14 (2): 154–161.
101. Burns CC, Shaw J et al. Modulation of poliovirus replicative fitness in HeLa cells by deoptimization of synonymous codon usage in the capsid region. *J. Virol.* 2006; 80 (7): 3259–3272.
102. Gutman GA, Hatfield GW. Nonrandom utilization of codon pairs in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86 (10): 3699–3703.
103. Coleman JR, Papamichail D et al. Virus attenuation by genome-scale changes in codon pair bias. *Science.* 2008; 320 (5884): 1784–1787.

104. Burns CC, Campagnoli R et al. Genetic inactivation of poliovirus infectivity by increasing the frequencies of CpG and UpA dinucleotides within and across synonymous capsid region codons. *J. Virol.* 2009; 83 (19): 9957–9969.
105. Mueller S, Coleman JR et al. Live attenuated influenza virus vaccines by computer-aided rational design. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28 (7): 723–726.
106. Cooper PD. Genetics of picornaviruses. *Comprehensive virology*. Plenum, New York, NY. 1977; 9: 133–207.
107. Furione M, Guillot S et al. Polioviruses with natural recombinant genomes isolated from vaccine-associated poliomyelitis. *Virology.* 1993; 196: 199–208.
108. Agol VI. Recombination and other genomic rearrangements in picornaviruses. *Semin. Virol.* 1997; 8: 77–84.
109. Combelas N, Holmblat B et al. Recombination between poliovirus and coxsackie A viruses of species C: a model of viral genetic plasticity and emergence. *Viruses.* 2011; 3 (8):1460–1484.
110. Runckel C, Westesson O et al. Identification and manipulation of the molecular determinants influencing poliovirus recombination. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (2): e1003164.
111. Doi Y, Abe S et al. Progress with inactivated poliovirus vaccines derived from the Sabin strains. *Dev. Biol.* 2001; 105: 163–169.
112. Dragunsky EM, Ivanov AP et al. Evaluation of immunogenicity and protective properties of inactivated poliovirus vaccines: a new surrogate method for predicting vaccine efficacy. *J. Infect. Dis.* 2004; 190 (8): 1404–1412.
113. Dragunsky EM, Ivanov AP et al. Further development of a new transgenic mouse test for the evaluation of the immunogenicity and protective properties of inactivated poliovirus vaccine. *J. Infect. Dis.* 2006; 194 (6): 804–807.
114. Tano Y, Shimizu H et al. Antigenic characterization of a formalin-inactivated poliovirus vaccine derived from liveattenuated Sabin strains. *Vaccine.* 2007; 25 (41): 7041–7046.
115. Westdijk J, Brugmans D et al. Characterization and standardization of Sabin based inactivated polio vaccine: proposal for a new antigen unit for inactivated polio vaccines. *Vaccine* 2011; 29 (18): 3390–3397.
116. Shimizu H. Poliovirus vaccine. *Uirusu.* 2012; 62 (1): 57–65.
117. Verdijk P, Rots NY et al. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert. Rev. Vaccines.* 2011; 10 (5): 635–644.
118. World Health Organization. Global action plan for laboratory containment of wild polioviruses, 3rd edn. WHO. Geneva. 2004.
119. Porta C, Kotecha A et al. Rational engineering of recombinant picornavirus capsids to produce safe, protective vaccine antigen. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (3): e1003255.
120. Sanders BP, Edo-Matas D et al. PER.C6. (R) cells as a serumfree suspension cell platform for the production of high titer poliovirus: a potential low cost of goods option for world supply of inactivated. *Vaccine.* 2013; 31 (5): 850–856.
121. Verdijk P, Rots NY et al. Safety and immunogenicity of inactivated poliovirus vaccine based on Sabin strains with and without aluminum hydroxide: a phase I trial in healthy adults. *Vaccine.* 2013; 31 (47): 5531–5536.
122. Westdijk J, Koedam P et al. Antigen sparing with adjuvanted inactivated polio vaccine based on Sabin strains. *Vaccine.* 2013; 31 (9): 1298–1304.
123. Baldwin SL, Fox CB et al. Increased potency of an inactivated trivalent polio vaccine with oil-in-water emulsions. *Vaccine* 2011; 29 (4): 644–649.
124. Ivanov AP, Dragunsky EM et al. 1,25-dihydroxyvitamin d3 enhances systemic and mucosal immune responses to inactivated poliovirus vaccine in mice. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (4): 598–600.
125. Resik S, Tejeda A et al. Randomized controlled clinical trial of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally by needle-free device in Cuba. *J Infect Dis* 2010; 201 (9): 1344–1352.
126. Cadorna-Carlos J, Vidor E et al. Randomized controlled study of fractional doses of inactivated poliovirus vaccine administered intradermally with a needle in the Philippines. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16 (2): e110–e116.
127. Nelson KS, Janssen JM et al. Intradermal fractional dose inactivated polio vaccine: a review of the literature. *Vaccine.* 2012; 30 (2): 121–125.
128. Soonawala D, Verdijk P et al. Intradermal fractional booster dose of inactivated poliomyelitis vaccine with a jet injector in healthy adults. *Vaccine.* 2013; 31 (36): 3688–3694.
129. Resik S, Tejeda A et al. Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (5): 416–424.
130. Hiraishi Y, Nandakumar S et al. Bacillus Calmette-Guerin vaccination using a microneedle patch. *Vaccine.* 2011; 29 (14): 2626–2636.
131. del Pilar Martin M, Weldon W. C. et al. Local response to microneedle-based influenza immunization in the skin. *MBio.* 2012; 3 (2): e00012–12.
132. Kim YC, Song JM et al. Increased immunogenicity of avian influenza DNA vaccine delivered to the skin using a microneedle patch. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 81 (2): 239–247.
133. Edens C, Collins ML et al. Measles vaccination using a microneedle patch. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3403–3409.
134. Collett MS, Neyts J et al. A case for developing antiviral drugs against polio. *Antiviral Res.* 2008; 79 (3): 179–87.
135. Chen Z, Chumakov K et al. Chimpanzee-human monoclonal antibodies for treatment of chronic poliovirus excretors and emergency postexposure prophylaxis. *J. Virol.* 2011; 85 (9): 4354–4362.
136. Chen Z, Fischer ER et al. Cross-neutralizing human antipoliovirus antibodies bind the recognition site for cellular receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (50): 20242–20247.

Об авторах

- Чумаков Константин Михайлович – доктор наук, сотрудник Центра по оценке и исследованию биологических продуктов, FDA, Silver Spring USA. chumakov@cber.fda.gov
- Ишмухаметов Айдар Айратович – чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор Москва, генеральный директор ФГУП «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (2013 г.), заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармаци и трансляционной медицины Сеченовского университета. ID L-4482-2018. ishmukhametov@chumakovs.ru

About the Authors

- Konstantin M. Chumakov – PDh, Center for Biologics Evaluation and Research US Food and Drug Administration Silver Spring USA. chumakov@cber.fda.gov
- Aidar A. Ishmukhametov – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Bacterial and Viral Agents Enterprise of the M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Moscow, Russian Federation. ID L-4482-2018. ishmukhametov@chumakovs.ru

Популяционный иммунитет к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь в условиях многолетней иммунизации

В. Л. Колодкина¹ (vkolodkina@gmail.com), Е. О. Самойлович¹ (esamoilovich@gmail.com),
В. С. Мартынов¹ (martynovvs@gmail.com), И. Н. Глинская² (irinaglinskaya@yandex.ru),
В. С. Высоцкая² (zavimun@rceph.by)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26

¹ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
г. Минск, Республика Беларусь

² Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного
здоровья, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме

Представлены результаты исследования IgG к дифтерии и столбняку у 785 жителей различных регионов Республики Беларусь в возрасте 1–76 лет в 2017 г. в условиях многолетнего (с 1999 г.) применения следующей схемы иммунизации: в 3, 4, 5 и 18 месяцев – АКДС вакцина, в 6 лет – АДС, в 11 лет – АД-М, в 16 лет, 26 лет и каждые последующие 10 лет – АДС-М или АД-М. Концентрацию антител определяли с использованием тест-систем Virion/Serion (Германия) и оценивали в соответствии с международным стандартом: менее 0,01 МЕ/мл – ниже защитного уровня, 0,01–0,09 МЕ/мл – минимально защитный, 0,1 – <1 МЕ/мл – защитный, ≥ 1,0 МЕ/мл – высоко защитный. Показано, что доля иммунных против дифтерии и столбняка (антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше) составила 96,7% (ДИ 95,4 ± 97,9) и 99,5% (ДИ 99,0 ± 100,0), соответственно, и являлась достаточно высокой во всех возрастных группах населения – от 87,7 до 100% в отношении дифтерии и от 96,5 до 100% в отношении столбняка. У серопозитивных лиц антитела присутствовали в основном в защитных и высоко защитных (0,1 МЕ/мл и выше) титрах: у 93,7% лиц 1–14 лет, 88,7% – 15–19 лет, 78,4% – 20–76 лет – в отношении дифтерии и у 100,0% лиц 1–14 лет, 100,0% – 15–19 лет, 99,3% – 20–76 лет – в отношении столбняка. Сравнение полученных результатов с результатами ранее выполненных исследований (1989–1994 г. – в период вспышки дифтерии, в 1998–2001 г. – после проведения кампании массовой иммунизации, в 2004 г. – в условиях продолжающейся регистрации единичных случаев дифтерии среди взрослых) свидетельствует о том, что данные 2017 г. показали самый высокий уровень иммунитета к дифтерии и столбняку за последние 30 лет наблюдений.

Ключевые слова: дифтерия, столбняк, антитела, популяционный иммунитет

Для цитирования: Колодкина В. Л., Самойлович Е. О., Мартынов В. С. и др. Популяционный иммунитет к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь в условиях многолетней иммунизации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 19-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26

Population Immunity to Diphtheria and Tetanus in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination

V. L. Kolodkina¹ (vkolodkina@gmail.com), E. O. Samoilovich¹ (esamoilovich@gmail.com), V. S. Martinov¹ (martynovvs@gmail.com),
I. N. Glinskaya² (irinaglinskaya@yandex.ru), V. S. Vysotskaya² (zavimun@rceph.by)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26

¹ Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology, Minsk, Belarus;

² Republican Center for Hygiene, Epidemiology & Public Health, Minsk, Belarus

Resume

Study results of IgG to diphtheria and tetanus in 785 residents aged from 1 to 76 years old from different regions of the Republic of Belarus (in 2017) in long-term (since 1996) immunization schedule: at 3, 4, 5 and at 18 months old – DTP vaccine, at 6 years old – DT, at 11 years old – Diphtheria toxoid, at 16 years old, 26 years old and every following 10 years – Td or Diphtheria toxoid are presented. The antibody concentration was measured by Virion/Serion kits (Germany) and evaluated in accordance with the international standard: less than 0.01 IU/ml – individual is susceptible, 0.01–0.09 IU/ml – levels of antitoxin giving some degree of protection, 0.1 – < 1 IU/ml – protective level of circulating antitoxin, ≥ 1.0 IU/ml – a level of antitoxin giving long-term protection. It was shown that the proportion of immune individuals against diphtheria and tetanus (with antibodies ≥ 0.01 IU/ml) was 96.7% (CI 95.4 ± 97.9) and 99.5% (CI 99.0 ± 100.0), respectively, and was quite high in all the population age groups – from 87.7 to 100% for diphtheria and from 96.5 to 100% for tetanus. In seropositive individuals IgG were presented mainly in protective and highly protective (≥ 0.1 IU/ml) titers: for diphtheria 93.7% – in 1–14 years old; 88.7% – in 15–19 years old; 78.4% – in 20–76 years old and for tetanus 100.0% – in 1–14 years old; 100.0% – in 15–19 years old; 99.3% – in 20–76 years old. Comparison of the current and previous studies results (in 1989–1994 – during the outbreak of diphtheria, in 1998–2001 – after the mass immunization campaign, in 2004 – in the context of continuous single cases of diphtheria registration in adults) had shown that the data of 2017 demonstrated the highest population immunity level to diphtheria and to tetanus in the last 30 years of observation.

Key words: Diphtheria, Tetanus, IgG antibodies, Population immunity

For citation: Kolodkina EO, Samoilovich VS, Martinov IN et al. Population Immunity to Diphtheria and Tetanus in the Republic of Belarus Following Long-Standing Vaccination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 19-26. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26 (in Russian)

Введение

Вакцинация является единственным способом защиты от многих инфекционных заболеваний, в том числе и от дифтерии и столбняка. Защита от этих инфекций, как правило, обеспечивается с помощью одного вакцинного препарата – адсорбированного дифтерийно-столбнячного анатоксина, который был разработан в 20-е годы прошлого столетия. Несколько позднее (в 40-е годы) на основании этого препарата была создана коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина), состоящая из дифтерийного и столбнячного анатоксинов и убитого коклюшного микроба. Разработаны, лицензированы и нашли в последние годы применение и вакцины, в которых дифтерийный и столбнячный анатоксины и коклюшный микроб либо его антигены комбинированы с другими антигенами (гепатита В, гемофильной палочки типа b, инактивированной полиомиелитной вакциной).

Несмотря на то, что с внедрением вакцинации заболеваемость дифтерией и столбняком существенно снизилась, и в настоящее время эти инфекции продолжают возникать. В последнее десятилетие в мире ежегодно регистрируется около 5000 случаев дифтерии. Наибольшее число их регистрируется в Индии (18350 случаев с 2011 по 2015 гг.), Индонезии (3203 случая), Мадагаскаре (1633 случая), Непале (1440 случаев), Иране (513 случаев) [1].

Документ 2006 г., определявший позицию ВОЗ в отношении вакцинации против дифтерии [2], рекомендовал обязательную вакцинацию младенцев с использованием трех доз вакцины. Согласно этому документу, в целях компенсации недостатка естественного бустерного иммунного эффекта первичная иммунизация должна в более позднем детском возрасте дополняться бустерной иммунизацией дифтерийным анатоксином. Оптимальное время введения и число бустерных доз определяются на основе результатов эпидемиологического надзора. Как возможные варианты рассматриваются бустерные дозы в возрасте 12 месяцев, при поступлении в школу и незадолго до окончания школы. Указывается, что для лиц, проживающих в низкокэндемичных или неэндемичных районах, могут потребоваться бустерные прививки дифтерийным анатоксином с интервалом в 10 лет для обеспечения пожизненной защиты.

По данным обзора национальных календарей профилактических прививок, наряду с первичной вакцинацией и ревакцинациями детей бустерная иммунизация взрослых проводится в 40 странах (21%) мира, в том числе Республике Беларусь, Российской Федерации, США, Канаде и других странах. В ряде стран, в частности в Соединенном Королевстве, наряду с первичной иммунизацией проводится бустерная вакцинация детей и подростков, но не проводится иммунизация взрослых. В некоторых странах (49 стран, 25%) плановая иммунизация против дифтерии и столбняка

ограничивается тремя дозами первичного вакцинного комплекса [1].

Эпидемиологическая ситуация по дифтерии, сложившаяся в мире в последние годы, является подтверждением того, что бустерная иммунизация детей и подростков является чрезвычайно важной для контроля этой инфекции, что нашло отражение и в позиции ВОЗ по дифтерии, опубликованной в 2017 г. [3]. В соответствии с этим документом первичная иммунизация детей проводится с использованием трех доз вакцины (в период 6 недель – 6 месяцев с интервалом между дозами в 4 недели), для введения бустерных доз рекомендуются возрастные интервалы 12–23 месяца, 4–7 лет, 9–15 лет. Отмечается, что с учетом увеличивающейся продолжительности жизни может потребоваться бустерная иммунизация взрослых, однако для решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования.

Крупнейшая вспышка дифтерии, имевшая место в странах бывшего Советского Союза (более 157 000 зарегистрированных случаев, 5000 – с летальным исходом за период 1990-1998 гг. [4]) коснулась и Республики Беларусь. Резкий подъем заболеваемости дифтерией в Беларуси начался с 1992 г. (68 случаев) и достиг своего пика в 1995 г. (319 случаев). В целом в течение 6 лет эпидемического подъема заболеваемости (1992–1997 гг.) было зарегистрировано 1012 случаев дифтерии, из них 28 (2,8%) – с летальным исходом [5]. Основными причинами развития эпидемического подъема заболеваемости дифтерией явились снижение охвата иммунизацией детей и провал в противодифтерийном иммунитете среди взрослых, о чем свидетельствовали данные серологических исследований [6–8]. Переломить сложившуюся ситуацию стало возможным путем проведения наряду с плановой иммунизацией детей кампаний массовой иммунизации взрослых, в рамках которых в 1996 г. было привито более 6 миллионов человек в возрасте 18–56 лет и в 2005–2006 гг. – 2 800 000 человек в возрасте 18–66 лет. Проведенные кампании иммунизации существенным образом отразились на заболеваемости. С 1998 по 2001 г. зарегистрировано 153 случая дифтерии. С 2002 г. по 2010 г. регистрировались единичные случаи дифтерии преимущественно среди взрослых, с 2011 по 2017 г. дифтерия в Республике Беларусь не регистрировалась.

В зависимости от эпидемиологической ситуации и с учетом результатов сероэпидемиологических исследований совершенствовалась схема вакцинации против дифтерии и столбняка. В последние годы (начиная с 1999 г.) схема включала иммунизацию в возрасте 3, 4, 5 и 18 месяцев вакциной АКДС, в 6 лет – АДС, в 11 лет – АД-М, в 16 лет, 26 лет и каждые последующие 10 лет АДС-М или АД-М. Охват иммунизацией против дифтерии

и столбняка как детей, так и взрослых являлся высоким (97–98%).

Цель настоящего исследования – анализ популяционного иммунитета к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь.

Материалы и методы

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2017 № 690 на наличие противодифтерийных и противостолбнячных антител класса G исследованы 785 сывороток крови лиц в возрасте 1–76 лет, собранных во всех регионах страны (г. Минске (164 сыворотки), Брестской области (118 сывороток), Витебской (94 сыворотки), Гомельской (112 сывороток), Гродненской (94 сыворотки), Минской (106 сывороток) и Могилевской (97 сывороток)) в 2017 г. методом случайной выборки. Образцы сывороток крови до проведения исследования хранили при -20°C .

Концентрацию противодифтерийных и противостолбнячных G антител определяли с использованием тест-систем SERION ELISA classic Diphtheria IgG и SERION ELISA classic Tetanus IgG (Virion/Serion, Германия) в МЕ/мл и оценивали в соответствии с международным стандартом: менее 0,01 МЕ/мл – ниже защитных, 0,01–0,09 МЕ/мл – минимально защитные, 0,1 – <1 МЕ/мл – защитные, $\geq 1,0$ МЕ/мл – высоко защитные.

Среди 785 обследованных сведения о вакцинации против дифтерии и столбняка имелись у 730. У 52 обследованных (2 детей и 50 взрослых) отсутствовали сведения о прививках, трое (1 ребенок и 2 взрослых) не были привиты. Анализ прививочного статуса 730 обследованных показал, что дети 1–14 лет и подростки 15–17 лет были привиты в соответствии с календарем прививок и согласно возрасту получили от 2 до 6 доз вакцины. Среди 582 взрослых с данными о прививках 20 человек имели сведения о всех прививках с рождения и получили 6, 7, 8 доз вакцины в зависимости от возраста. Остальные 562 взрослых имели только данные о последней прививке (265 человек), о последних двух (85 человек), трех (86 человек), четырех (65 человек), пяти (47 человек), шести (11 человек) и семи (3 человека). Среди обследованных взрослых 50 человек были привиты в кампанию массовой иммунизации в 1996 г., 57 человек – в кампанию дополнительной иммунизации взрослых в 2005–2006 гг. и 125 человек были привиты в период обеих кампаний иммунизации.

Статистическая обработка результатов проводилась по общепринятым методам вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica 10 [9].

Результаты и обсуждение

Анализ противодифтерийного иммунитета показал, что доля иммунных против дифтерии лиц

(антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше) составила 96,7% (ДИ 95,4 ÷ 97,9) и являлась достаточно высокой во всех возрастных группах населения – от 87,7 до 100% (табл. 1).

Высокий уровень серопозитивных (от 96,5 до 100%) отмечался среди детей 1–14 лет, подростков и взрослых моложе 60 лет. Доля иммунных лиц была несколько ниже среди взрослых 60 лет и старше. Антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше имели 89,2% взрослых в возрасте 60–69 лет и 87,7% в возрасте 70–76 лет. У серопозитивных лиц антитела присутствовали в основном в защитных и высоко защитных титрах (у 93,7% лиц 1–14 лет; 88,7% – 15–19 лет, 78,4% – 20–76 лет). Среди взрослых 20–76 лет достоверно менее защищенными были лица 50–59 лет и наименее защищенными 60–76 лет. Защитные и высоко защитные уровни антител имели 91,7% лиц 20–49 лет против 74,4% лиц 50–59 лет и 56,5% лиц 60–76 лет ($P < 0,05$) (рис. 1).

Проведенный анализ показателей противодифтерийного иммунитета у серопозитивных лиц в зависимости от интервала от последней дозы АДС-М либо АД-М вакцины показал, что среди обследованных не позднее 5 лет после вакцинации 88,2% (391 из 443) имели антитела в титре 0,1 МЕ/мл и выше, в том числе 37,1% (145 из 391) – в высокозащитных титрах (≥ 1 МЕ/мл). Только 11,8% (52 из 443) обследованных в этом интервале имели антитела в минимально защитных титрах (0,01 – $< 0,1$ МЕ/мл) (табл. 2).

Достоверное снижение концентрации антитоксических противодифтерийных антител отмечалось по прошествии 10, 15 и 20 лет (табл. 2). Отмечалось наиболее выраженное снижение высоких концентраций антител. Доля лиц с антителами в концентрации ≥ 1 МЕ/мл составила 18,5%; 7,6%; 0% среди обследованных соответственно в интервале > 5 –10 лет, > 10 –15 лет и > 15 –20 лет против 32,7%, обследованных в интервале до 5 лет. Несмотря на снижение концентрации противодифтерийных антител, средняя геометрическая концентрации антител среди обследованных в интервале > 10 –15 лет от последней прививки оставалась на протективном уровне и равнялась 0,216 МЕ/мл. Число обследованных в интервале > 15 –20 лет было очень небольшим (12 человек), но и среди них средняя геометрическая концентрации антител была на протективном уровне и составила 0,127 МЕ/мл.

Территориальный анализ популяционного иммунитета к дифтерии показал, что высокий уровень иммунных лиц отмечался во всех семи регионах Республики Беларусь. Антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше имели от 94,1 до 100% обследованных в зависимости от региона ($p > 0,05$), и доля защищенных и высоко защищенных лиц (антитела в титре 0,1 МЕ/мл и выше) варьировала от 70,7 до 88,3% (табл. 3). Наименее защищенными во всех регионах были взрослые старше 50 лет,

Таблица 1.
Противодифтерийный иммунитет в разных возрастных группах населения Беларуси, 2017
Antidiphtheria immunity in different age groups of the population of Belarus, 2017

Возрастная группа (год рождения) Age group (year of birth)	Число обследо- ванных Number of people surveyed (n)	С антителами в титре With antibodies levels < 0,01 IU/ml (%)	95% ДИ CI	С антителами в титре With antibodies levels ≥ 0,01 IU/ml (%)	95% ДИ CI
1–5 (2016–2012)	34	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
6–10 (2011–2007)	41	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
11–14 (2006–2003)	36	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
15–19 (2002–1998)	53	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
20–24 (1997–1993)	44	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
25–29 (1992–1988)	56	1,8	1,7 ÷ 5,3	98,2	94,7 ÷ 101,7
30–34 (1987–1983)	61	3,3	1,2 ÷ 7,7	96,7	92,3 ÷ 101,2
35–39 (1982–1978)	49	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
40–44 (1977–1973)	59	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
45–49 (1972–1968)	58	0,0	0,0 ÷ 0,0	100,0	100,0 ÷ 100,0
50–54 (1976–1963)	57	3,5	1,3 ÷ 8,3	96,5	91,7 ÷ 101,3
55–59 (1962–1958)	60	1,7	1,6 ÷ 4,9	98,3	95,1 ÷ 101,6
60–69 (1957–1948)	120	10,8	5,3 ÷ 16,4	89,2	83,6 ÷ 94,7
70–76 (1947–1941)	57	12,3	3,8 ÷ 20,8	87,7	79,2 ÷ 96,2
Итого	785	3,3	2,1 ÷ 4,6	96,7	95,4 ÷ 97,9

Рисунок 1.
Концентрация противодифтерийных антител у серопозитивных лиц в различных возрастных группах населения Беларуси, 2017 г.
The concentration of antidiphtheria antibodies in seropositive individuals in different age groups of the population of Belarus, 2017

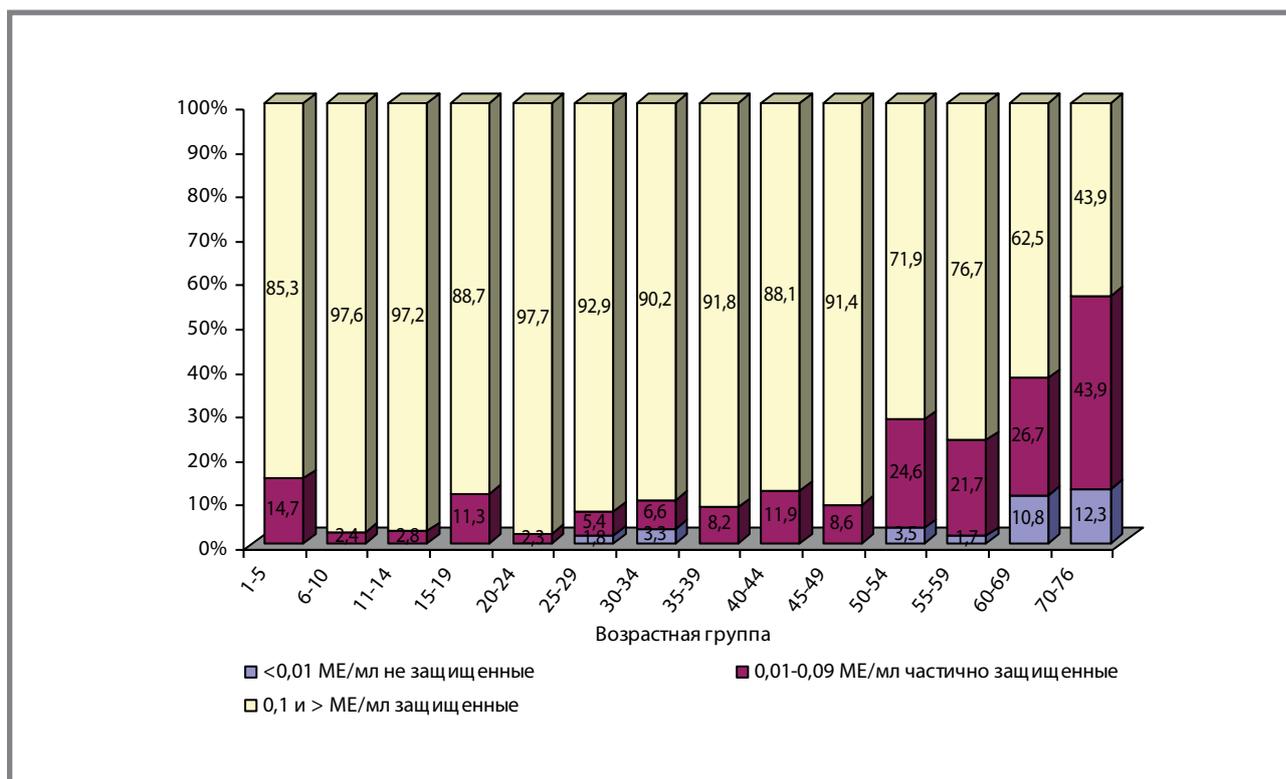


Таблица 2.

Показатели противодифтерийного иммунитета в зависимости от интервала от последней дозы АДС-М вакцины, 2017
 Indicators of antiphtheria immunity, depending on the interval from the last dose of Td vaccine

Интервал от последней прививки АДС-М вакцины The interval from the last Td vaccination	≤ 5 лет	>5 – ≤10 лет	> 10– ≤ 15 лет	> 15 – ≤ 20 лет	Всего
Число обследованных Number of people surveyed	443	146	105	12	706
Титры антител 0,01 – < 0,1 МЕ/мл Titre of antibodies	52 (11,8%)	22 (15,1%)	25 (23,8%)	6 (50%)	105(14,9%)
Титры антител 0,1– < 1 МЕ/мл Titre of antibodies	246 (55,5%)	97 (66,4%)	72 (68,6%)	6 (50%)	421 (59,6%)
Титры антител ≥ 1 МЕ/мл Titre of antibodies	145 (32,7%)	27 (18,5%)	8 (7,6 %)	0	180 (25,5%)
Среднее значение концентрации антител (МЕ/мл) Mean concentration of antibodies	0,771	0,615	0,385	0,255	0,672
Стандартное отклонение (МЕ/мл) Standard deviation	0,633	0,553	0,400	0,284	0,601
Геометрическое значение концентрации антител (МЕ/мл) Geometric value of the concentration of antibodies	0,464	0,363	0,216	0,127	0,383
Минимум (МЕ/мл) Min	0,014	0,010	0,015	0,029	0,010
Максимум (МЕ/мл) Max	2,000	2,000	1,768	0,737	2,000
Медиана (МЕ/мл) Median	0,590	0,447	0,218	0,123	0,469

Таблица 3.

Удельный вес (%) не иммунных, иммунных и лиц, имеющих антитела в защитных и высоко защитных титрах против дифтерии в регионах Беларуси, 2017 г.

The proportion (%) of non-immune, immune and individuals with antibodies in protective and highly protective titers against diphtheria in the regions of Belarus, 2017

Регион (область) Region	Число обследованных Number of people surveyed (n)	С антителами в титре With antibodies levels < 0,01 IU/ml (%)	With antibodies levels ≥ 0,01 IU/ml (%)	With antibodies levels ≥ 0,1 IU/ml (%)
г. Минск Minsk	164	4,3	95,7	83,5
Брестская Brest region	118	5,9	94,1	78,0
Витебская Vitebsk region	94	2,1	97,9	88,3
Гомельская Gomel region	112	4,5	95,5	70,7
Гродненская Grodno region	94	1,1	98,9	84,0
Минская Minsk region	106	3,8	96,2	84,0
Могилевская Mogilev region	97	0,0	100,0	84,5
Беларусь Belarus	785	3,3	96,7	81,3

в особенности в возрасте 60–76 лет. Однако уровень серопозитивных лиц даже в наименее защищенной группе 60–76 лет превышал 75% и варьировал от 80,0 до 91,3% в зависимости от региона.

Показатели противостолбнячного иммунитета так же оказались высокими. В целом доля иммунных против столбняка (антитела в титре 0,01 МЕ/мл и выше) составила 99,5% (ДИ 99,0 ÷ 100,0) и колебалась в разных возрастных группах населения от 96,5 до 100% (рисунок 2). Антитела в защитных и высоко защитных титрах (0,1 МЕ/мл и выше) имели 94,6% детей 1–14 лет; 88,7% лиц в возрасте 15–19 лет; 96,4% взрослых моложе 60 лет. В группах 60–69 лет и 70–76 лет доля таких лиц составила соответственно 85,0 и 73,7% и была достоверно ниже в сравнении с детьми 1–14 лет и лицами 15–59 лет.

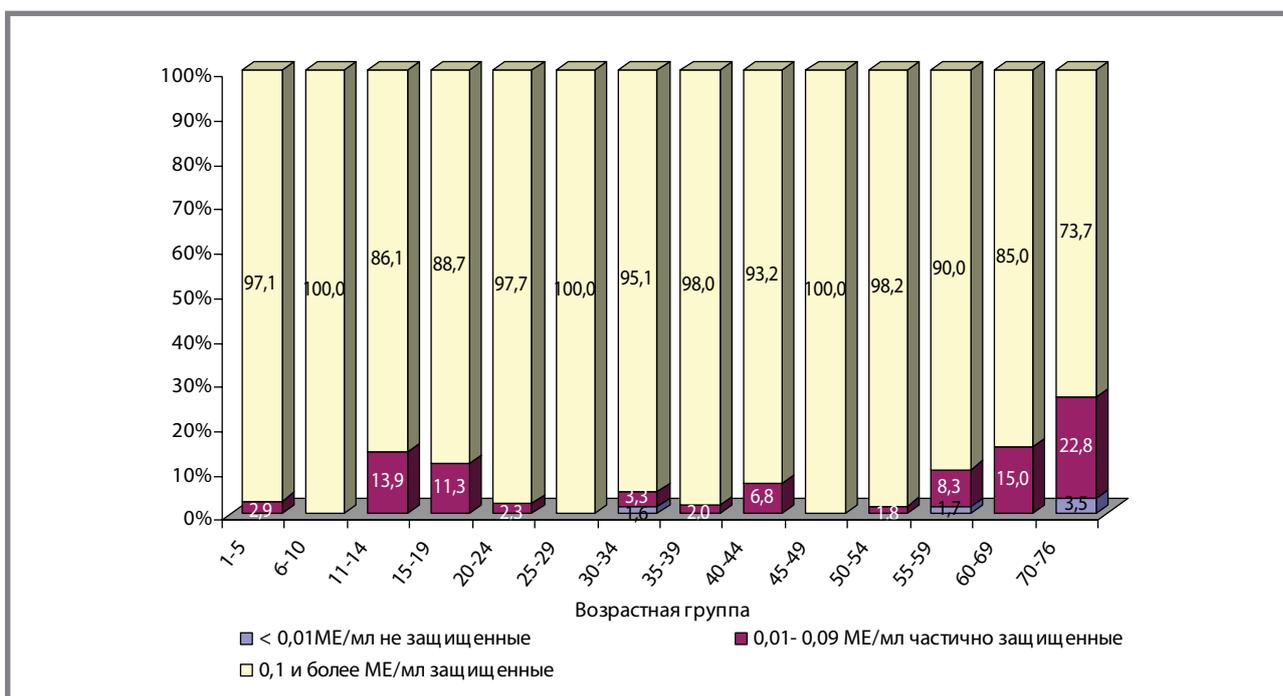
В соответствии с рекомендациями ВОЗ для эффективного контроля за дифтерией не менее 90% детей и 75% взрослых должны быть иммунными к этой инфекции [10]. Как показали результаты проведенного нами в 2017 г. исследования, в Республике Беларусь доля иммунных детей 1–14 лет составила 100%, лиц 15–19 лет – 100%, взрослых 20–76 лет – 95,8%. В наименее защищенной группе взрослых (70–76 лет) уровень серопозитивных лиц, даже с учетом нижней границы доверительного интервала, превышал 75% порог, необходимый для эффективного контроля дифтерийной инфекции. Доля лиц, иммунных к столбняку, также оказалась высокой и составила 99,5%.

Результаты изучения популяционного иммунитета к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь коррелируют с результатами, полученными в других странах. Так данные, полученные в Нидерландах, где схема вакцинации против дифтерии включает три дозы первичной вакцинации и три бустерных дозы в детском возрасте, свидетельствуют о высоком уровне (91%) иммунитета к дифтерии. Даже в возрастной группе 35–39 лет, наиболее старшей среди обследованных, уровень серопозитивных (антитела в концентрации ≥ 0,01 МЕ/мл) составлял 94,6%, концентрация антител > 0,1 МЕ/мл была выявлена у 37,8% из них [11]. Результаты изучения иммунитета к дифтерии в Соединенном Королевстве среди лиц 16–34 лет также свидетельствуют о хорошем иммунитете к этой инфекции (средняя геометрическая концентрации антител в этой когорте населения составила 0,15 МЕ/мл) [12].

Как известно, данные по продолжительности сохранения вакциноиндуцированного иммунитета являются чрезвычайно важными для принятия решения по временному интервалу между бустерными дозами. Результаты проведенных в последние годы исследований свидетельствуют о том, что длительность сохранения иммунного ответа (как постинфекционного, так и поствакцинального) зависит от природы антигена. Антительный ответ на живые вирусные вакцины зачастую является сходным с постинфекционным иммунитетом, имеет период полураспада 50 лет и более, для многих инфекций не имея заметного снижения с годами. В то же время иммунный ответ на нереплицирующиеся

Рисунок 2.

Противостолбнячный иммунитет среди населения Беларуси по данным ИФА, 2017 г. Antitetanus immunity among the population of Belarus according to ELISA, 2017



белковые антигены (дифтерия, столбняк) снижается существенно быстрее, что обосновывает необходимость бустерных иммунизаций. По данным одних исследователей, полученных на небольшой выборке, расчетный период полураспада (half-lives период) составляет 11 лет для столбняка и 19 лет для дифтерии [13]. Другие же исследователи с использованием более широкой выборки показали, что этот период составляет 14 и 27 лет, соответственно [14]. С использованием математических моделей, сочетающих концентрацию и продолжительность сохранения антител, было установлено, что 95% населения будут оставаться защищенными от дифтерии и столбняка в течение 30 лет, не требуя дополнительной бустерной вакцинации. На основании полученных данных авторами обосновывается целесообразность введения взрослым двух бустерных доз вакцины – в 30-летнем и 60-летнем возрасте [14].

До проведения настоящих исследований иммунитета к дифтерии и столбняку в Республике Беларусь серозидемиологические исследования проводились нами также в 1989–1994 гг. (в период вспышки дифтерии), в 1998–2001 гг. (после проведения кампании массовой иммунизации) и в 2004 г. (в условиях продолжающейся регистрации единичных случаев дифтерии среди взрослых). В эти годы для выявления антител к дифтерии и столбняку использовалась РПГА, сыворотки крови с выявленными противодифтерийными антителами в условно-защитных титрах (1:10–1:20) ретестировались в реакции нейтрализации в культуре клеток Vero в целях коррекции полученных результатов.

Проведенное в 1989–1994 гг. исследование сывороток крови 3957 человек в возрасте 0–68 лет показало, что в целом иммунная прослойка к дифтерии составляла 79,6%, однако наблюдался провал в иммунитете у взрослых (54,2%). Среди лиц 18–39 лет доля серопозитивных составила 64,2%, старше 40 лет – 32,6%. Антитела в защитных и высокозащитных титрах (0,1 МЕ/мл и выше) были выявлены у 45,7% детей 0–14 лет, 63,3% подростков 15–17 лет и 21,3% взрослых 18–68 лет. Уровень противостолбнячного иммунитета населения 0–68 лет составил 83,9%.

Выполненное в 1999–2001 гг. обследование 5518 человек в возрасте 0–79 лет подтвердило результативность проведенной в 1996 г. кампании массовой иммунизации взрослых против дифтерии. Иммунная прослойка в отношении дифтерии составила 92,0%. Высокие показатели иммунитета отмечались у детей (97,7%) и взрослых 18–39 лет (95,7%), у лиц старше 40 лет отмечалось его снижение (82,4%). Наименьшие показатели (77,6%) отмечались в возрастной группе 45–54 года. Значительно увеличилась доля лиц, имеющих антитела в защитных и высокозащитных титрах. Антитела в титре 0,1 МЕ/мл и выше имели 88,2% детей, 92,3% подростков и 73,3% взрослых 18 лет

и старше. Уровень противостолбнячного иммунитета также стал более высоким. Доля серопозитивных к столбняку в целом составила 98,1% и колебалась от 88,5 до 100% в различных возрастных группах.

Исследование 826 сывороток крови взрослых 18–69 лет в 2004 г. показало, что противодифтерийные антитела в минимально защитных титрах и выше ($\geq 0,01$ МЕ/мл) имели 81,5% обследованных, противостолбнячные антитела – 98,2%. Лица в возрасте 18–39 лет оказались достоверно более защищенными против дифтерии, чем лица 40–69 лет (90,2% иммунных против 70,3%, соответственно). Наименьшая доля серопозитивных (63,9%) была выявлена у лиц 50–64 лет. Защитный и высокозащитный уровень антител ($\geq 0,1$ МЕ/мл) к дифтерии имели в целом 55,2% взрослых, в возрасте 18–39 лет их доля составила 75,1%, в возрасте старше 40 лет только 36,0%. Полученные результаты серозидемиологических исследований 2004 г., а также продолжающаяся регистрация единичных случаев дифтерии, свидетельствовали о недостаточном уровне иммунитета у взрослых и обосновали необходимость проведения кампании иммунизации против дифтерии, которая и была проведена в 2005–2006 гг.

Проводя сравнение результатов серозидемиологических исследований, проведенных в 2017 г., с ранее полученными данными изучения популяционного иммунитета, следует отметить, что результаты 2017 г. показали самый высокий уровень иммунитета к дифтерии и столбняку (96,7 и 99,5% соответственно) за последние 30 лет наблюдений. В отличие от предыдущих исследований, возрастных групп с долей серопозитивных детей менее 90% и взрослых менее 75% выявлено не было. У серопозитивных лиц антитела присутствовали в основном в защитных и высокозащитных титрах: у 93,7% лиц 1–14 лет; 88,7% – 15–19 лет, 78,4% – 20–76 лет – в отношении дифтерии и у 100,0% лиц 1–14 лет; 100,0% – 15–19 лет, 99,3% – 20–76 лет – в отношении столбняка.

Принимая во внимание тот факт, что в последнее десятилетие в Республике Беларусь дифтерия практически не регистрируется и естественного бустирования иммунитета не происходит, поддержание высокого уровня поствакцинального иммунитета играет чрезвычайную роль в контроле этой инфекции. Проведение ревакцинаций среди взрослых с десятилетним интервалом позволило достичь показателей, необходимых для эффективного контроля дифтерийной инфекции. Данные анализа показателей противодифтерийного иммунитета в зависимости от интервала от последней дозы АДС-М вакцины свидетельствуют, что, несмотря на снижение концентрации противодифтерийных антител с возрастом, средняя геометрическая концентрация среди обследованных в интервале > 10–15 лет и до 20 лет от последней прививки оставалась на протективном

уровне и равнялась 0,216 МЕ/мл и 0,127 МЕ/мл. В связи с этим, вероятно, при условии дальнейшего поддержания высокого охвата иммунизацией

взрослых (90% и более) можно рассматривать вопрос удлинения интервала между ревакцинациями до 20 лет.

Литература

1. Review of the Epidemiology of Diphtheria – 2000–2016. Доступно на: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1, accessed April 2017
2. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2006; 81 (3): 24–32.
3. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2017; 92 (31): 417–36.
4. Dittmann S., Wharton M., Vitek C., Ciotti M., Galazka A., Guichard S. et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl. 1): S10–22.
5. Самойлович Е.О., Ермолович М.А., Колодкина В.Л. Роль вакцинопрофилактики в контроле и ликвидации инфекционных заболеваний. *Здравоохранение.* 2010; (10): 5–12.
6. Колодкина В.Л., Фельдман Э.В., Дронина А.М., Титов Л.П., Кожемьякин А.К., Захаренко Д.Ф. Оценка эффективности иммунизации взрослых против дифтерии. *Здравоохранение.* 1998; (12): 29–31.
7. Колодкина В. Л., Фельдман Э. В., Дронина А. М., Титов Л. П., Кожемьякин А. К., Захаренко Д. Ф. Иммунологическая эффективность одной, двух и трех прививок против дифтерии у взрослых. *Журн. микробиол.* 1999; (4): 34–8.
8. Колодкина В. Л., Шарара Т. Н., Дрожжина О. Н., Титов Л. П. Противодифтерийный иммунитет у взрослого населения Беларуси. *Здравоохранение.* 2006; 2: 64–9.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002.
10. Begg N. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1994.
11. Swart E. M., van Gageldonk P. G., de Melker H. E., van der Klis F. R., Berbers G. A., Mollema L. Long-term protection against diphtheria in the Netherlands after 50 years of vaccination: results from a seroepidemiological study. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148605. doi: 10.1371/journal.pone.0148605.
12. Wagner K. S., White J. M., Andrews N. J., Borrow R., Stanford E., Newton E. et al. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. *Vaccine.* 2012; 30 (49): 7111–7.
13. Amanna I. J., Carlson N. E., Slikka M. K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (19): 1903–15.
14. Hammarlund E., Thomas A., Poore E.A., Amanna I.J., Rynko A.E., Mori M. et al. Durability of vaccine-induced immunity against tetanus and diphtheria toxins: a cross-sectional analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (9): 1111–8. doi: 10.1093/cid/ciw066.

References

1. Review of the Epidemiology of Diphtheria – 2000–2016. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1, accessed April 2017.
2. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2006; 81 (3): 24–32.
3. Diphtheria vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2017; 92 (31): 417–36.
4. Dittmann S., Wharton M., Vitek C., Ciotti M., Galazka A., Guichard S. et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl. 1): S10–22.
5. Samojlovich E. O., Ermolovich M. A., Kolodkina V. L. Role of vaccination for infectious diseases control and elimination. *Zdravoohranenie. [Public Health].* 2010; (10): 5–12 (in Russian).
6. Kolodkina V. L., Fel'dman Je. V., Dronina A. M., Titov L. P., Kozhemjakina A. K., Zaharenko D.F. Evaluation of the of immunization effectiveness against diphtheria in adults. *Zdravoohranenie. [Public Health].* 1998; (12): 29–31 (in Russian).
7. Kolodkina V. L., Fel'dman Je. V., Dronina A. M., Titov L. P., Kozhemjakina A. K., Zaharenko D. F. Immunological efficacy of one, two and three vaccinations against diphtheria in adults. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]* 1999; (4): 34–8 (in Russian).
8. Kolodkina V. L., Sharapa T. N., Drozhzhina O. N., Titov L. P. Antidiphtheria immunity in the adult population of Belarus. *Zdravoohranenie. [Public Health].* 2006; 2: 64–9 (in Russian).
9. Rebrova O. Yu. Statistical Analysis of Medical Data. The use of application programs package STATISTICA. Moscow: MediaSfera; 2002 (in Russian).
10. Begg N. Manual for the management and control of Diphtheria in the European Region. The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1994.
11. Swart EM, van Gageldonk PG, de Melker HE, van der Klis FR, Berbers GA, Mollema L. Long-term protection against diphtheria in the Netherlands after 50 years of vaccination: results from a seroepidemiological study. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0148605. doi: 10.1371/journal.pone.0148605.
12. Wagner KS, White JM, Andrews NJ, Borrow R, Stanford E, Newton E et al. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. *Vaccine.* 2012; 30 (49): 7111–7.
13. Amanna IJ, Carlson NE, Slikka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (19): 1903–15.
14. Hammarlund E, Thomas A, Poore EA, Amanna IJ, Rynko AE, Mori M et al. Durability of vaccine-induced immunity against tetanus and diphtheria toxins: a cross-sectional analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (9): 1111–8. doi: 10.1093/cid/ciw066.

Об авторах

- Колодкина Валентина Леонидовна – к. м. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. Филимонова 23, г. Минск, Беларусь.
- Самойлович Елена Олеговна – д. м. наук, профессор, заведующая лабораторией вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. Филимонова 23, г. Минск, Беларусь.
- Мартинов Владимир Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии. Филимонова 23, г. Минск, Беларусь.
- Глинская Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по эпидемиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». К.Цеткин, 4, г. Минск, Беларусь.
- Высоцкая Вероника Станиславовна – заведующий отделением иммунопрофилактики отдела эпидемиологии государственного учреждения «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». К. Цеткин, 4, г. Минск, Беларусь.

About the Authors

- Valentina L. Kolodkina – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. Filimonova 23. Minsk, Belarus.
- Elena O. Samoilovich – MDh, Professor, Head of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. Filimonova 23. Minsk, Belarus.
- Vladimir S. Martinov – Junior Researcher of the Laboratory of Vaccine-Controlled Infections of the Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology. Filimonova 23. Minsk, Belarus.
- Irina N. Glinskaya – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for the Epidemiology of the State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health». K. Tsetkin, 4. Minsk, Belarus.
- Veronika S. Vysotskaya, Head of the Department of Immunoprophylaxis of the Department of Epidemiology of the State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health». K. Tsetkin, 4, Minsk, Belarus.

Распространенность бактерий рода *Acinetobacter* в медицинских организациях Кемеровской области

М. А. Шмакова¹ (mariya.shmakova.88@mail.ru), Т. А. Штернис¹,
Т. П. Желнина¹, Е. Б. Брусина^{1, 2}

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-27-31

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Резюме

Выполнено описательное ретроспективное сплошное эпидемиологическое исследование случаев выделения бактерий рода *Acinetobacter* (инфекций, колонизации) в Кемеровской области за пятилетний период (2012–2016 гг.). Всего изучены исходы лечения 113 967 пациентов, у 1742 из которых выявлены *Acinetobacter* spp. Среднемноголетняя частота выделения *Acinetobacter* spp. у пациентов составила 15,29 на 1000 обследованных, доля в структуре возбудителей – 1,32%. Частота выделения *Acinetobacter* spp. у взрослых в 2,15 раза выше, чем у детей, $\chi^2 = 105,609$, $p = 0,000$. В многолетней динамике (2012–2016 гг.) наблюдается тенденция к снижению частоты встречаемости *Acinetobacter* spp. (средний темп роста 53,7%, средний темп прироста – 46,3%, $y = -2,054x + 21,346$, $R^2 = 0,8692$). Распространенность бактерий рода *Acinetobacter* в наблюдаемых отделениях отличалась в 28,5 раз: минимальные показатели зафиксированы в отделениях оториноларингологии (2,55 на 1000 пациентов), максимальные – в отделениях нейрохирургии (72,16 на 1000 пациентов), $p = 0,000$. Частота выявления бактерий рода *Acinetobacter* в отделениях реанимации и интенсивной терапии составила 34,84 на 1000 пациентов. Среди всех выделенных *Acinetobacter* spp. были устойчивы к карбапенемам 46% штаммов, частота их выявления составила 7,12 на 1000 обследованных пациентов, при этом в отделениях с высоким риском инфицирования она достигала 19,0 на 1000 обследованных ($p = 0,000$).

Ключевые слова: *Acinetobacter* spp., частота, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, группы риска, чувствительность к антимикробным препаратам

Для цитирования: Шмакова М. А., Штернис Т. А., Желнина Т. П., Брусина Е. Б. Распространенность бактерий рода *Acinetobacter* в медицинских организациях Кемеровской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 27-31. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-27-31

Prevalence *Acinetobacter* spp. in Kemerovo Region Healthcare Settings

M. A. Shmakova¹ (mariya.shmakova.88@mail.ru), T. A. Shternis¹, T. P. Zhelnina¹, E. B. Brusina^{1, 2}

¹Kemerovo State Medical University, Russian Federation

²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

The descriptive retrospective epidemiological study of *Acinetobacter* spp. cases in healthcare units was performed in Kemerovo regions (2012–2016). Total 113967 outcomes of treatment were studied and 1742 *Acinetobacter* spp. were identified. The incidence of *Acinetobacter* spp. was 15.29 per 1000 patients, the share of this pathogens was 1.32%. Frequency of *Acinetobacter* spp. cases in adults was 2.15 times higher than in children, $\chi^2 = 105.609$, $p = 0.000$. We revealed a trend to decrease the incidence of *Acinetobacter* spp. (the average growth rate is 53.7%, the average growth rate is 46.3%, $y = -2.054x + 21.346$, $R^2 = 0.8692$) during the long-term period (2012–2016). *Acinetobacter* spp. prevalence differed in 28.5 times from 2.55 to 72.16 per 1,000 patients, $p = 0,000$. Patients of neurosurgical units were under the highest infection risk. The *Acinetobacter* spp. incidence in the intensive care units was 34.84 per 1000 patients. Among all the isolated *Acinetobacter* spp. 46% of the strains were resistant to carbapenems (7.12 per 1000 patients), while for the units with a high risk of infection it reached to 19.0 per 1000 patients ($p = 0,000$).

Key words: *Acinetobacter* spp., incidence, healthcare-associated infections, groups at risk, antibiotic sensitivity

For citation: Mariya A. Shmakova, Tatyana A. Shternis, Tatyana. P. Zhelnina, Elena B. Brusina.

Prevalence *Acinetobacter* spp. in Kemerovo Region Healthcare. Settings Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 27-31.

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-27-31 (in Russian)

Введение

Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), вызванных

возбудителями группы сапронозов, представляет для медицинского сообщества как научный, так и практический интерес. Он обусловлен:

- высокой экологической пластичностью этих микроорганизмов и способностью быстро формировать госпитальные клоны;
- возрастающей мультирезистентностью к антимикробным препаратам;
- тяжестью течения присоединяющихся инфекций и высоким риском неблагоприятных исходов;
- особенностями в организации профилактических и противоэпидемических мероприятий [1].

Acinetobacter spp. относится к группе сапронозов и в развитых странах входит в число шести бактерий (ESKAPE1-патогены)¹ опасных для населения [2]. В последнее десятилетие частота инфекций, вызванных бактериями рода *Acinetobacter*, значительно увеличилась, описаны многочисленные вспышки в медицинских организациях [3–5]. Виды *Acinetobacter* являются убиквитарными, способны доминировать во многих экологических нишах [6], широко распространены в природе и обнаруживаются в илистой почве, на участках, загрязненных углеводородами, в сточных водах, а также на растениях (в том числе овощах), у животных и людей [7]. *Acinetobacter spp.* способны ингибировать рост конкурирующих видов посредством секреции органических кислот, биосурфактантов, что в сочетании с мультирезистентностью к антимикробным препаратам определяет их высокую способность к колонизации больничной среды и формированию госпитальных клонов [6]. Известно, что инфекции у людей, вызванные некоторыми представителями *Acinetobacter spp.*, в основном приобретены после контакта с контаминированными медицинскими изделиями или в результате прямого контакта пациента с медицинским персоналом [8]. Среди различных видов *Acinetobacter spp.* в последние десятилетия *Acinetobacter baumannii* стал клинически значимым патогеном, вызывающим широкий спектр ИСМП, а также инфекций, возникающих в зонах военных действий и стихийных бедствий [9]. Однако ряд исследований показали, что необычные и недавно описанные виды *Acinetobacter*, такие как *Acinetobacter septicus* и *Acinetobacter bereziniae* также вовлечены в эпидемический процесс, а некоторые из них были устойчивы к карбапенемам [10–12].

Acinetobacter spp. характеризуется высокой генетической гетерогенностью [13], что определяет региональные особенности инфекций, вызванных этими микроорганизмами.

Цель – изучить эпидемиологические закономерности циркуляции *Acinetobacter spp.* в медицинских организациях Кемеровской области.

Материалы и методы

Выполнено описательное ретроспективное сплошное эпидемиологическое исследование случаев выделения бактерий рода *Acinetobacter* (инфекций, колонизации) в Кемеровской области с 2012 по 2016 г. Всего изучены исходы лечения 113 967 пациентов, у 1742 из которых выявлены *Acinetobacter spp.* Критерием включения в исследование было наличие микробиологического обследования; критерием исключения – его отсутствие. Выделение и идентификация *Acinetobacter spp.* проводились стандартными методами. Определение чувствительности к антибиотикам: диско-диффузионным методом в агаре и методом серийных разведений с определением минимальных ингибирующих концентраций анализатором Vitek 2 compact (США).

Статистическая обработка информации проводилась с учетом характера распределения полученных данных. Полученные данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому для определения статистической значимости различий сопоставляемых совокупностей использовались непараметрические критерии оценки результатов исследования. Риск инфекций выражали расчетом отношения шансов и доверительных интервалов. Различия между показателями оценивались при помощи критерия χ^2 при уровне доверительных значений $p < 0,05$. Использован эпидемиологический калькулятор WINPEPI, version 11.65.

Результаты и их обсуждение

Среднеголетняя частота выделения *Acinetobacter spp.* у пациентов составила 15,29 на 1000 обследованных, доля в структуре возбудителей – 1,32%. Частота выделения *Acinetobacter spp.* у взрослых в 2,15 раза выше, чем у детей, $\chi^2 = 105,609$, OR = 2,15 [ДИ = 1,85–2,51], $p = 0,000$, (табл. 1).

В многолетней динамике (2012–2016 гг.) наблюдается тенденция к снижению частоты встречаемости *Acinetobacter spp.* средний темп роста 53,7%, средний темп прироста – 46,3%, $y = -2,054x + 21,346$, $R^2 = 0,8692$.

Результаты изучения распространенности *Acinetobacter spp.* в медицинских организациях Кемеровской области согласуются с итогами других исследований [14, 15]. Не удалось выявить возможного влияния на эпидемический процесс *Acinetobacter spp.* изменений в медицинских технологиях и существенных перемен в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинских организаций, направленных на снижение распространенности *Acinetobacter spp.* в изучаемый период. Возможно лишь предположить наличие резервационных процессов в популяции *Acinetobacter spp.*, обусловленных биологическими свойствами возбудителя.

Установлена выраженная неравномерность проявлений эпидемического процесса *Acinetobacter spp.* в зависимости от профиля отделений (рис. 2).

¹ Термин «ESKAPE» – обозначает группу бактерий и представляет собой аббревиатуру из первых букв их родовых наименований: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacter*.

Таблица 1

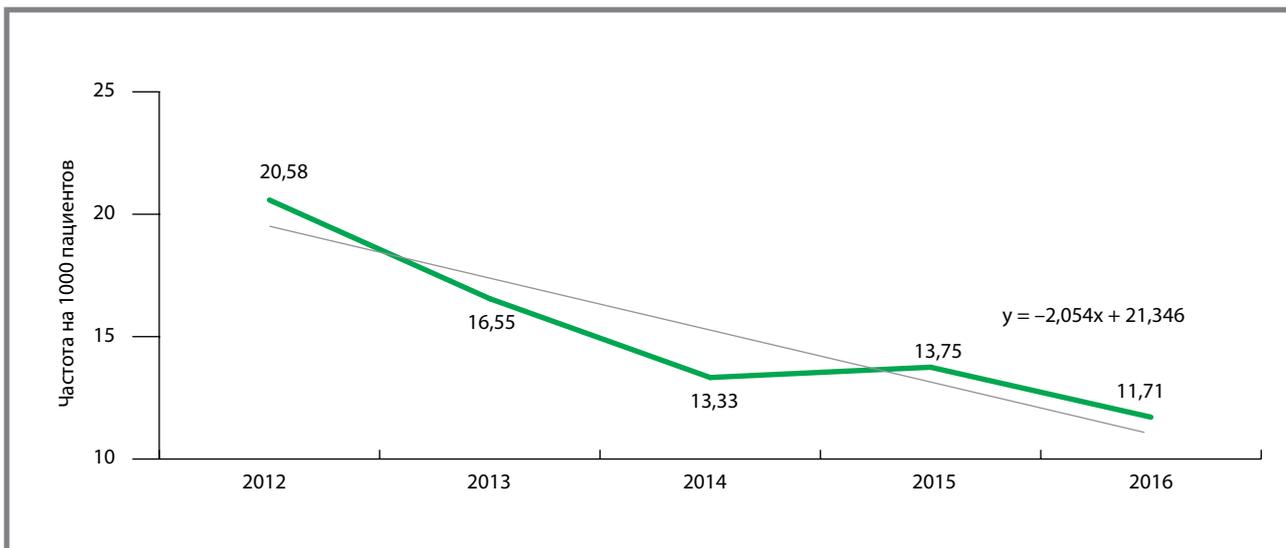
Частота выделения бактерий рода *Acinetobacter* у взрослых и детей в медицинских организациях Кемеровской области (2012–2016 гг.) Frequency of isolation of bacteria of the genus *Acinetobacter* in adults and children in healthcare settings of the Kemerovo region (2012–2016)

	Дети Children	Взрослые Adults
Всего обследовано Total	24 311	89 656
<i>Acinetobacter</i> spp.	195	1547
Частота на 1000 пациентов Frequency per 1000 patients	8,02	17,25
95% ДИ CI	[7,37; 8,67]	[16,88; 17,62]

Рисунок 1.

Многолетняя динамика частоты встречаемости *Acinetobacter* spp. у пациентов медицинских организаций Кемеровской области (2012–2016 гг.)

Long-term dynamics of incidence of *Acinetobacter* spp. patients of healthcare settings of the Kemerovo region (2012–2016)



Распространенность бактерий рода *Acinetobacter* в наблюдаемых отделениях отличалась в 28,5 раз: минимальные показатели зафиксированы в отделениях оториноларингологии (2,55 на 1000 пациентов), максимальные – нейрохирургии (72,16 на 1000 пациентов), $p = 0,000$. При этом частота выявления бактерий рода *Acinetobacter* в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которые традиционно относят к отделениям высокого риска инфицирования этим возбудителем, составила 34,84 на 1000 пациентов, что в 2 раза ниже в сравнении с отделениями нейрохирургии ($p = 0,000$). Таким образом, группу высокого риска инфицирования бактериями рода *Acinetobacter* составили пациенты с неврологическим дефицитом, которым применялись инвазивные медицинские технологии. В педиатрических стационарах таких закономерностей не выявлено, в отделениях нейрохирургического и неврологического профиля частота выявления *Acinetobacter* spp. у детей составила 0,02 на 1000 обследованных ($p > 0,05$).

В публикациях как зарубежных, так и отечественных авторов отмечается высокий уровень колонизации ран бактериями рода *Acinetobacter* у пациентов с ожогами [16, 17]. В нашем исследовании частота инфицирования ожоговых ран *Acinetobacter* spp. была низкой и составила 3,82 на 1000 обследованных. Для сравнения, в проведенном в 2005 г. исследовании частота инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., в ожоговых стационарах составляла 53,56 на 1000 обследованных пациентов [18]. С одной стороны, такие различия обусловлены возросшей степенью эпидемиологической безопасности при оказании медицинской помощи ожоговым больным, с другой – наличием или отсутствием условий для формирования госпитального клона. Как известно, большое число пациентов с обширными инфицированными раневыми поверхностями определяет интенсивную циркуляцию в таком стационаре возбудителей ИСМП, высокий риск формирования госпитального клона. Именно поэтому ожоговые

Рисунок 2.

Распространенность *Acinetobacter spp.* в различных отделениях стационара Кемеровской области (2012–2016 гг.)
*The prevalence of *Acinetobacter spp.* in various healthcare settings of the hospital in the Kemerovo region (2012–2016)*

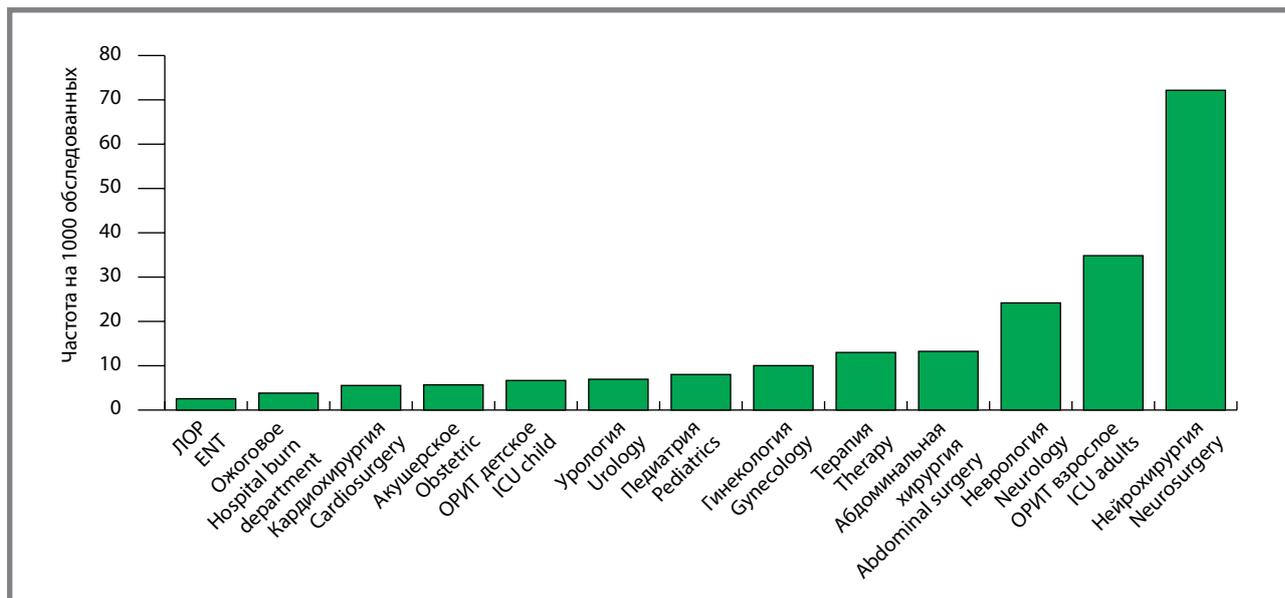
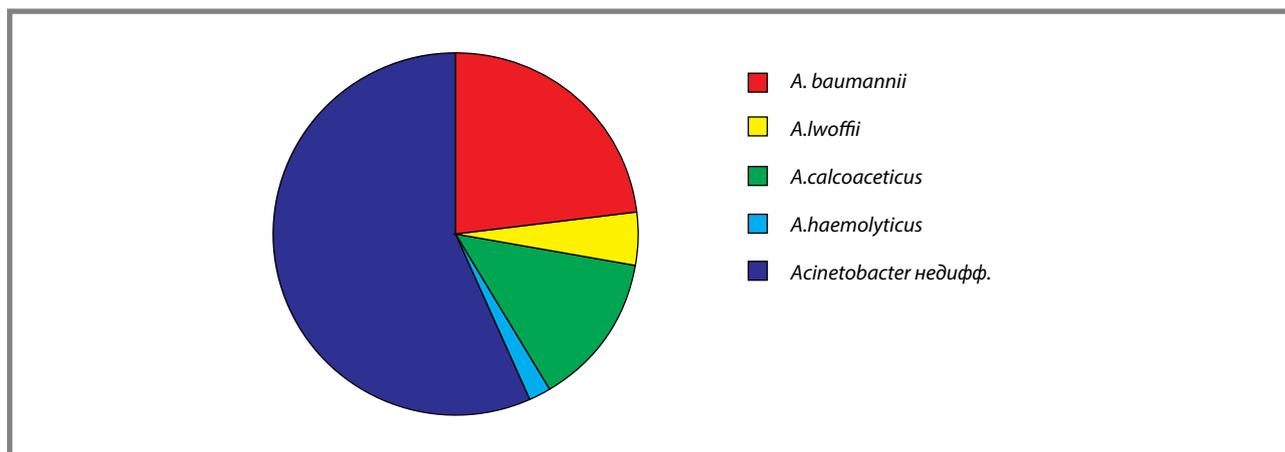


Рисунок 3.

Структура *Acinetobacter spp.*, выделенных в медицинских организациях Кемеровской области (2012–2016 гг.)
*Structure of *Acinetobacter spp.*, Isolated in healthcare settings of the Kemerovo region (2012–2016)*



отделения должны в отношении любых микроорганизмов-возбудителей ИСМП рассматриваться, как отделения высокого риска.

Несмотря на современные возможности идентификации штаммов, более чем у половины культур идентифицировать вид не удалось. Структура выделенных *Acinetobacter spp.* (n = 1742) была представлена недифференцированными *Acinetobacter spp.* (56%), *Acinetobacter baumannii* (23%), *Acinetobacter calcoaceticus* (14%), *Acinetobacter lwoffii* (5%), *Acinetobacter haemolyticus* (2%) (рис. 3).

В структуре выделенных *Acinetobacter spp.* среди пациентов отделений педиатрического профиля и обследованными взрослыми различий не установлено. В отделениях высокого риска, где оказывалась помощь пациентам с нейродефицитом, а так же в ОРИТ в структуре выделенных

Acinetobacter spp. более половины составили *Acinetobacter baumannii* (54%).

В общей структуре ИСМП, вызванных *Acinetobacter spp.*, преобладали инфекции дыхательных путей (37%), доля раневой инфекции составила 26%, инфекций мочевыводящих путей – 17%, бактериемий – 20%. При этом в отделениях высокого риска у нейрохирургических больных преобладали раневые инфекции (54%), а у пациентов ОРИТ – инфекции дыхательных путей (42%).

Среди всех выделенных *Acinetobacter spp.* 46% штаммов были устойчивы к карбапенемам, частота их выявления составила 7,12 на 1000 обследованных пациентов, при этом в отделениях с высоким риском инфицирования она достигала 19,0 на 1000 обследованных (p = 0,000).

Выводы

1. *Acinetobacter spp.* выявлен у каждого 65-го обследованного микробиологически пациента, что соответствует умеренному риску инфицирования.
2. Выявлен высокий риск присоединения ИСМП, вызванных *Acinetobacter spp.*,

у пациентов нейрохирургических отделений и ОРИТ.

3. Частота выявления *Acinetobacter spp.*, устойчивых к карбапенемам, составила 7,12 на 1000 обследованных пациентов, при этом в отделениях с высоким риском инфицирования она достигала 19,0 на 1000 обследованных.

Литература

1. Брусина Е. Б. Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных возбудителями группы сапронозов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015; 2 (81): 5057.
2. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: ESKAPE. J. Infect. Dis. 2008; 197 (8):107981.
3. Dettori M, Piana A, Deriu MG, Lo Curto P, Cossu A, Musumeci R et al. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. New Microbiol. 2014; 37 (2):18591.
4. Alfandari S, Gois J, Delannoy PY, Georges H, Boussekey N, Chiche A et al. Management and control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. Med. Mal. Infect. 2014; 44 (5): 22931. doi: 10.1016/j.medmal.2014.03.005.
5. Robustillo-Rodela A, Pérez-Blanco V, Espinel Ruiz M. A., Ruiz Carrasco G., Figueira Iglesias J. C., Abad Martín D. Successful control of 2 simultaneous outbreaks of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. J. Infect. Control. 2017; 45 (12):13561362. doi: 10.1016/j.ajic.2017.07.018.
6. Cray JA, Bell ANW, Bhaganna P, Mswaka AY, Timson DJ, Hallsworth J E. The biology of habitat dominance; can microbes behave as weeds? Microb. Biotechnol. 2013; 6: 453492. 10.1111/1751-7915.12027.
7. Doughari HJ., Ndadidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter spp.*: an overview. Microbes Environ. 2011; 26, 101–112. 10.1264/jsm2.ME10179.
8. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. FEMS Microbiol. Rev. 2013; 37:130–155.
9. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 2008; 21: 538–582. 10.1128/CMR.00058-07.
10. Kilic A, Li H, Mellmann A, Basustaoglu AC, Kul M, Senses Z et al. *Acinetobacter septicus* sp. nov. association with a nosocomial outbreak of bacteremia in a neonatal intensive care unit. J. Clin. Microbiol. 2008; 46: 902–908. 10.1128/JCM.01876-07.
11. Kuo S-C, Fung C-P, Lee Y-T, Chen C-P, Chen T-L. Bacteremia due to *Acinetobacter* Genomic Species 10. J. Clin. Microbiol. 2010; 48, 586–590. 10.1128/JCM.01857-09.
12. Sung JY, Koo SH, Kim S, Kwon KC. Epidemiological characterizations of class 1 integrons from multidrug-resistant *Acinetobacter* isolates in Daejeon, Korea. Ann. Lab. Med. 2014; 34: 293–299. 10.3343/alm.2014.34.4.293.
13. Соломенный А. П., Зубарева Н. А., Гончаров А. Е. Генотипический анализ нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii*. Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015; Том 17 (4): 297300.
14. Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Ruiz de Alegria C et al. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection. Medicine (Baltimore). 2014; 93 (5): 202210.
15. Чеботарь И. В., Лазарева А. В., Масалов Я. К., Михайлович В. М., Маянский Н. А. *Acinetobacter*: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 69 (910):3950. DOI:10.15690/vramn.v69i9-10.1130.
16. Adibhesami H, Douraghi M, Zeraati H, Bazmi F, Rahbar M, Pourmand MR et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) recovered from burn patients. J. Pharm. Sci. 2016;19 (3): 339348.
17. Воробьева О. Н., Денисенко Л. И., Жилина Н. М. Этиология гнойно-септических процессов у ожоговых больных. Бюллетень СО РАМН. 2010; 6: 5763.
18. Новичкая Н. В., Брусина Е. Б., Демин И. А. Возбудители раневых инфекций в ожоговом отделении многопрофильного стационара. Медицина в Кузбассе. 2005; 3: 5658.

References

19. 1. Brusina E. B. Epidemiology of Healthcare-Associated Infections, Coupled by Saprozoetes Group Pathogens. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 2 (81): 5057 (in Russian).
20. 2. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: ESKAPE. J. Infect. Dis. 2008; 197 (8):10791081.
21. 3. Dettori M, Piana A, Deriu M. G., Lo Curto P, Cossu A., Musumeci R. et al. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. New Microbiol. 2014; 37 (2):185191.
22. 4. Alfandari S, Gois J, Delannoy PY, Georges H, Boussekey N, Chiche A et al. Management and control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. Med. Mal. Infect. 2014; 44 (5): 22931. doi: 10.1016/j.medmal.2014.03.005.
23. 5. Robustillo-Rodela A, Pérez-Blanco V, Espinel Ruiz MA, Ruiz Carrasco G, Figueira Iglesias JC, Abad Martín D. Successful control of 2 simultaneous outbreaks of OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. J. Infect. Control. 2017; 45 (12):13561362. doi: 10.1016/j.ajic.2017.07.018.
24. 6. Cray JA, Bell ANW, Bhaganna P, Mswaka AY, Timson DJ, Hallsworth J E. The biology of habitat dominance; can microbes behave as weeds? Microb. Biotechnol. 2013; 6: 453492. 10.1111/1751-7915.12027.
25. 7. Doughari HJ., Ndadidemi PA, Human IS, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter spp.*: an overview. Microbes Environ. 2011; 26, 101–112. 10.1264/jsm2.ME10179.
26. 8. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. FEMS Microbiol. Rev. 2013; 37:130–155.
27. 9. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 2008; 21: 538–582. 10.1128/CMR.00058-07.
28. 10. Kilic A, Li H, Mellmann A, Basustaoglu AC, Kul M, Senses Z et al. *Acinetobacter septicus* sp. nov. association with a nosocomial outbreak of bacteremia in a neonatal intensive care unit. J. Clin. Microbiol. 2008; 46: 902–908. 10.1128/JCM.01876-07.
29. 11. Kuo S-C, Fung C-P, Lee Y-T, Chen C-P, Chen T-L. Bacteremia due to *Acinetobacter* Genomic Species 10. J. Clin. Microbiol. 2010; 48, 586–590. 10.1128/JCM.01857-09.
30. 12. Sung JY, Koo SH, Kim S, Kwon KC. Epidemiological characterizations of class 1 integrons from multidrug-resistant *Acinetobacter* isolates in Daejeon, Korea. Ann. Lab. Med. 2014; 34: 293–299. 10.3343/alm.2014.34.4.293.
31. 13. Solomenniy AP, Zubareva NA, Goncharov AE. Genotyping analysis of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2015; 17 (4): 297300 (in Russian).
32. 14. Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Ruiz de Alegria C et al. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection. Medicine (Baltimore). 2014; 93 (5): 202210.
33. 15. Чеботарь И. В., Лазарева А. В., Масалов Я. К., Михайлович В. М., Маянский Н. А. *Acinetobacter*: microbiological, pathogenetic and resistant properties. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 2014; 69 (910): 3950. DOI:10.15690/vramn.v69i9-10.1130 (in Russian).
34. 16. Adibhesami H, Douraghi M, Zeraati H, Bazmi F, Rahbar M, Pourmand MR et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) recovered from burn patients. J. Pharm. Sci. 2016;19 (3): 339348.
35. 17. Vorobyeva O. N., Denisenko L. I., Zhilina N. M. Etiology of purulent-septic processes in burn patients. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2010; (6): 5763 (in Russian).
36. 18. Novitskaya N. V., Brusina E. B., Demin I. A. The causative agents of wound infections in burn care unit. Medicina Kuzbassa. [Medicine in the Kuzbass]. 2005; 3: 5658 (in Russian).

Об авторах

- Мария Александровна Шмакова – аспирант второго года кафедры эпидемиологии. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 21, Кемерово, 650056, Россия

About the Authors

- Maria Aleksandrovna Shmakova – post-graduate student of the second year of the department epidemiology. Kemerovo State Medical University. Voroshilov Str. 21, Kemerovo, 650056, Russia

Взаимоотношения представителей восьми родов отряда *Siphonaptera* и *Yersinia pestis* из тувинского природного очага чумы

Л. П. Базанова, А. Я. Никитин (nikitin@irk.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-32-37

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Иркутск. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

Резюме

Взаимоотношения чумного микроба и блох являются необходимым условием оценки роли переносчиков в поддержании циркуляции возбудителя. Цель работы – сравнительный анализ частоты формирования чумным микробом «глыбок» и «блоков» в организме блох, паразитирующих на основном и второстепенных носителях возбудителя чумы в Тувинском природном очаге. Материалы и методы. Проанализированы результаты опытов с представителями восьми родов отряда *Siphonaptera* и *Yersinia pestis* subsp. *pestis* из Тувинского очага. В качестве прокормителей блох использованы млекопитающие с различной эпизоотологической ролью в очаге. Оценивали частоту образования «блоков», бактериальных «глыбок» и гибели инфицированных насекомых. Результаты и обсуждение. Наиболее высокий уровень блокообразования наблюдали у *Citellophilus tesquorum altaicus*, *Frontopsylla elatoides*, *Neopsylla mana*, *Oropsylla alaskensis*, *Rhadinopsylla li transbaicalica* – паразитов основного носителя – *Spermophilus undulatus*. Формирование «глыбок» чаще отмечали у *F. hetera*, *Paradoxopsyllus scalonae*, *P. scorodumovi*, *P. dashidorzhii*, *Amphipsylla primaris* – эктопаразитов второстепенных носителей – *Ochotona pallasi*, *Alticola strelzovi*. Выявлена положительная связь между частотой образования конгломератов возбудителя в организме блох и их смертностью. При условии высокой степени агрегированности микроба наблюдалась максимальная гибель переносчика. Предполагается, что блохи основного носителя в большей степени участвуют в распространении чумного микроба, а эктопаразиты второстепенных носителей в его персистенции.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, носитель, блоха, «блок» преджелудка, бактериальные «глыбки»

Для цитирования: Базанова Л. П., Никитин А. Я. Взаимоотношения представителей восьми родов отряда *Siphonaptera* и *Yersinia pestis* из тувинского природного очага чумы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 32–37. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-32-37

Relationship of the Representatives of Eight Genera of Siphonaptera Order and Yersinia Pestis from Tuva Natural Plague Focus

L. P. Bazanova, A. Ya. Nikitin (nikitin@irk.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-32-37

Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk, Russia. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

Abstract

Mutual relations of *Yersinia pestis* and fleas are a necessary condition to estimation the role of carriers in maintenance of the causative agent circulation. Objective – the comparative analysis of frequency of «conglomerate» and «block» formations by *Y. pestis* in fleas parasitizing on the main and minor carriers in the Tuva natural focus. Materials and methods. Results of experiments with representatives of eight genera of *Siphonaptera* order and *Y. pestis* subsp. *pestis* from the Tuva focus were analyzed. Mammals with various epizootological roles in the focus were used as flea fooders. Frequency of «block» and bacterial «conglomerate» formations and death of the infected insects was estimated. Results and discussion. The highest level of block formation was observed in *Citellophilus tesquorum altaicus*, *Frontopsylla elatoides*, *Neopsylla mana*, *Oropsylla alaskensis*, *Rhadinopsylla li transbaicalica* – parasites of the basic carrier (*Spermophilus undulates*). Formation of «conglomerates» was more often revealed in *F. hetera*, *Paradoxopsyllus scalonae*, *P. scorodumovi*, *P. dashidorzhii*, *Amphipsylla primaris* – ectoparasites of the minor carriers (*Ochotona pallasi*, *Alticola strelzovi*). Positive connection between frequency of *Y. pestis* conglomerate formations in fleas and their death rate was detected. Maximal death rate of the carrier was observed at high degree of *Y. pestis* aggregation. It was supposed that fleas of the basic carrier participated in a greater degree in *Y. pestis* distribution and ectoparasites of the secondary carriers – in its persistence.

Key words: *Yersinia pestis*, carrier, flea, proventriculus «block», bacterial «conglomerate»

For citation: Bazanova L. P., Nikitin A. Ya. Relationship of the Representatives of Eight Genera of Siphonaptera Order and Yersinia Pestis from Tuva Natural Plague Focus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-32-37 (in Russian)

Введение

Блохи (отряд *Siphonaptera*) представляют одну из наиболее важных групп кровососущих насекомых,

являясь переносчиками различных возбудителей болезней человека и животных, из которых первостепенное значение имеет возбудитель чумы.

Взаимоотношения возбудителя чумы с организмом блохи отличаются разнообразием, а их исход зависит как от свойств циркулирующих штаммов *Yersinia pestis*, так и от видовых особенностей переносчика [1]. Способность чумного микроба к агрегированию и образованию внеклеточной биопленки проявилась в организме блох в виде феномена «блока» преджелудка, что служит основой для реализации трансмиссивной передачи возбудителя и его длительной персистенции [2–4]. Предшествующее блокообразованию формирование конгломератов («глыбок») у насекомых трактуется как физическое состояние агрегированности чумного микроба, а «блок» преджелудка как высшая степень этого состояния [5, 6]. На блохах из сибирских природных очагов чумы показано, что формирование чумным микробом бактериальных «глыбок» в организме этих насекомых не только начальная стадия блокообразования, но и самостоятельное явление, позволяющее осуществлять трансмиссию возбудителя, причем в отдельных случаях с агональной бактериемией у прокормителя [7, 8].

В Тувинском природном очаге основной носитель чумного микроба – длиннохвостый суслик (*Spermophilus undulatus*). Роль монгольской пищухи (*Ochotona pricei*), даурской пищухи (*O. daurica*) и плоскочерепной полевки (*Alticola strelzovi*) оценивается как второстепенная [9]. Основу таксоценоза блох длиннохвостого суслика составляют шесть видов: *Citellophilus tesquorum altaicus* (Ioff, 1936), *Oropsylla alaskensis* (Baker, 1904), *Frontopsylla elatoides elatoides* Wagner, 1928, *Rhadinopsylla li transbaicalica* Ioff et Tiflov, 1947, *Neopsylla mana* Wagner, 1927, *F. hetera* Wagner, 1933. Первые три вида – специфичные паразиты длиннохвостого суслика, остальные могут паразитировать на широком круге хозяев в степных биотопах. Тем не менее, четвертый и пятый виды из таксоценоза предпочитают в качестве прокормителя суслика, шестой является массовым паразитом пищух и обычным паразитом суслика [10]. Монгольская пищуха заселяет в Туве обширные территории, часто совместно с основным носителем – длиннохвостым сусликом. Естественная зараженность возбудителем чумы в Тувинском природном очаге установлена для нескольких массовых видов блох монгольской пищухи: *Ctenophyllus hirticrus* (Jordan et Rothschild, 1923), *Paramonopsyllus scalonae* (Vovchinskaya, 1950), *Amphipsylla runatus* (Jordan et Rothschild, 1923), *Frontopsylla hetera* Wagner, 1933, *Paradoxopsyllus dashidorzhii* Scalon, 1953, а для *P. scorodumovi* Scalon, 1935 выявлена возможность передачи чумного микроба [10].

В последние годы в Тувинском природном очаге наблюдается трансформация паразитоценозов и возрастание эпизоотической активности [11, 12]. В этой связи анализ взаимоотношений чумного микроба и блох, паразитирующих на зверьках с разной эпизоотической ролью в очаге, является одним

из необходимых условий при оценке эффективности переносчиков в циркуляции возбудителя.

Цель работы – сравнительный анализ частоты формирования чумным микробом «глыбок» и «блоков» в организме блох, паразитирующих на основном и второстепенном носителях возбудителя чумы в Тувинском природном очаге, для оценки их векторного потенциала.

Материалы и методы

Проанализированы данные, полученные при экспериментальных исследованиях взаимоотношений с чумным микробом блох 11 видов восьми родов: *C. tesquorum altaicus*, *F. elatoides*, *F. hetera*, *N. mana*, *O. alaskensis*, *R. li transbaicalica*, *P. scalonae*, *P. scorodumovi*, *P. dashidorzhii*, *Amphipsylla primaris*, *Xenopsylla cheopis*. В опытах использованы 10 видов блох-переносчиков возбудителя из Тувинского природного очага чумы. Для сравнительного анализа взяты данные опытов со штаммами чумного микроба, изолированными на территории Тувинского очага, и блохой *X. cheopis* как представителя вида высокоактивных переносчиков чумы и модельным объектом для многих экспериментальных исследований [3, 6, 13]. Взятых в эксперименты блох и их прокормителей инфицировали типичными для Тувинского природного очага штаммами *Yersinia pestis* subsp. *pestis*. Опыты с эктопаразитами из Тувинского природного очага с использованием естественных прокормителей (*S. undulatus*, *O. pallasi*, *A. strelzovi*) проведены на базе лаборатории Монгун-Тайгинского эпидотряда Тувинской противочумной станции. Опыты с *X. cheopis* осуществлены в лаборатории экспериментальных животных Иркутского противочумного института на лабораторных белых мышах – *Mus musculus*. Объекты и объем исследованного материала приведены в таблице 1.

Подробно методы заражения, содержания насекомых, исследования органов экспериментальных зверьков, использованных для подкормок эктопаразитов, отражены в ранее опубликованных работах [7, 14–16]. Особенности взаимоотношений возбудителя чумы с блохами оценивали по доле особей с бактериальными «глыбками» и полными «блоками» в расчете на одну подкормку и индексу агрегированности микроба (отношение доли блох с «блоками» к доле насекомых с «глыбками»). Кроме того, учитывали показатель смертности инфицированных насекомых для установления влияния зараженности блох чумным микробом на их жизнедеятельность. Статистическая обработка проведена стандартными методами вариационной статистики [17].

Результаты и обсуждение

В таблице 2 приведены средние значения доли блох с «блоками» и бактериальными «глыбками» за одну подкормку в опытах с использованием разных прокормителей. Установлено, что

Таблица 1.

Объекты и объем исследованного в экспериментах материала
 The objects and the volume of the material studied in the experiments

Виды блох Types of fleas	Количество исследованных имаго Number of imago examined
<i>Amphipsylla primaris primaris</i>	662
<i>Citellophilus tesquorum altaicus</i>	14135
<i>Frontopsylla elatoides elatoides</i>	491
<i>F. hetera</i> Wagner	158
<i>Noopsylla. mana</i>	194
<i>Oropsylla alaskensis</i>	218
<i>Paradoxopsyllus scorodumovi</i>	304
<i>P. dashidorzhii</i>	115
<i>P. scalonae</i>	115
<i>Rhadinopsylla li transbaikalica</i>	249
<i>Xenopsylla cheopis</i>	3384
Всего блох: Total fleas:	20 025
Виды зверьков: Types of animals:	Количество исследованных особей Number of examined animals
Длиннохвостый суслик Long-tailed gopher (<i>Spermophilus undulatus</i>)	587
Монгольская пищуха Mongolian pika (<i>Ochotona pallasi</i>)	79
Плоскочерепная полевка Strelzow's Mountain Vole (<i>Alticola strelzovi</i>)	32
Белая мышь White mouse (<i>Mus musculus</i>)	918
Всего зверьков Total animals:	1616

формирование бактериальных «глыбок» происходит у всех 10 исследованных видов из Тувинского природного очага чумы, даже в случае отсутствия формирования полных «блоков».

Выявлено (см. табл. 2), что у блох основного носителя более высокий показатель блокообразования ($1,5 \pm 0,13\%$) и индекс агрегированности возбудителя ($0,11 \pm 0,05$), но доля особей со сформировавшимися «глыбками» ($16,8 \pm 0,65\%$) меньше, чем у эктопаразитов зверьков, играющих второстепенную роль в эпизоотическом процессе ($0,69 \pm 0,11$; $0,03 \pm 0,01$; $27,10 \pm 0,82$ соответственно). Несмотря на небольшое число сравниваемых видов, различия по доле особей с «глыбками» среди блох основного и второстепенного носителей чумы статистически значимы ($t = 2,73$; $df = 8$; $P < 0,05$).

Индекс агрегированности микроба показывает, что у эктопаразитов суслика в эксперименте на сто особей с «глыбками» приходится от двух до 28 (в среднем 11), а у блох *O. pallasi* – от нуля до двух особей с «блоком». У блохи *A. primaris*, довольно часто встречающейся как на плоскочерепной полевке, так и на монгольской пищухе, формируется до восьми «блоков» на сто особей с «глыбками», что также меньше, чем в среднем у блох

длиннохвостого суслика (см. табл. 2). Поскольку процесс образования «блоков» и «глыбок» имеет у блох основного носителя в Тувинском природном очаге чумы сезонные особенности [15], вывод о характере различий в частоте их формирования у насекомых с разных хозяев требует более тщательного анализа с учетом времени проведения отдельных экспериментов.

Блоха *C. tesquorum* относится к активным переносчикам [1]. В организме активных переносчиков формирование «глыбок» чаще сопровождается блокообразованием, что обеспечивает агональную бактериемию у зверьков, а значит и дальнейшую трансмиссию возбудителя. Из всех взятых в анализ видов блох диких зверьков именно у этих насекомых максимальный индекс агрегированности чумного микроба (см. табл. 2). Еще более высокий показатель отмечен у *X. cheopis*, самого известного и высокоактивного в настоящее время переносчика, у которого данный индекс превышает единицу. Этот факт свидетельствует, что в организме *X. cheopis* формируются в основном «блоки», причем в большинстве случаев без начальной стадии формирования – бактериальных «глыбок».

В таблице 3 приведены данные о смертности зараженных возбудителем чумы блох после

Таблица 2.

Степень агрегированности возбудителя в организме переносчиков из Тувинского природного очага чумы
The degree of aggregation of the pathogen in the body from the Tuva natural foci of the plague

Основной хозяин блох и прокормитель в опытах The main host of fleas and the feeder in experiments	Роль в эпизоотическом процессе Role in the epizootic process	Виды блох Types of fleas	Средняя за подкормку доля блох Average for top dressing the proportion of fleas (%)		Индекс агрегированности Aggregation index
			с «блоками» with «block»	с «глыбками» with «conglomerate»	
<i>S. undulatus</i>	Основной носитель Main vector	<i>C. tesquorum altaicus</i>	1,7 ± 0,48	20,8 ± 3,77	0,08
		<i>F. elatoides</i>	0,4 ± 0,20	18,4 ± 5,44	0,02
		<i>N. mana</i>	2,4 ± 1,29	8,5 ± 1,64	0,28
		<i>O. alaskensis</i>	2,8 ± 2,78	21,3 ± 12,20	0,13
		<i>R. li transbaicalica</i>	0,5 ± 0,48	14,9 ± 4,10	0,03
Среднее для блох основного носителя Mean for fleas main vector			1,5 ± 0,13	16,8 ± 0,65	0,11 ± 0,05
<i>O. pallasi</i>	Второстепенные носители Secondary vektors	<i>F. hetera</i>	0	17,5 ± 6,02	0
		<i>P. scalonae</i>	0,4 ± 0,45	29,1 ± 4,55	0,02
		<i>P. scorodumovi</i>	0,5 ± 0,24	26,7 ± 5,53	0,02
		<i>P. dashidorzhii</i>	0,3 ± 0,33	36,0 ± 10,7	0,01
<i>A. strelzovi</i>		<i>A. primaris*</i>	2,2 ± 0,42	26,2 ± 2,13	0,08
Среднее для блох второстепенных носителей Mean for fleas Secondary vector			0,69 ± 0,11	27,1 ± 0,82	0,03 ± 0,01
Модельные объекты Model objects					
<i>M. musculus</i> – не является носителем в Тувинском природном очаге чумы is not a vector in Tuva natural foci of plague		<i>X. cheopis</i> – не является переносчиком в Тувинском природном очаге чумы is not a carrier in Tuva natural foci of plague	5,4 ± 1,42	5,3 ± 1,46	1,01

Примечание: *блоха эвризоидна и одинаково часто паразитирует на *A. strelzovi* и *O. pallasi*

их кормления на животных с разной эпизоотологической ролью. Статистически значимые различия в смертности насекомых, принадлежащих к паразитам основного и второстепенного носителя, отсутствуют.

При сравнении данных таблиц 2 и 3 наблюдается определенная положительная связь между величиной индекса агрегированности микроба и смертностью насекомых. Так, минимальные значения показателя агрегированности (см. табл. 2) и смертности (см. табл. 3) характерны для блох второстепенного носителя, максимальные – для *X. cheopis*.

Чтобы оценить влияние образования конгломератов микроба («глыбок», частичных и полных блоков) в организме насекомых на их выживаемость, все подкормки в двух экспериментах с модельным объектом – *X. cheopis* – разделили на три группы: с низким (до 20%), средним (от 21 до 40%)

и высоким (41% и выше) уровнем агрегированности возбудителя. В группе с низкой агрегированностью микроба (в среднем за подкормку $9,8 \pm 1,30\%$) смертность насекомых составила $3,7 \pm 0,80\%$. В группе со средним уровнем ($26,5 \pm 2,30\%$) смертность блох возросла до $10,0 \pm 3,87\%$. При условии высокой степени агрегированности микроба ($53,1 \pm 4,81\%$) наблюдалась максимальная гибель переносчика: $33,7 \pm 11,76\%$. Однофакторный дисперсионный анализ представленных данных указывает на существенное влияние уровня образования конгломератов микроба на выживаемость блох ($df = 24$; $F = 14,0$; $P < 0,001$). Следовательно, если с увеличением количества эктопаразитов с агрегатами микроба повышается и гибель блох, можно предположить, что именно среди погибших имаго высока доля особей, в организме которых из конгломератов возбудителя начали формироваться блоки преджелудка. В этой

Таблица 3.

Смертность инфицированных чумным микробом блох-переносчиков из Тувинского природного очага чумы и модельного объекта

Mortality of plague-infected fleas from Tuva natural foci of plague and model object infected with plague microbe

Эпизоотологическая роль прокормителя в Тувинском природном очаге чумы Epizootological role of the feeder in the Tuva natural foci of the plague	Виды блох Types of fleas	Средняя за подкормку доля погибших блох The average percentage of dead fleas for feeding (%)
Основной носитель возбудителя: The main vector of the pathogen <i>S. undulatus</i>	<i>C. tesquorum altaicus</i>	8,3 ± 2,03
	<i>F. elatoides</i>	5,9 ± 3,44
	<i>N. mana</i>	10,4 ± 6,42
	<i>O. alaskensis</i>	11,3 ± 7,52
	<i>R. li transbaicalica</i>	20,1 ± 7,24
Среднее значение для блох основного носителя Average value for fleas main vector		11,2 ± 2,41
Второстепенные носители возбудителя Secondary vector: <i>O. pricei</i> , <i>A. strelzovi</i>	<i>F. hetera</i>	4,3 ± 2,03
	<i>P. scalonae</i>	6,5 ± 2,21
	<i>P. scorodumovi</i>	18,0 ± 3,18
	<i>P. dashidorzhii</i>	8,7 ± 2,03
	<i>A. primaris</i>	5,4 ± 2,46
Среднее значение для блох второстепенных носителей Mean for fleas secondary vector		8,6 ± 2,46
Модельные объекты Model objects		
<i>M. musculus</i>	<i>X. cheopis</i>	13,2 ± 5,10

связи становится понятной причина самой высокой смертности в процессе подкормок у модельного объекта *X. cheopis* (см. табл. 3), отличающегося максимальной способностью к блокообразованию (индекс агрегированности 1,01, см. табл. 2) и минимальной гибели блох второстепенных носителей (индекс агрегированности $0,03 \pm 0,01$, см. табл. 2).

Несомненно, что организм насекомого, так же, как и целый ряд факторов внешней среды, оказывает существенное влияние на процесс интенсивного размножения чумного микроба и его агрегирования [5, 7]. Однако ведущая роль в этом процессе принадлежит уникальным свойствам возбудителя чумы, которые позволяют патогену приживаться в организме блохи, защищают его от бактерицидного влияния ферментов кишечного тракта, обеспечивают формирование «микрocolоний» и блока желудка. Эти свойства выработались в процессе эволюции *Y. pestis* и детерминированы рядом специализированных генетических структур генома возбудителя чумы [3, 6, 13].

Заключение

Как показал анализ полученных в опытах данных, процесс образования агрегированных форм микроба в желудочно-кишечном тракте блох («глыбки», «блоки») определяет не только векторную активность

переносчика, но и связан с ролью его прокормителя (хозяина) в эпизоотическом процессе. Установлено, во-первых, что формирование «глыбок» происходит у всех исследованных 11 видов восьми родов отряда *Siphonaptera*, причем различия между активными и неактивными переносчиками по данному показателю в целом недостоверны. Во-вторых, у видов блох основного носителя в Тувинском природном очаге чумы уровень блокообразования и индекс агрегированности микроба выше, а доля особей с «глыбками» ниже, чем у эктопаразитов второстепенных носителей. Возможно, в этой связи блохи основного носителя играют главную роль в распространении чумного микроба в период активизации эпизоотического процесса в очаге. В то время как блохи второстепенных носителей, вероятно, в большей степени поддерживают персистенцию возбудителя.

Полученные данные о смертности зараженных возбудителем чумы эктопаразитов показали, что образование конгломератов микроба в желудочно-кишечном тракте оказывает различное влияние на выживаемость блох – активных и малоактивных переносчиков. Так, у эктопаразитов с наивысшим уровнем блокообразования и индексом агрегированности, то есть *X. cheopis* и специфичных блох основного носителя возбудителя чумы в Тувинском природном очаге, отмечена их более низкая выживаемость по сравнению

с переносчиками, паразитирующими на зверьках, имеющих второстепенное эпизоотологическое значение. Особенно высокие показатели частоты блокообразования и гибели установлены для *X. cheopis* – вида исторически не контактировавшего с возбудителем чумы на исследуемой территории. Эти данные согласуются с мнением авторов [18], которые на примере анализа расселения и векторной активности трех наиболее эффективных из известных на сегодняшний день в мире переносчиков (*X. cheopis*, *X. brasiliensis*

и *X. vexabilis*) пришли к выводу о связи высокой частоты «блокирования» с исторической молодостью рассматриваемых паразитарных систем. Можно предположить, что именно эта причина лежит в основе высокой частоты блокообразования и гибели в процессе эксперимента у блох основного носителя в Тувинском природном очаге чумы.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Литература

1. Ващенко В. С. Блохи (*Siphonaptera*) – переносчики возбудителей болезней человека и животных. Л.: Наука. 1988: 160.
2. Perry DR. A plague of fleas: survival and transmission of *Yersinia pestis*. ASM News. 2003; 69 (7): 385–389.
3. Hinnebusch BJ. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. Current Issues of Molecular Biology. 2005; 7: 197–212.
4. Eisen RJ, Gage KL. Adaptive strategies of *Yersinia pestis* to persist during inter-epizootic and epizootic periods. Veterinary Research. 2009; 40: 1.
5. Брюханова Г. Д., Бейер А. П., Грижебовский Г. М., Ефременко В. И., Щедрин В. И., Смирнова Е. Б. Значение агрегированности чумного микроба в передаче его блохами. Медицинская паразитология. 1999; 3: 37–40.
6. Кутырев В. В., Коннов Н. П., Волков Ю. П. Возбудитель чумы: ультраструктура и локализация в переносчике. М.: Медицина; 2007.
7. Базанова Л. П., Никитин А. Я., Маевский М. П., Капустин Ю. М. Изменчивость и агрегированность возбудителя чумы как способ его сохранения в организме *Citellophilus tesquorum altaicus* (*Siphonaptera*). Проблемы особо опасных инфекций. 2004; 88 (2): 29–33.
8. Базанова Л. П. Взаимоотношения чумного микроба (*Yersinia pestis*) и блох (*Siphonaptera*): Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Улан-Удэ; 2009.
9. Вержуцкий Д. Б., Окунев Л. П., Чумаков А. В., Федоров С. В. О степени участия разных видов мелких млекопитающих в эпизоотическом процессе в Тувинском очаге чумы. Актуальные аспекты природноочаговых болезней: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Омск, 2001: 165–166.
10. Вержуцкий Д. Б., Галацевич Н. Ф., Ковалева Н. И., Чумакова Н. А., Акимова И. С., Немкова Н. К. Аннотированный список видов блох, инфицированных возбудителем чумы в Тувинском природном очаге. Байкальский зоологический журнал. 2016; 19: 121–125.
11. Балахонов С. В., Корзун В. М., Косилко С. А., Вержуцкий Д. Б., Чипанин Е. В., Ярыгина М. Б. и др. Эпизоотическая и эпидемическая обстановка в Сибирских природных очагах чумы. Current Issues on Zoonotic Diseases. Ulaanbaatar, 2017; 22: 103–116.
12. Вержуцкий Д. Б., Холин А. В., Климов В. Т., Акимова И. С., Галацевич Н. Ф., Немкова Н. К. и др. Эпизоотическая активность Тувинского очага чумы и ее особенности на современном этапе: Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Ставрополь, 2017: 14–16.
13. Hinnebusch BJ, Chouikha I, Sun Yi-Ch. Ecological Opportunity, Evolution, and the Emergence of Flea-Borne Plague. Infection and Immunity. 2016; 84:1932–1940.
14. Базанова Л. П., Токмакова Е. Г., Маевский М. П. Значение блокированных и неблокированных блох *Citellophilus tesquorum altaicus* (loff, 1936) в передаче чумной инфекции. Проблемы особо опасных инфекций. 2003; 86: 14–20.
15. Базанова Л. П., Никитин А. Я., Попков А. Ф., Маевский М. П. Сезонные особенности трансмиссии возбудителя чумы длиннохвостому суслику блохами *Citellophilus tesquorum* в Туве. Зоологический журнал. 2007; 86 (7): 846–852.
16. Базанова Л. П., Климов В. Т. К оценке эпизоотологической роли блох длиннохвостого суслика в Тувинском природном очаге чумы. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008; 4: 55–59.
17. Ивантер Э. В., Коросов А. В. «Элементарная биометрия». Петрозаводск: ПетрГУ; 2013.
18. Сунцов В. В., Сунцова Н. И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: Товарищество научных изданий КМК; 2006.

References

1. Vashchenok V. S. Fleas (*Siphonaptera*) – vectors of the causative agents of human and animal illnesses. Leningrad: Nauka; 1988 (in Russian)
2. Perry DR. A plague of fleas: survival and transmission of *Yersinia pestis*. ASM News. 2003; 69 (7): 385–389.
3. Hinnebusch BJ. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. Current Issues of Molecular Biology. 2005; 7: 197–212.
4. Eisen RJ, Gage KL. Adaptive strategies of *Yersinia pestis* to persist during inter-epizootic and epizootic periods. Veterinary Research. 2009; 40: 1.
5. Brukhanova G. D., Beier A. P., Grizhebovsky G. M., Efremenko V. I., Schedrin V. I., Sмирнова E. B. Significance of plague microbe aggregation in flea transmission. Meditsinskaya parazitologiya. 1999; 3: 37–40 (in Russian).
6. Kutyrev V. V., Konnov N. P., Volkov Yu. P. The plague causative agent: ultrastructure and localization in the vector. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).
7. Bazanova L. P., Nikitin A. Ya., Maevsky M. P., Kapustin Yu. M. Variability and aggregation of the plague agent as a way of its preservation in *Citellophilus tesquorum altaicus* (*Siphonaptera*). Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2004; 88 (2): 29–33 (in Russian).
8. Bazanova L. P. Mutual relations of the plague microbe (*Yersinia pestis*) and fleas (*Siphonaptera*): Dr. Sci. (Med.). Ulan-Ude; 2009 (in Russian).
9. Verzhutsky D. B., Okunev L. P., Chumakov A. V., Feodorov S. B. About the degree of participation of different small mammal species in epizootic process in the Tuva plague focus. Actual aspects of natural focal illnesses: Materialy mezhhregionalnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Omsk, 2001: 165–166 (in Russian).
10. Verzhutsky D. B., Galatsevich N. F., Kovaleva N. I., Chumakova N. A., Akimova I. S., Nemkova N. K. Annotated list of flea species infected with the plague causative agent in the Tuva natural focus. Baikalsky zoologichesky zhurnal. 2016; 19: 12–125 (in Russian).
11. Balakhonov S. V., Korzun V. M., Kosilko S. A., Verzhutsky D. B., Chipanin E. V., Yarygina M. B. et al. Epizootic and epidemic conditions in the Siberian natural plague foci. Current Issues on Zoonotic Diseases. Ulaanbaatar, 2017; 22: 103–116.
12. Verzhutsky D. B., Kholin A. V., Klimov V. T., Akimova I. S., Galatsevich N. F., Nemkova N. K. et al. Epizootic activity of the Tuva plague focus and its features at the present stage: Actual problems of illnesses, general for humans and animals: Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Stavropol, 2017: 14–16 (in Russian).
13. Hinnebusch BJ, Chouikha I, Sun Yi-Ch. Ecological opportunity, evolution, and the emergence of flea-borne plague. Infection and Immunity. 2016; 84:1932–1940.
14. Bazanova L. P., Tokmakova E.G., Maevsky M.P. Significance of the blocked and unblocked fleas *Citellophilus tesquorum altaicus* (loff, 1936) in transmission of plague infection. Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2003; 86: 14–20 (in Russian).
15. Bazanova L. P., Nikitin A. Ya., Popkov A. F., Maevsky M. P. Seasonal features of plague agent transmission to long-tailed sousek by fleas *Citellophilus tesquorum* in Tuva. Zoologicheskij Zhurnal. [Zoological Journal]. 2007; 86 (7): 846–852 (in Russian).
16. Bazanova L. P., Klimov V. T. To the estimation of epizootic role of the fleas of long-tailed sousek in the Tuva natural plague focus. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2008; 4: 55–59. (in Russian)
17. Ivanter E. V., Korosov A. V. Elementary biometry. Petrozavodsk: PetrGU; 2013 (in Russian).
18. Suntsov V. V., Suntsova N. I. Plague. Origin and evolution of epizootic system (ecological, geographical and social aspects). Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2006 (in Russian).

Об авторах

- Базанова Любовь Петровна – д. б. н., ведущий научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; ул. Трилиссера, 78, Иркутск, 664047.
- Никитин Алексей Яковлевич – д. б. н. доцент, ведущий научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; ул. Трилиссера, 78, Иркутск, 664047

About the Authors

- Bazanova Lyubov Petrovna –Dr. Sci. (Biol.), leading researcher of the zoological and parasitological department of the Irkutsk Research Anti-Plague Institute 78 Trilisser str., Irkutsk, Russia
- Aleksey Ya. Nikitin – Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, leading researcher of the zoological and parasitological department of the Irkutsk Anti-Plague Research Institute 78 Trilisser str., Irkutsk, Russia

Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия

С. А. Бугоркова¹ (rusrapi@microbe.ru), Т. Н. Шуковская¹, Н. И. Микшис¹,
С. Н. Ключева¹, О. М. Кудрявцева¹, А. Л. Кравцов¹, А. Ю. Гончарова¹, В. А.
Кожевников¹, Д. Н. Санджиев², С. В. Конушева², С. П. Савченко², Е. С. Бембеева³,
С. А. Щербакова¹, В. В. Кутырев¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50

¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»
Роспотребнадзора, Саратов

²Управление Роспотребнадзора по Республике Калмыкия, Элиста

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия», Элиста

Резюме

Актуальность. Международными медико-санитарными правилами 2005 г. чума входит в перечень опасных инфекционных болезней, способных вызывать чрезвычайные ситуации межгосударственного значения. Даже единичные случаи заболевания чумой человека рассматриваются как основание для проведения профилактических мероприятий.

В работе представлены результаты иммунологического мониторинга, проведенного на территории Республики Калмыкия с целью оценки иммунологической эффективности и безопасности вакцины чумной живой.

Материалы и методы. Исследования по изучению иммунологической эффективности вакцины чумной живой проводили с поэтапной оценкой активности клеточного и гуморального звеньев системы врожденного и адаптивного иммунитета у лиц, ревакцинированных против чумы с использованием комплекса современных информативных тестов.

Результаты и выводы. Установлено, что перед второй ревакцинацией у всех обследованных лиц сохранялся выраженный иммунный ответ по смешанному или клеточному типу, характеризующийся высоким уровнем спонтанной и индуцированной продукции Th1-ассоциированных цитокинов. Регистрировали активацию Th1 иммунного ответа через 1 месяц после очередной ревакцинации, переключение иммунного ответа с Th1- на Th2-тип спустя 6 месяцев наблюдения и сохранение адаптивного иммунитета по смешанному типу на умеренном уровне через год. Развитие специфического гуморального иммунитета отмечали у 85% обследованных лиц, но на протяжении всего исследования динамика титров антител к F1 чумного микроба была индивидуальна и не коррелировала с показателями клеточного иммунитета. Проведенное комплексное исследование подтвердило относительную безопасность вакцины чумной живой.

Ключевые слова: иммунологический мониторинг, живая чумная вакцина, иммунологическая эффективность

Для цитирования: Бугоркова С. А., Шуковская Т. Н., Микшис Н. И. и др. Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 38–50. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50

Comprehensive Immunological Study of Persons Vaccinated with Live Plague Vaccine Living on the Territory of the Pre-Caspian Sand Foci of the Plague in the Republic of Kalmykia

S. A. Bugorkova¹ (varusrapi@microbe.ru), T. N. Shchukovskaya¹, N. I. Mikishis¹, S. N. Klyueva¹, O. M. Kudryavtseva¹, A. L. Kravtsov¹,
A. Yu. Goncharova¹, V. A. Kozhevnikov¹, D. N. Sandzhiev², S. V. Konusheva², S. P. Savchenko², E. S. Bembeeva³, S. A. Shcherbakova¹,
V. V. Kutyrev¹

¹Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov

²Department of Rosпотребнадзор in the Republic of Kalmykia, Elista

³Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Kalmykia, Elista

Abstract

Relevance. In 2005 International Health Regulations, the plague, is on the list of dangerous infectious diseases that can cause emergency situations of interstate importance. Even single cases of human plague are considered as the basis for carrying out preventive measures.

The paper presents the results of immunological monitoring conducted on the territory of the Republic of Kalmykia in order to assess the immunological efficacy and safety of the plague live vaccine. The paper presents the results of immunological monitoring in the territory of the Kalmyk Republic over the individuals vaccinated against plague due to epidemiological reasons.

Materials and methods. Studies of immunological efficacy of live plague vaccine were conducted alongside stepwise assessment of cellular and humoral components of innate and adaptive immunity in persons revaccinated against plague, using a complex of advanced informative tests.

Results and conclusions. It is established that before the second revaccination all the surveyed persons retained expressed immune response by the mixed or cellular type, characterized by high level of spontaneous and induced production of Th1-associated cytokines. Activation of Th1 immune reaction was registered one month after the scheduled revaccination; immune response change-over from Th1 to Th2 type – after 6 months of observation, and retention of adaptive immunity by mixed type at the moderate level – in a year. Specific humoral immunity developed in 85% of the surveyed persons, but throughout the whole investigation the dynamics of antibody titers to plague microbe F1 individualized and did not coincide with cellular immunity indicators. Performed complex study has confirmed the relative safety of the live plague vaccine.

Key words: immunological monitoring, live plague vaccine, immunological efficacy.

For citation: Bugorkova S. A., Shchukovskaya T. N., Mikishis N. I. et al. Comprehensive Immunological Study of Persons Vaccinated with Live Plague Vaccine Living on the Territory of the Pre-Caspian Sand Foci of the Plague in the Republic of Kalmykia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): 38–50. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50 (in Russian)

Введение

На территории Российской Федерации расположены 11 природных очагов чумы общей площадью более 221 тыс. км². В течение последних нескольких лет в ряде очагов регистрируют обострение эпизоотической обстановки. Так в 2014–2016 гг. напряженная ситуация была в Прикаспийском песчаном очаге чумы [1, 2]. В этот же период на фоне эпизоотии в Горно-Алтайском высокогорном очаге имели место случаи заражения чумой человека [3, 4]. Не исключена угроза риска попадания возбудителя чумы в Российскую Федерацию с территорий трансграничных природных очагов инфекции. В соответствии с Международными медико-санитарными правилами 2005 г. чума входит в перечень опасных инфекционных болезней, способных вызывать чрезвычайные ситуации международного значения. Даже единичные случаи заболевания чумой человека рассматриваются как основание для проведения профилактических мероприятий.

В комплексе мер по обеспечению эпидемиологического надзора и профилактики чумы важное место отведено специфической профилактике [5]. В случае обострения эпидемиологической ситуации вакцинация людей против чумы проводится в соответствии с Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям [6].

В настоящее время на территории Российской Федерации используется вакцина чумная живая (ВЧЖ) на основе штамма *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ (производитель – ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ» Роспотребнадзора). Вакцинный штамм *Y. pestis* EV НИИЭГ характеризует делеция протяженностью 102 т.п.н. в *pgm*-области хромосомы. Расшифровка генома подтвердила отсутствие фрагмента хромосомы, включающего кластер генов, кодирующих биосинтез и транспорт сидерофора иерсиниабактина, и *hms*-локуса, ответственного за сорбцию гема [7]. Наличие протяженной делеции подтверждает авирулентность штамма и исключает возможность спонтанной реверсии

к ассоциированному с патогенностью Pgm⁺ фенотипу. После снятия с производства инактивированной чумной вакцины USP (США) ВЧЖ остается единственным лицензированным препаратом для специфической профилактики чумы. Вакцина вызывает развитие иммунитета к чуме длительностью до одного года. Плановым прививкам подлежат дети с 2 лет и взрослые, проживающие на энзоотических по чуме территориях, а также лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы. Вакцинацию проводят однократно с последующими ежегодными ревакцинациями в той же дозе.

Исторический опыт применения ВЧЖ свидетельствует, что вакцинация снижает заболеваемость чумой и обуславливает более легкое течение болезни, преимущественно в виде бубонной чумы, реже осложняется вторичной легочной пневмонией [8, 9]. Вместе с тем остаются вопросы относительно продолжительности защиты после вакцинации, безопасности и целесообразности проведения многократной вакцинации, масштабах этого мероприятия в зависимости от конкретных эпидемиологических обстоятельств. На решение этих вопросов направлен иммунологический мониторинг за лицами, вакцинированными против чумы по эпидемическим показаниям. Однако на фоне многолетней благоприятной эпидемиологической обстановки по чуме в России массовые исследования иммунного статуса вакцинированных ВЧЖ проводились эпизодически. Немногочисленные опубликованные данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при применении ВЧЖ не дают исчерпывающего ответа относительно выраженности защитных клеточных реакций организма в различные сроки после вакцинации (ревакцинации) [10–13].

Одной из задач совершенствования эпидемиологического надзора за чумой является осуществление объективной оценки специфического поствакцинального иммунитета у лиц, вакцинированных по эпидемическим показаниям. В настоящее время есть немало возможностей по ряду

косвенных показателей изменения иммунореактивности организма судить о качестве вакцинации, направленности иммунологических реакций, о возможных рисках, что особенно важно в условиях многолетнего неблагоприятного эпидемиологического прогноза в отношении заболевания людей чумой. Иммунологический мониторинг среди населения, проживающего на территориях природных очагов инфекции, можно отнести к мероприятиям, направленным на оптимизацию и повышение эффективности специфических профилактических и противоэпидемических мер [14].

Цель работы – провести комплексное иммунологическое исследование вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага, охарактеризовать иммунологическую эффективность и безопасность вакцины чумной живой.

Материалы и методы

В работе исследовали образцы периферической крови и сыворотки крови, полученные от 17 женщин и 3 мужчин в возрасте от 24 до 53 лет (средний возраст 43,3 года), проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы в Лаганском (г. Лагань) и Черноземельском (п. Артезиан) районах Республики Калмыкия. Выбранные для мониторинга территории являются экологически благополучными и на момент исследования были близки по эпизоотологической активности. Исследование по иммунологическому обследованию вакцинированных лиц, проживающих в природных очагах чумы, выполнялось в рамках Распоряжения Правительства РФ №1864 от 05.09.2016 г. Начало работ приходилось на период, предшествующий очередной ревакцинации ВЧЖ. Отбор контингента осуществлялся медицинскими работниками центральных районных больниц из числа вакцинированных в соответствии с Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям [6]. Все исследуемые лица (20 человек) были вакцинированы ВЧЖ однократно подкожно в дозе $2,4 \times 10^9$ живых микробных клеток в 0,15 мл (в соответствии с инструкцией по применению) в 2014 г. и ревакцинированы в 2015 г. Иммунологический мониторинг стартовал непосредственно перед второй ревакцинацией в 2016 г. и продолжался в течение 1 года. У всех участников исследования было получено информированное согласие. Работа была одобрена в 2016 г. этическим комитетом при ФГБУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского».

Вакцинацию осуществляли в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами «Профилактика чумы» СП 3.1.7.2492-09, используя коммерческую вакцину чумную живую (лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций, кожного скарификационного нанесения и ингаляций, производство ФКУЗ «Ставропольский

научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора). Вакцина представляет собой лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба *Y. pestis* EV линии НИИЭГ со стабилизатором.

Забор крови из локтевой вены для иммунологического анализа проводили в соответствии с ГОСТ Р 53079.4-2008 до второй ревакцинации ВЧЖ и через 1, 6 и 12 месяцев после ее осуществления. Кровь, предназначенную для определения концентрации иммуноглобулинов и уровня продукции цитокинов, забирали в пробирки «VACUTEST» (КИМА, Италия) с антикоагулянтом (гепарин или K_3 ЭДТА). Образцы хранили при температуре 4–8 °С. Для оценки уровня продукции цитокинов гепаринизированную венозную кровь разводили в соотношении 1:4 средой RPMI 1640 (ПанЭко, Испания), содержащей 100 мкг/мл гентамицина (ФГУП «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко», Россия). В один из опытных образцов вносили Т-клеточный митоген конканавалин А (Sigma, США) в концентрации 15 мкг/мл, в контрольный физиологический раствор. Опытный и контрольный образцы инкубировали в течение 24 часов при температуре 37 °С [15]. Уровни спонтанной и индуцированной конканавалином А продукции цитокинов (INF- γ , TNF- α , IL-4, и IL-17), а также концентрации иммуноглобулинов (IgE, IgG, IgM и IgA) тестировали с применением соответствующих наборов реагентов («АО Вектор-Бест», Россия или eBioscience, Австрия). Учет результатов проводили с использованием микропланшетного фотометра для иммуноферментного анализа Stat Fax-3200 (Awareness Technology, США) и спектрофотометра Genesys 10S UV-Vis (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкциям производителей приборов.

Для определения титров антител к фракции 1 чумного микроба использовали коммерческую тест-систему «ИФА-АТ-Ф1 YERSINIA PESTIS» (ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб», Россия) и микропланшетный фотометр Stat Fax-3200 (Awareness Technology, США). Учет результатов проводили в соответствии рекомендациями производителя. Кровь в объеме 5 мл забирали в пробирки Clot Activator «VACUTEST» (КИМА, Италия), инкубировали при температуре 37 °С в течение 1 ч, а затем центрифугирования при 400 g, сыворотку отбирали в микропробирки и хранили до проведения исследований при температуре минус 20 °С.

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотках крови определяли на спектрофотометре Genesys 10S UV-Vis (Thermo Fisher Scientific, США) методом преципитации 3,5 % раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000) (ПанЭко, Испания) по изменению величины светового рассеяния. Процент пропускания определяли по шкале «Т» при длине волны 450 нм [16].

Фенотипирование лимфоцитов крови осуществляли на проточном цитометре CyAn ADP (DacoCytomation, Дания) с использованием

наборов моноклональных антител: CD45-FITC/Cd4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5, CD95(FAS)-PE (Beckman Coulter, США) и лизирующего раствора (BD BIOSCIENCES, США). Результаты учитывали в соответствии с протоколом фирмы-производителя оборудования и реагентов.

Для определения кислородзависимой функциональной активности фагоцитов крови и их биоцидного резерва использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) – спонтанный (сНСТ) и индуцированный (иНСТ) с фотометрическим способом учета на микропланшетном фотометре для иммуноферментного анализа StatFax 3200 (Awareness Technology, США) при длине волны 630 нм. В качестве стимулятора применяли суспензию опсонизированного зимозана концентрацией 3 мг/мл. Результат выражали в единицах значений оптической плотности (mOD) и единицах индекса стимуляции (ИС), который рассчитывали как отношение значений иНСТ-теста и сНСТ-теста [16–18].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных статистических программ («Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США), определяли среднее значение анализируемого показателя (M), ошибку средней арифметической (m), максимальные и минимальные значения, медиану и интерквартильный размах – Me ($Q_{25} - Q_{75}$ %). Достоверность уровня различия сравниваемых величин оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Комплексное иммунологическое обследование вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага этой инфекции, проводили в соответствии с разработанным ранее алгоритмом, направленным на оценку состояния клеточного и гуморального звеньев системы врожденного и адаптивного иммунитета (до и в различные сроки после второй ревакцинации); выявление возможных нарушений функционирования иммунной системы до очередного введения ВЧЖ и доказательство безопасности последующей ревакцинации.

О состоянии иммунитета судили по результатам фенотипирования лимфоцитов, уровню титров специфических антител, спонтанной и индуцированной продукции цитокинов: IFN- γ , TNF- α , IL-4 и IL-17, соотношению Th1 и Th2 субпопуляций лимфоцитов, а также по результатам определения функциональной активности нейтрофилов.

Важными критериями эффективности вакцинации, отражающими состояние клеточного звена противочумного иммунитета, являются изменения соотношения Т- и В-лимфоцитов и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, несущих маркеры дифференцировки: CD3+ (общий для всех Т-лимфоцитов), CD3+CD4+, CD3+CD8+.

На протяжении всего периода наблюдения за вакцинированными лицами отмечали тенденцию к увеличению CD4+ клеток, через 6 месяцев регистрировали повышение количества CD8+ клеток, но к году их число начинало снижаться (табл. 1). Планомерно на протяжении всего периода наблюдения нарастало и количество NK-клеток. Через 6 месяцев после очередной ревакцинации у 55% обследованных лиц иммунорегуляторный индекс (ИРИ = CD4+/CD8+) был выше исходного уровня (до ревакцинации), у 30% – ниже, а у 15% – на том же уровне, что и до ревакцинации. Повышение процентного содержания Т-хелперов CD4+ в крови, увеличение значения индекса CD4+/CD8+ после очередной ревакцинации ВЧЖ свидетельствовали о формировании адаптивного клеточного иммунитета у более половины ревакцинированных ($p < 0,05$).

Данные об активации клеточного звена иммунной системы при фенотипировании клеток с использованием проточной цитометрии подтверждали результаты оценки спонтанной и митоген-индуцированной продукции биомаркерных цитокинов в культуре клеток крови.

Для характеристики иммунологической перестройки в организме вакцинированных ВЧЖ лиц проводили оценку в динамике уровня спонтанной и индуцированной продукции Th1 (INF- γ , TNF- α), Th2 (IL-4) и Th17 (IL-17) ассоциированных цитокинов. Исследование уровней цитокинов в культурах клеток цельной крови наиболее адекватно отражает ситуацию *in vivo*, сохраняя условия микроокружения, и позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о соотношении процессов активации Т-хелперов, о развитии иммунного ответа по клеточному (Th1), гуморальному (Th2) или смешанному типу.

При определении цитокинового статуса перед второй ревакцинацией у жителей Лаганского и Черноземельского районов были отмечены высокие уровни спонтанной продукции биомаркерных цитокинов Th1 клеток – IFN- γ и TNF- α (рис. 1). Регистрируемые значения спонтанной продукции IFN- γ клетками цельной крови в 100% случаев превышали установленные верхние границы нормы для условно здоровых доноров (0–14 пг/мл) – в среднем в 13,5 раза. Достоверное превышение уровня спонтанной продукции TNF- α (1–42 пг/мл) в среднем в 4,2 раза отмечали у 95% обследованных лиц. В то же время уровни продукции биомаркерных цитокинов Th2 клеток (IL-4) и Th17 клеток (IL-17) были низкими и в 90% случаев не выходили за обозначенные пределы их физиологической нормы (0–2,4 пг/мл и 1–10 пг/мл соответственно). На этом фоне наблюдали неоднозначную реакцию Th1, Th2 и Th17 клеток на индукцию конканавалином А. Уровни индуцированной продукции IFN- γ в 90% случаев были выше спонтанной в среднем в 3,4 раза. Превышение индуцированной продукции TNF- α

Таблица 1.

Результаты определения иммунологических показателей у вакцинированных ВЧЖ лиц (n=20), проживающих на территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы в Лаганском и Черноземельском районах Республики Калмыкия

Results of the immunological parameters determination for persons vaccinated with high blood pressure (n = 20) living on the territory of the Pre-Caspian sandy natural foci of the plague in the Lagansky and Chernozemelsky districts of the Republic of Kalmykia

Показатель Index	Значения для условно здоровых доноров Values for conditionally healthy donors	До 2 ревакцинации Up to 2 revaccinations	Через 1 месяц After 1 month	Через 6 месяцев After 6 month	Через 12 месяцев After 12 month
Уровни регистрации CD4+, CD8+ лимфоцитов в крови in blood (%), M ± m					
CD4+	–	25,57 ± 7,20	–	35,20 ± 4,40	41,57 ± 4,47
CD8+	–	20,54 ± 4,80	–	30,57 ± 4,31	22,21 ± 3,50
Обратные значения титра антител Inverse values of antibody titer M±m					
Титр Titr	–	1198 ± 228,0	1398 ± 255,93	737 ± 109,62	1104 ± 130,97
Содержание IgG, IgM, IgA в сыворотке крови (МЕ/мл), Me (Q ₂₅ – Q ₇₅ %) in blood serum					
IgG	5,3–16,5	9,27 (5,3 – 28,6)	7,02 (5,37 – 17,2)	17,34 (13,46 – 35,34)	5,2 (3,14 – 6,71)
IgM	0,5–2,0	2,08 (1,49 – 5,44)	2,95 (2,14 – 5,48)	4,70 (1,72 – 4,88)	1,09 (0,84 – 1,3)
IgA	0,8–4,0	5,1 (3,86 – 7,62)	5,54 (3,37 – 6,61)	3,68 (2,76 – 6,88)	0,83 (0,73 – 1,27)
Результаты НСТ-теста (спонтанного и индуцированного зимозаном) Results of the ETS test (spontaneous and zymosan-induced) (mOD), M±m					
с-НСТ-тест sETS test	–	38 ± 16	471,6 ± 57,4	572,3 ± 33	418,0 ± 163,5
и-НСТ-тест iETS test	–	76,3 ± 14	709,5 ± 100	778,5 ± 166,5	521 ± 190,4
Содержание ЦИК в сыворотке крови CIC content in blood serum (%T), Me (min; max)					
ЦИК CIC	90–95%	88,0 (22,7; 99,1)	96,6 (74,8; 99,0)	94,0 (85,4; 99,2)	93,2 (71,9; 97,7)

над спонтанной было менее выражено – в среднем в 1,6 раза, при этом у 25% обследованных лиц эти показатели были почти равнозначны. Повышение продукции IL-4 при индукции митогеном произошло только в 20% случаев. Наиболее выраженная реакция на стимуляцию конканавалином А отмечена для IL-17. Индуцированная продукция IL-17 отличалась от спонтанной в среднем в 34,8 раза.

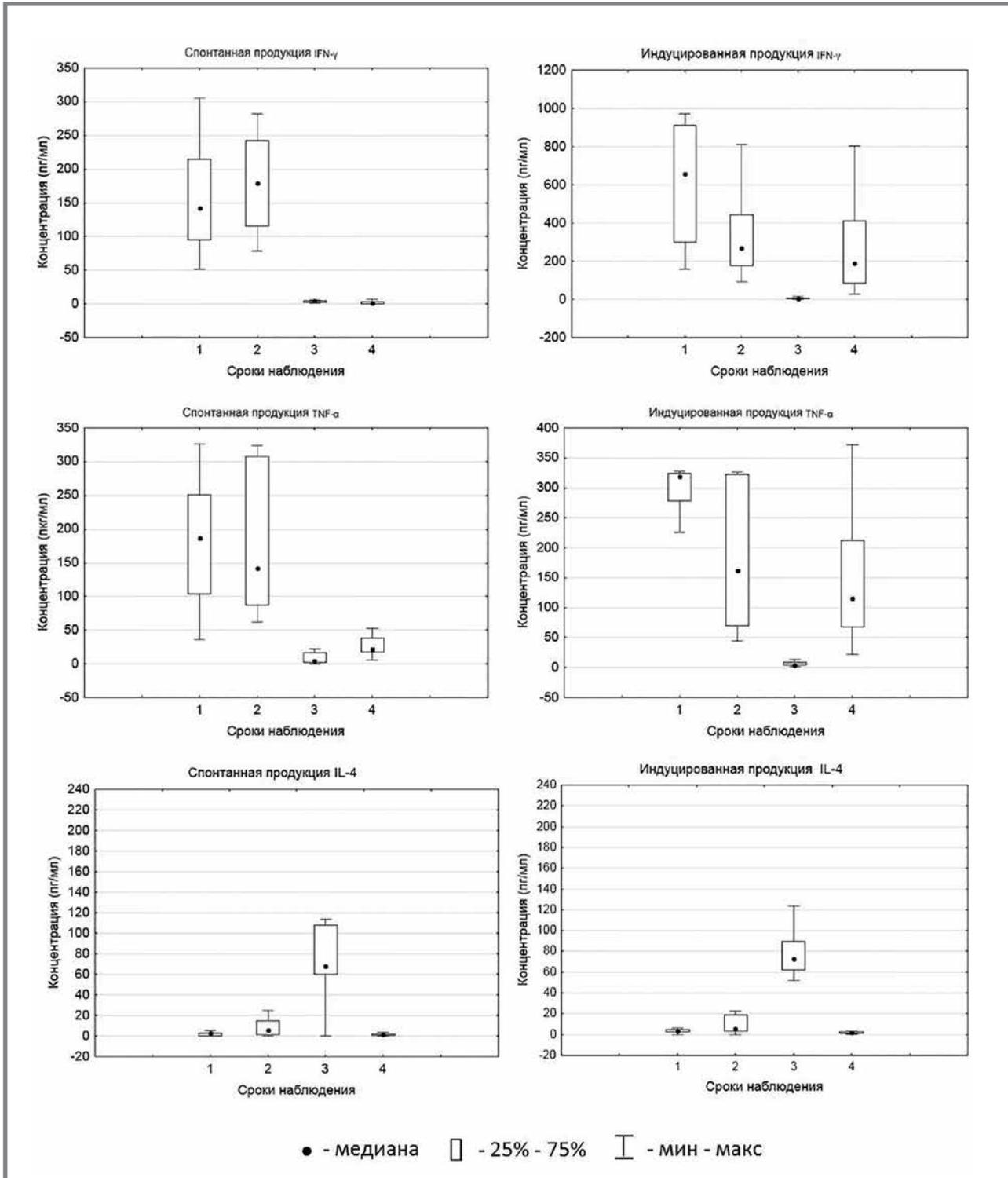
Результаты проведенного исследования цитокинового статуса перед второй вакцинацией свидетельствовали об иммунологической перестройке, сохраняющейся на высоком уровне через год после первой ревакцинации и развивающейся по Th1-типу с высокой продукцией IFN-γ, TNF-α и низкой – IL-4. В этот срок наибольшие изменения были отмечены для спонтанной продукции IFN-γ и индуцированной продукции IFN-γ и IL17. При анализе полученных накануне второй ревакцинации данных было обращено внимание на достоверное

различие средних значений уровней спонтанной продукции IFN-γ в 2,3 раза выше у обследованных лиц из Черноземельского, чем из Лаганского района (рис. 2). В последующем этот факт отразился на степени выраженности и направленности реакции на очередную ревакцинацию.

При определении цитокинового статуса через 1 месяц после второй ревакцинации индивидуальные показатели спонтанной продукции определяемых биомаркерных цитокинов варьировали, при этом характер изменений их средних значений в ряде случаев зависел от района проживания. Спонтанная продукция IFN-γ у большинства ревакцинированных из обоих районов повышалась, однако индуцированная, характеризующая резервные возможности иммунных клеток – снижалась (см. рис. 1). Среднее значение уровня спонтанной продукции IFN-γ было выше верхней границы установленной нормы для условно здоровых доноров

Рисунок 1.

Спонтанная и индуцированная продукция $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ и $IL-4$ до и после второй ревакцинации ВЧЖ, Ме (Q25 – Q75%)
 Spontaneous and induced production of $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ and $IL-4$ before and after the second revaccination with live plague vaccine, Me (Q25 – Q75%)



Примечание: Сроки забора крови: 1 – до второй ревакцинации; 2 – через 1 месяц после второй ревакцинации; 3 – через 6 месяцев после второй ревакцинации; 4 – через 12 месяцев после второй ревакцинации.
 Terms of blood sampling: 1 – before the second revaccination; 2 – 1 month after the second revaccination; 3 – 6 months after the second revaccination; 4 – 12 months after the second revaccination.

в 18,9 раза. Почти во всех случаях соотношение $IFN-\gamma$ и $IL-4$ было в пользу Th1 ассоциированных цитокинов. Спонтанная продукция $IL-17$ у ревакцинированных из обоих районов, так же как и в предыдущий срок, была в пределах значений,

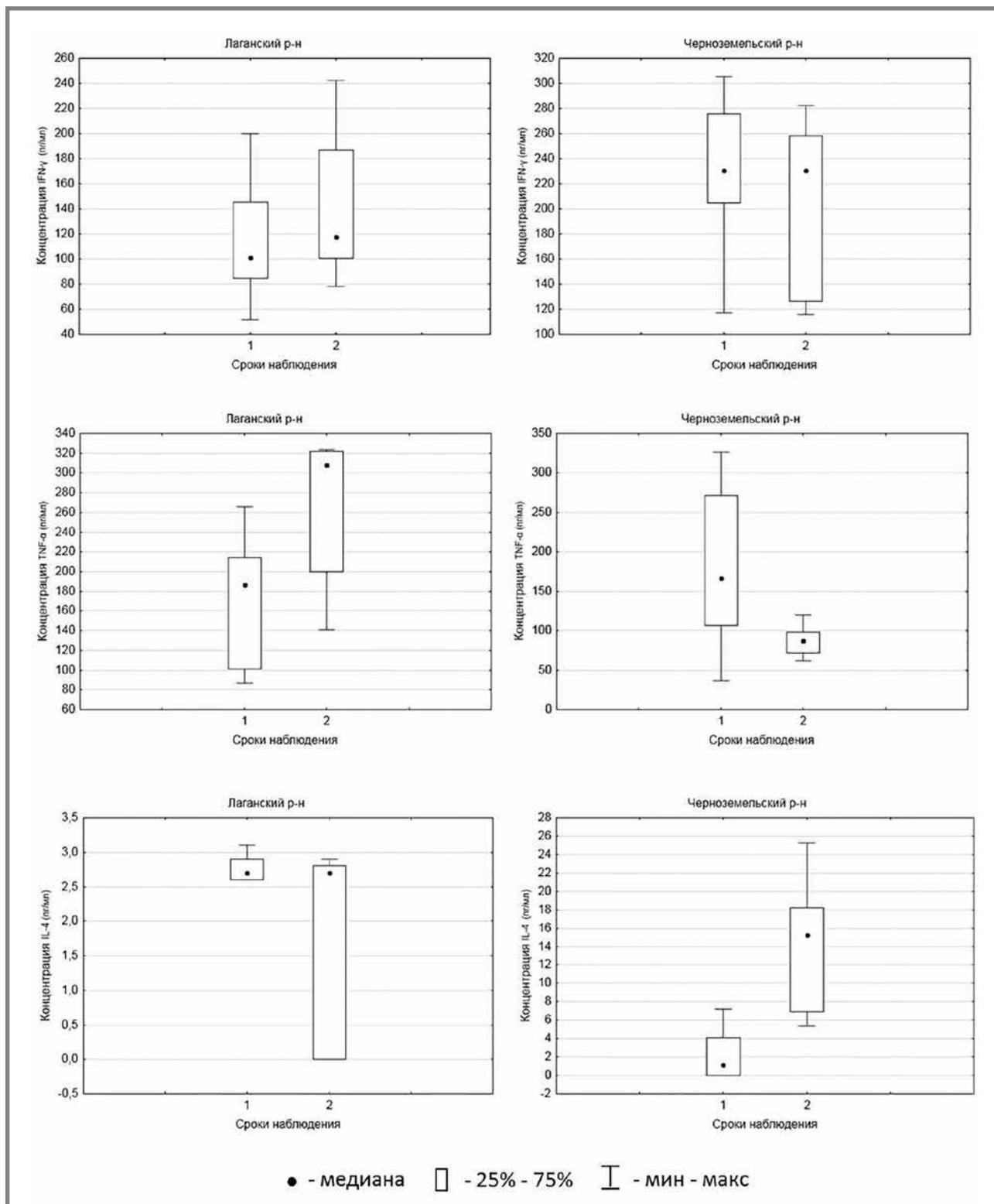
установленных для условно здоровых доноров, тем не менее, индуцированная резко снижалась.

Примечательно, что спонтанная и индуцированная продукция $TNF-\alpha$ через 1 месяц после второй ревакцинации достоверно повышалась

Рисунок 2.

Спонтанная продукция IFN- γ , TNF- α и IL-4 до и после второй ревакцинации ВЧЖ жителей Лаганского и Черноземельского районов Республики Калмыкия, Me (Q25 – Q75%)

Spontaneous production of IFN- γ , TNF- α , and IL-4 before and after the second revaccination with live plague vaccine in the residents of the Lagansky and Chernozemelsky districts of the Republic of Kalmykia, Me (Q25 – Q75%)



Примечание: Сроки забора крови: 1 – до второй ревакцинации; 2 – через 1 месяц после второй ревакцинации.
 Blood collection time: 1 – up to the second booster; 2 – 1 month after the second revaccination.

у респондентов из Лаганского района и понижалась у ревакцинированных из Черноземельского района (см. рис. 2). Противоположная

направленность изменений была для IL-4, более высокие уровни продукции IL-4 через 1 месяц после второй ревакцинации отмечали

у респондентов из Черноземельского района. Цитокин IL-4 (первоначально известный, как фактор 1 В-клеточной активации или дифференцировки) индуцирует селективное переключение В-клеток на синтез IgG1 и IgE. Он также влияет на Т-клетки, как фактор роста, способствуя дифференцировке Th2-лимфоцитов и усиливая тем самым антителообразование [15]. Повышение уровня IL-4 в этот период свидетельствовало о наметившейся тенденции к изменению состояния иммунной системы, которое впоследствии выразилось в переключении иммунного ответа с Th1 на Th2. Вместе с тем у ревакцинированных жителей Лаганского района отмечали достоверно более высокие уровни продукции IL-10, превышение было в среднем 4,5 раза. Цитокин IL-10 также как и IL-4 подавляет синтез IFN- γ . Такие скоординированные различия в продукции цитокинов отмечали только через 1 месяц после ревакцинации. В поиске возможных причин особенностей иммунного ответа на ревакцинацию нами были определены аллельные варианты гаплотипов II класса главного комплекса гистосовместимости HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 у обследованных лиц. В ходе экспериментов была выявлена особенность в распределении аллельных вариантов HLA-DQA1 и HLA-DRB1 у жителей Лаганского района [19]. Тем не менее, для утверждения о связи обнаруженного феномена с превашированием определенных гаплотипов необходимо существенное расширение охвата обследуемых лиц, что послужит предметом наших дальнейших исследований.

Полученные данные свидетельствуют об активации иммунного процесса в ответ на вторую ревакцинацию, выразившегося: нарастанием уровня спонтанной продукции IFN- γ у привитых из Лаганского района и TNF- α у вакцинированных из Черноземельского района; снижением индуцированной продукции IFN- γ , IL-17 и наметившимся повышением уровня IL-4 преимущественно у лиц из Черноземельского района, а IL-10 – у лиц из Лаганского района.

Через 6 месяцев после второй ревакцинации регистрировали изменение цитокинового статуса (см. рис. 1). Уровни спонтанной продукции биомаркерных цитокинов Th1 клеток – IFN- γ и TNF- α , у всех обследованных лиц резко снижались по сравнению с соответствующими значениями до очередной ревакцинации в среднем в 45,5 и 32,2 раза соответственно. В целом данные показатели в 100% случаев возвращались в пределы, установленные для условно здоровых доноров или были близки к ним. На этом фоне в 95% случаев продукция IL-4 была в среднем в 10,9 раза выше, чем в предыдущий срок забора крови после второй ревакцинации. Во всех случаях соотношение IFN- γ и IL-4 было в пользу Th2-ассоциированных цитокинов. Индуцированная конканавалином А продукция IFN- γ , TNF- α , IL-4 достоверно не отличалась от спонтанной.

Результаты проведенного через 6 месяцев после второй ревакцинации тестирования свидетельствуют о переключении иммунного ответа с Th1-типа на Th2-тип. Для этого периода характерно отсутствие различий между индуцированной и спонтанной продукцией большинства цитокинов.

Через 12 месяцев после второй ревакцинации показатели уровня спонтанной продукции IFN- γ продолжили снижение, а уровни TNF- α несколько повышались. Однако в подавляющем большинстве случаев значения определяемых цитокинов находились в пределах обозначенной нормы для условно здоровых доноров. Уровень спонтанной продукции IL-4 выравнивался, также снижаясь до нормальных значений. В этот срок восстанавливалась способность Th1 и Th17 клеток отвечать на стимуляцию конканавалином А. Следует отметить, что индуцированная продукция IFN- γ , TNF- α , и IL-17 оставаясь достаточно высокой, не достигала значений, регистрируемых перед началом второй ревакцинации.

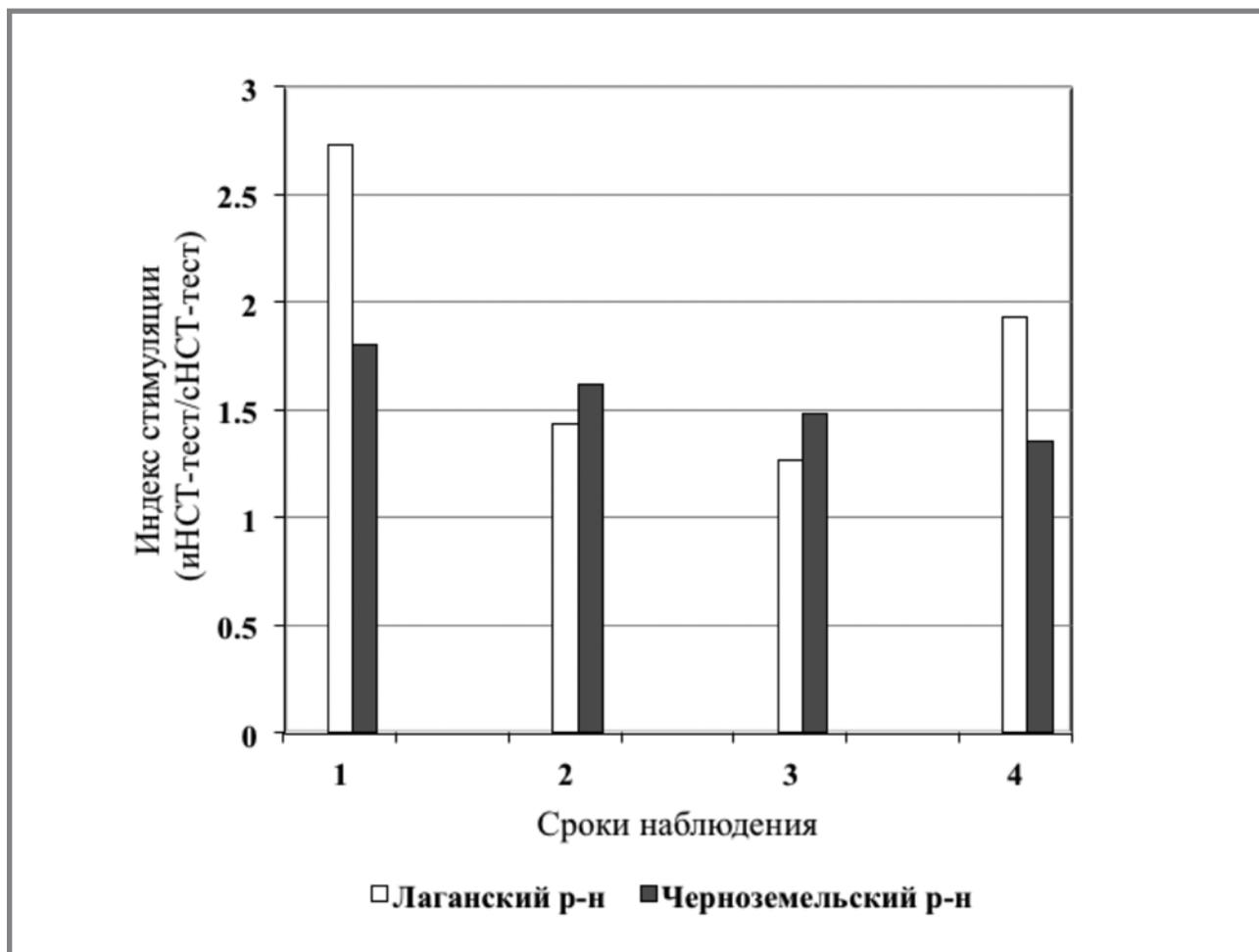
Следовательно, спустя год после второй ревакцинации ВЧЖ в большинстве случаев отмечали иммунобиологическую перестройку организма по смешанному типу, при этом уровни спонтанной и индуцированной продукции изученных цитокинов были ниже, чем через год после первой ревакцинации.

Определение в динамике титров антител к фракции 1 чумного микроба выявило следующие закономерности. До проведения второй ревакцинации высокие титры специфических антител (1:1280 – 1:5120) регистрировали в сыворотке крови 12 человек (60% обследованных лиц), у одного вакцинированного их уровень не превышал диагностический титр для используемой тест-системы, а у 7 человек (35%) специфические антитела не выявлялись. В ответ на вторую ревакцинацию среди лиц с отсутствием специфических антител у более половины обследованных регистрировали положительную сероконверсию – титры специфических антител выросли в 8 – 16 раз. Для респондентов с высоким исходным фоном титры антител оставались на том же уровне или увеличивались максимум в 2 раза. Титры антител выше диагностического значения (1:80) через месяц после очередной ревакцинации регистрировали в 85% случаев. Через 6 и 12 месяцев происходило постепенное снижение интенсивности антителообразования у большинства лиц с исходно высоким уровнем специфических антител. В то же время для участников исследования с низкими титрами специфических антител наблюдали положительную динамику. Корреляции титров антител к фракции 1 чумного микроба с изменениями показателей функциональной активности клеточных факторов иммунитета выявлено не было.

По литературным данным, процент положительной сероконверсии у лиц, вакцинированных ВЧЖ, не достигает 100% и варьирует в пределах

Рисунок 3.

Значение индекса стимуляции НСТ-теста (иНСТ-тест/сНСТ-тест) до и после второй ревакцинации ВЧЖ
The value of the stimulation index of the ETS test (iETS test/sETS test) before and after the second revaccination with live plague vaccine



Примечание: Сроки забора крови: 1 – до второй ревакцинации; 2 – через 1 месяц после второй ревакцинации; 3 – через 6 месяцев после второй ревакцинации; 4 – через 12 месяцев после второй ревакцинации.
 Terms of blood sampling: 1 – before the second revaccination; 2 – 1 month after the second revaccination; 3 – 6 months after the second revaccination; 4 – 12 months after the second revaccination

от 35 до 80% [20, 21], в связи с чем, только серологическая оценка иммунологической эффективности вакцинации не отражает в полной мере истинный уровень иммунобиологической перестройки организма в ответ на введение препарата и не характеризует функциональную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

При проведении корреляционного анализа достоверных взаимосвязей между показателями основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) и титрами специфических антител к фракции 1 чумного микроба не зарегистрировано. Небольшие колебания концентраций основных классов иммуноглобулинов варьировали в пределах референсных значений или близко к ним (см. табл. 1). Через 6 месяцев после второй ревакцинации ВЧЖ отмечали достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации IgG и IgM, через 12 месяцев – снижение концентрации IgG, IgM и IgA.

Среди широкого спектра проявлений функциональной активности фагоцитов крови

(нейтрофильных гранулоцитов) особое место отводится кислородзависимому метаболизму – уникальной системе немитохондриального дыхания клетки, который резко возрастает в процессе точной активации и сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода (супероксида аниона, пероксида водорода, гидроксила радикала и синглетного кислорода) [22]. Одним из основных методов исследования функциональной активности фагоцитов является тест с нитросиним тетразолием (НСТ). НСТ-тест не только выявляет фагоцитирующие нейтрофилы, но и характеризует их ферментные системы, так как интенсивность восстановления НСТ отражает состояние бактерицидных пероксидазных систем клетки и коррелирует с образованием супероксидных радикалов [23].

В результате проведенных исследований у всех обследованных лиц в ответ на вторую ревакцинацию ВЧЖ установлено достоверное ($p \leq 0,01$) повышение функциональной активности фагоцитов

крови с поддержанием их высокого уровня в течение всего последующего периода наблюдения (см. табл. 1). Вместе с тем, индекс стимуляции, характеризующий резервные возможности функциональной активности фагоцитов крови (иНСТ-тест/сНСТ-тест), после второй ревакцинации существенно не изменялся ($p > 0,05$) у обследуемых на территории Черноземельского района и незначительно снижался ($p \leq 0,01$) у лиц, проживающих на территории Лаганского района, что обусловлено повышением активности в спонтанном НСТ-тесте при изначально более низких значениях (рис. 3).

Оценку иммунологической безопасности проведенной ВЧЖ ревакцинации проводили на основании совокупного анализа результатов тестов, характеризующих изменение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), уровня иммуноглобулина Е в сыворотке крови и экспрессии маркера апоптоза CD95+ (APO-1) (клеточного рецептора Fas лиганда).

Проведенное исследование не выявило тенденции к увеличению содержания ЦИК в сыворотке крови в ответ на очередную ревакцинацию ВЧЖ. Через 1, 6 и 12 месяцев после второй ревакцинации средние значения показателя, характеризующего уровень ЦИК в сыворотке крови, не выходили за рамки, установленные для здоровых лиц (см. табл. 1). Нарастание ЦИК отмечали в одном единственном случае – у одного жителя Лаганского района через 1 месяц после второй ревакцинации, в последующие сроки этот показатель у него соответствовал норме. Интересно, что до второй ревакцинации повышенное содержание ЦИК наблюдали у 4 (20%) человек (по 2 человека из каждого района). Величина светового рассеяния у них составила 22,7 – 33,7%Т при норме 90 – 95%Т, однако на протяжении всего дальнейшего наблюдения она статистически достоверно не отличалась от нормальных значений. Вероятно, что повышение ЦИК было обусловлено иными, не связанными с вакцинацией процессами в организме обследованных – соматические заболевания, ОРВИ и др.

Не было выявлено четкой корреляции между проведением очередной ревакцинации и повышением уровня IgE. Хотя средние значения этого показателя во все сроки исследования были высокими по сравнению с обозначенным пределом для здоровых лиц, они не превышали установленного предела в 180 МЕ/мл для безопасного протекания иммунобиологического процесса (рис. 4). До второй ревакцинации уровень IgE выше 50 МЕ/мл регистрировали у 11 человек (55%), из них 7 человек были жителями Лаганского района. Критичную для развития иммунопатологии концентрацию IgE выше 180 МЕ/мл отмечали только у 4 (20%) респондентов. Через месяц после второй ревакцинации у 3-х содержание Ig E сохранялось на высоком уровне, а у четвертого значительно снизилось. Кроме того, в этот срок концентрация

IgE выше 180 МЕ/мл была зарегистрирована еще у 2 жителей Лаганского района. Для остальных респондентов существенных изменений уровня IgE не наблюдали. В отдаленные сроки – через 6 и 12 месяцев после второй ревакцинации, концентрация IgE выше 180 МЕ/мл регистрировали у 3 человек, через год – у одного. При анализе причин высокого фонового значения IgE до начала второй ревакцинации нельзя исключить влияние не связанных с ВЧЖ факторов.

Дополнительным подтверждением относительной безопасности ВЧЖ явились результаты фенотипирования лимфоцитов крови с использованием проточной цитометрии. Установлено, что до начала второй ревакцинации экспрессия маркера апоптоза CD95+(APO-1) циркулирующими в крови лимфоцитами была низкой – $(0,07 \pm 0,01\%)$, в последующие после очередной вакцинации сроки не происходило её увеличение, и к 6 месяцам она составила $(0,05 \pm 0,01\%)$.

В целом полученные нами данные не противоречат установленному ранее факту относительной иммунологической безопасности ВЧЖ. Однако при планировании мероприятий по вакцинации ВЧЖ, следует обращать внимание на присутствие среди вакцинированного (ревакцинированного) контингента лиц с высоким уровнем IgE, поскольку не проводились исследования сенсibiliзирующего действия многократной вакцинации ВЧЖ у склонных к аллергическим заболеваниям людей.

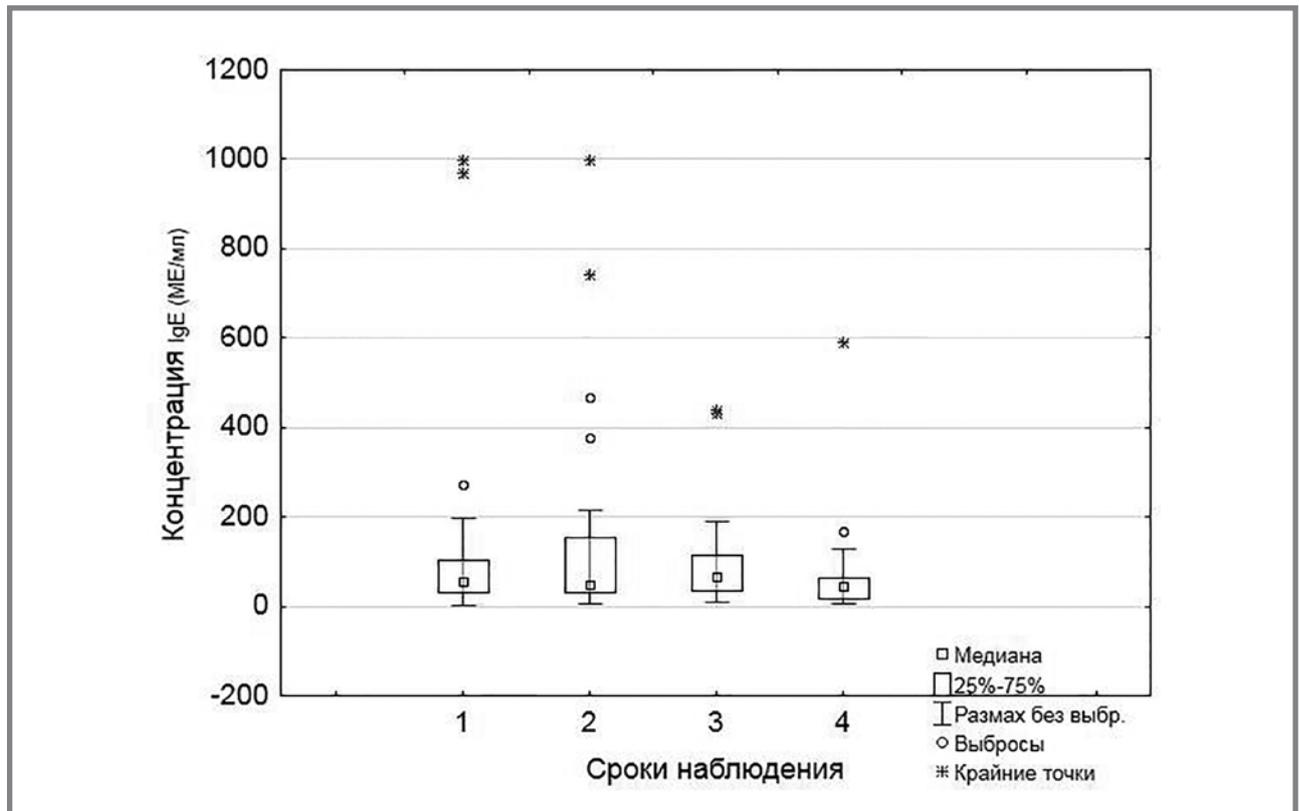
Заключение

Таким образом, в результате проведенного комплексного иммунологического мониторинга за вакцинированными ВЧЖ лицами, проживающими на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Лаганском и Черноземельском районах Республики Калмыкия, установлены некоторые особенности развития клеточных и гуморальных реакций. Об активации клеточного звена иммунной системы свидетельствовали результаты фенотипирования лимфоцитов и оценки спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов. Повышение процентного содержания CD4+ в крови и увеличение значения индекса CD4+/CD8+ после второй ревакцинации ВЧЖ происходило у более половины респондентов. Выявлено, что непосредственно перед второй ревакцинацией (через год после первой ревакцинации или 2 года после вакцинации) у всех обследованных лиц сохранялся выраженный иммунный ответ, характеризующийся высоким уровнем спонтанной и индуцированной продукции Th1-ассоциированных цитокинов. Вторая ревакцинация приводила к избирательному повышению или снижению значений спонтанной продукции биомаркеров Th1 и Th2 иммунного ответа при уменьшении резервных функциональных возможностей иммунных клеток, выявляемых при митогенной активации. Через 6 месяцев после второй ревакцинации в 100 %

Рисунок 4.

Содержание IgE в сыворотке крови до и после второй ревакцинации ВЧЖ, Me (Q25 – Q75%)

IgE in the blood serum before and after the second revaccination with live plague vaccine, Me (Q25 – Q75%)



Примечание: Сроки забора крови: 1 – до второй ревакцинации; 2 – через 1 месяц после второй ревакцинации; 3 – через 6 месяцев после второй ревакцинации; 4 – через 12 месяцев после второй ревакцинации.

Terms of blood sampling: 1 – before the second revaccination; 2 – 1 month after the second revaccination; 3 – 6 months after the second revaccination; 4 – 12 months after the second revaccination

случаев отмечали достоверное изменение цитокинового статуса – переключение иммунного ответа с Th1-типа на Th2-тип и почти полное отсутствие реакции на митогенную стимуляцию. Через 12 месяцев уровни спонтанной продукции изученных цитокинов возвращались к значениям, установленным для условно здоровых доноров, при этом частично восстанавливалась способность Th1 и Th17 клеток отвечать на стимуляцию конканавалином А. В спонтанном и индуцированном НСТ-тестах отмечено повышение функциональной активности фагоцитов крови с поддержанием высоких значений в течение всего периода наблюдения. Развитие

специфического гуморального иммунитета в ответ на вторую ревакцинацию ВЧЖ отмечали у 85% обследованных лиц. На протяжении всего исследования динамика титров антител к F1 чумного микроба была индивидуальна и не коррелировала с показателями клеточного иммунитета.

Проведенное комплексное исследование подтвердило относительную безопасность ВЧЖ. Дальнейший иммунологический мониторинг с расширением охвата вакцинированного ВЧЖ контингента будет способствовать созданию объективной основы для совершенствования стратегии специфической профилактики чумы в природных очагах этой инфекции.

Литература

1. Попов Н. В., Безмертный В. Е., Матросов А. Н., Князева Т. В., Кузнецов А. А., Федоров Ю. М. и др. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2014 г. и прогноз на 2015 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2015; 1: 10–17.
2. Попов Н. В., Безмертный В. Е., Матросов А. Н., Князева Т. В., Кузнецов А. А., Федоров Ю. М. и др. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 1: 13–9.
3. Попова А. Ю., Кутырев В. В., Ежлова Е. Б., Демина Ю. В., Пакскина Н. Д., Щучинов Л. В. и др. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 4: 5–10.
4. Попов Н. В., Матросов А. Н., Князева Т. В., Кузнецов А. А., Федоров Ю. М., Попов В. П. и др. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2017; 1: 5–12.
5. СП 3.1.7.34650-17. Профилактика чумы.
6. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125н; 2014.
7. Одинокоев Г. Н., Ерошенко Г. А., Краснов Я. М., Куклева Л. М., Черкасов А. В., Шавина Н. Ю. и др. Анализ полногеномной последовательности штаммов *Yersinia pestis* на основе ступенчатого 680-SNP алгоритма. Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 4: 5–10.
8. Бугоркова С. А., Девдариани З. Л., Шуковская Т. Н., Кутырев В. В. Исторические и современные представления о проблеме специфической профилактики чумы. Проблемы особо опасных инфекций. 2013; 3: 63–69.
9. Супотницкий М. В., Супотницкая Н. С. Очерки истории чумы. Москва: Вузовская книга; 2006.

10. Богачева Н. В., Дармов И. В., Кучеренко А. С., Крючков А. В., Вахнов Е. Ю. Оценка иммунореактивности лиц, вакцинированных чумной, сибирязвенной, бруцеллезной, туляремийной живыми сухими вакцинами и противоботулиническим трианатоксином, в зависимости от уровня иммунологической нагрузки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2013; 6(73): 79–84.
11. Богачева Н. В., Крючков А. В., Дармов И. В., Воробьев К. А., Печенкин Д. В., Елагин Г. Д. и др. Экспериментальная оценка методом проточной цитофлуориметрии уровня клеточной иммунологической памяти у лиц, вакцинированных против чумы и сибирской язвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 11: 48–53.
12. Фирстова В. В., Калмантаева О. В., Горбатов А. А., Кравченко Т. Б., Тюрин Е. А., Бондаренко Н. Л. и др. Оценка специфического гуморального и клеточного иммунитета у людей, периодически вакцинирующихся против чумы. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2015; 3: 62–68.
13. Куличенко А. Н., Абзаева Н. В., Гостищева С. Е., Ракитина Е. Л., Пономаренко Д. Г., Костюченко М. В. Использование антигенспецифических клеточных тестов *in vitro* для оценки формирования поствакцинального противочумного иммунитета. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (2): 203–208.
14. Нафеев А. А., Савельева Н. В., Сибяева Э. И. Иммунологический (серологический) мониторинг в системе эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (5): 286–287.
15. Щуковская Т. Н., Смолькова Е. А., Шмелькова Т. П., Ключева С. Н., Бугоркова С. А. Индуцированная продукция IFN γ и IL-4 как показатель функциональной активности Th1- и Th2-клеток у вакцинированных против чумы людей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; 6 (61): 78–83.
16. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. Карпищева А.И. ред. Санкт Петербург: Интермедика; 2002.
17. Клиническая иммунология. Караулова А. В., ред. Москва: Медицинское информационное агентство; 1999.
18. Годков М. А., Зинкин В. Ю. Способ диагностики функционального состояния нейтрофилов человека. Патент РФ № 2218567; 2003.
19. Кудрявцева О. М., Щуковская Т. Н., Микшис Н. И., Ключева С. Н., Бугоркова С. А., Санджиев Д. Н. и др. Выявление ассоциаций генов HLA II класса главного комплекса гистосовместимости с особенностями иммунного ответа у лиц, вакцинированных живой чумной вакциной в республике Калмыкия. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 3: 95–99. DOI:10.21055/0370-1069-2017-3-95-99.
20. Дальвадьянтс С. М., Дятлов И. А., Еремин С. А., Кутырев В. В. Исследования по иммунизации против чумы. Сообщение 2. Иммунизирующая и ревакцинирующая активность препаратов для специфической профилактики чумы в экспериментах на морских свинках. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2003; 86: 123–132.
21. Ляпина А. М., Федорова В. А., Хижнякова М. А., Телепнев М. В., Мотин В. Л. Рекомбинантные полипептиды как биомаркеры оценки иммунологической эффективности вакцинации живой чумной вакциной у людей. *Медицинский академический журнал*. 2012; 12 (3): 85–87.
22. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН; 2001.
23. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

References

1. Popov N. V., Bezsmertny V. E., Matrosov A. N., Knyazeva T. V., Kuznetsov A. A., Fedorov Y. M. et al. Epizootic activity of natural plague foci in the territory of the Russian Federation in 2014 and prognosis for 2015. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2015; 1: 10–17 (in Russian).
2. Popov N. V., Bezsmertny V. E., Matrosov A. N., Knyazeva T. V., Kuznetsov A. A., Fedorov U. M. et al. Epizootic activity of natural plague foci in the territory of the Russian Federation in 2015 and prognosis for 2016. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016; 1: 13–9 (in Russian).
3. Popova A. U., Kutyrev V. V., Ezhlova E. B., Demina U. V., Paksina N. D., Shchuchinov L. V. et al. Coordination of measures of plague control institutions, aimed at rehabilitation and sanitation of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2016. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2016; 4: 5–10 (in Russian).
4. Popov N. V., Matrosov A. N., Knyazeva T. V., Kuznetsov A. A., Fedorov U. M., Popov V. P. et al. Epizootic activity of natural plague foci in the territory of the Russian Federation in 2016 and prognosis for 2017. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017; 1: 5–12 (in Russian).
5. Sanitary rules 3.1.7.3465-17. Prevention of plague.
6. On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemiological indications. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 125n; 2014 (in Russian).
7. Odinokov G. N., Eroshenko G. A., Krasnov Y. M., Kukleva L. M., Cherkasov A. V., Shavina N. Y. et al. Analysis of the genome wide sequence of yersinia pestis strains based on the consecutive 680-snp algorithm. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013; 3: 49–54 (in Russian).
8. Bugorkova S. A., Devdariani Z. L., Shchukovskaya T. N., Kutyrev V. V. Historical and modern views on the problem of specific plague prophylaxis. *problems of particularly dangerous infections*. 2013; 3: 63–69 (in Russian).
9. Supotnitskiy M. V., Supotnitskaya N. C. Essays on the history of the plague. Moscow: The University Book; 2006 (in Russian).
10. Bogacheva N. V., Darmov I. V., Kucherenko A. S., Kryuchkov A. V., Vakhnov E. Y. Evaluation of immunoreactivity of persons vaccinated with plague, anthrax, brucellosis, tularemia live dry vaccine and botulinum antitoxin depending on the level of immunological stress. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013; 6 (73): 79–84 (in Russian).
11. Bogacheva N. V., Kryuchkov A. V., Darmov I. V., Vorobiev K. A., Pechenkin D. V., Elagin G. D. et al. The experimental evaluation with flow cytofluorimetry technique of the level of cellular immunologic memory in persons vaccinated against plague and anthrax. *Clinical laboratory diagnostics*. 2013; 11: 48–53 (in Russian).
12. Firsova V. V., Kalmantaeva O. V., Gorbato A. A., Kravchenko T. B., Tjurin E. A., Bondarenko N. L. Specific humoral and cellular immunity in humans periodically vaccinated against plague. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2015; 3: 62–68 (in Russian).
13. Kulichenko A. N., Abzaeva N. V., Gostishcheva S. E., Rakitina E. L., Ponomarenko D. G., Kostyuchenko M. V. The antigen-specific cell *in vitro* tests for post-vaccination antiplague immunity formation. *Russian Journal of Infection and immunity*. 2017; 7 (2): 203–208 (in Russian).
14. Nafeev A. A., Savelyeva N. V., Sibayeva E. I. Immunological (serological) monitoring in the epidemiological surveillance system of natural – focal infections. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016; 21 (5): 286–287 (in Russian).
15. Shchukovskaya T. N., Smolkova E. A., Shmelkova T. P., Klueva S. N., Bugorkova S. A. Induced production of IFN- γ and IL-4 as an indicator of functional activity human Th1 and Th2 cells after plague vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011; 6 (61): 78–83 (in Russian).
16. Medical laboratory technologies. Directory. Karpischeva A.I. ed. St. Petersburg: Intermedica; 2002 (in Russian).
17. Clinical Immunology. Ed.: Karaulov A.V. Moscow: Medical News Agency; 1999 (in Russian).
18. Godkov M. A., Zinkin V. Y. Method of diagnosing the functional state of human neutrophils. Patent of the RF № 2218567; 2003 (in Russian).
19. Kudryavtseva O. M., Shchukovskaya T. N., Mikshis N. I., Klyueva S. N., Bugorkova S. A., Sandzhiev D. N. et al. Identification of HLA II class gene associations of the main histocompatibility complex with peculiarities of immune response in persons vaccinated with live plague vaccine in the republic of Kalmykia. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017; 3: 95–99. (in Russian)/ DOI:10.21055/0370-1069-2017-3-95-99.
20. Dalvadyants S. M., Dyatlov I. A., Eremin S. A., Kutyrev V. V. Studies on immunization against plague. Communication 2. Immunizing and revaccinating activity of drugs for specific prevention of plague in experiments on guinea pigs. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2003; 86: 123–132 (in Russian).
21. Lyapina A. M., Fedorova V. A., Khizhnyakova M. A., Telepnev M. V., Motin V. L. Recombinant polypeptides as biomarkers for assessing the immunological efficacy of vaccination with live plague vaccine in humans. *Medical academic journal*. 2012; 12 (3): 85–87 (in Russian).
22. Dolgushin I. I., Bucharin O. V. Neutrophils and homeostasis. Ekaterinburg: Ural Branch of RAS; 2001 (in Russian).
23. Mayansky D. N. Lectures on clinical pathology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian).

Об авторах

- Бугоркова Светлана Александровна – д. м. н., заведующий отделом иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
- Щуковская Татьяна Николаевна – д. м. н., главный научный сотрудник отдела иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
- Микшис Наталья Ивановна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46. e-mail: rusrapi@microbe.ru, Mikshis_N@mail.ru.
- Ключева Светлана Николаевна – к. б. н., научный сотрудник отдела иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский

About the Authors

- Svetlana A. Bugorkova – Dr. Sci. (Med.), head of the immunology department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005.
- Tatyana N. Shchukovskaya – Dr. Sci. (Med.), chief research officer of the Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005.
- Natalia I. Mikshis – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of Immunology, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005. Mikshis_N@mail.ru.
- Svetlana N. Klyuyeva – Cand. Sci. (Biol.), researcher of the Immunology Department Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005.
- Olga M. Kudryavtseva – Cand. Sci. (Biol.), researcher of the Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005.

- противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
- Кудрявцева Ольга Михайловна – к. б. н., научный сотрудник отдела иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
 - Кравцов Александр Леонидович – д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
 - Гончарова Анастасия Юрьевна – к. м. н., научный сотрудник отдела иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46.
 - Кожевников Виталий Александрович – сотрудник ФКУЗ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46. e-mail: rpnrk1@yandex.ru.
 - Санджиев Джангар Николаевич – руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Калмыкия, г. Элиста, ул. Балакаева, д. 8. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.
 - Конушева Светлана Викторовна - заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Калмыкия, г. Элиста, ул. Балакаева, д. 8. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.
 - Савченко Сергей Павлович – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Калмыкия, г. Элиста, ул. Балакаева, д. 8. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.
 - Бембеева Елена Санановна – заведующая лабораторией особо опасных бактериальных инфекций, место работы - ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия», г. Элиста, ул. Балакаева, д. 8, e-mail: kalmfguz08@yandex.ru
 - Щербакова Светлана Анатольевна – д. б. н., заместитель директора по научной и экспериментальной работе ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Роспотребнадзора. г. Саратов, 410005, ул. Университетская, 46. e-mail: rus-gari@microbe.ru.
 - Кутырев Владимир Викторович – академик РАН, д. м. н., директор ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Роспотребнадзора. г. Саратов, 410005, ул. Университетская, 46.
 - Alexander L. Kravtsov – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher in the Department of Immunology Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005.
 - Anastasiya Yu. Goncharova – Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of Immunology, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005.
 - Vitaly A. Kozhevnikov – researcher of the Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe». University str., 46. Saratov, Russia 410005.
 - Jangar N. Sanjiev – head of the Department of Rosptrebnadzor in the Republic of Kalmykia. Balakayeva str., 8, Elista, Russia. rpnrk1@yandex.ru.
 - Svetlana V. Konusheva – deputy head of the Department of Rosptrebnadzor in the Republic of Kalmykia. Balakayeva str., 8, Elista, Russia. rpnrk1@yandex.ru.
 - Sergey P. Savchenko – head of the Department of Epidemiological Surveillance of the Department of Rosptrebnadzor in the Republic of Kalmykia. Balakayeva str., 8, Elista, Russia. rpnrk1@yandex.ru.
 - Elena S. Bembeeveva – head of the Laboratory of Especially Dangerous Bacterial Infections, Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Kalmykia, Balakayeva str., 8, Elista, Russia. kalmfguz08@yandex.ru
 - Svetlana A. Shcherbakova – Dr. Sci. (Biol.), deputy director for scientific and experimental work of the Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», University str., 46. Saratov, Russia 410005.
 - Kutyrev Vladimir Viktorovich – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), director of the Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» University str., 46. Saratov, Russia 410005.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Европейский регион по-прежнему свободен от полиомиелита, но не от рисков, связанных с ним

Европейский регион ВОЗ сохранил свой статус свободного от полиомиелита региона, о чем было сообщено на 32-м ежегодном собрании Европейской региональной комиссии по сертификации (ЕРКС; European Regional Certification Commission – RCC), состоявшемся 30–31 мая 2018 г. в Копенгагене, Дания. Независимая группа экспертов ЕРКС сделала свое заключение на основе ежегодных отчетов всех 53 государств-членов ЕРБ ВОЗ о возможных рисках распространения полиомиелита в случае появления или заноса полиовирусов.

Особую озабоченность у экспертов вызывают три страны региона (Босния и Герцеговина, Румыния, Украина), в частности из-за недостаточного уровня охвата иммунизацией, несовершенства эпиднадзора и др. проблем. ЕРКС настоятельно призывает эти страны приложить все усилия для улучшения своих программ по полиомиелиту, поскольку они ставят под угрозу свои страны, а также весь регион.

В ЕРБ ВОЗ прилагает усилия по выполнению глобального плана действий ВОЗ по снижению

риска распространения полиовирусов из учреждений после искоренения конкретных типов диких полиовирусов и последующего прекращения использования ОПВ (план GAPIII). Планом предусмотрено безопасное обращение и контеймент инфекционных и потенциально инфекционных материалов, содержащих полиовирусы, либо обеспечение их надежного хранения в специально сертифицированных ВОЗ учреждениях (poliovirus-essential facilities – PEF). Большинство государств Европейского региона планируют создать один или более таких учреждений (PEF). ЕРКС рекомендует странам, которые намереваются выбрать этот вариант, полностью осознать строгость требований к PEF (высокий уровень биобезопасности, биозащиты и др.) и меру ответственности, которую они на себя берут.

Источник: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/news/news/2018/6/european-region-remains-free-of-polio,-but-not-of-polio-related-risks,-concludes-expert-panel>

Экспериментальная адаптация вакцинного штамма чумного микроба к процессу лиофилизации

Н. В. Лопатина¹ (Natalija.Kozhanova2016@yandex.ru), Б. Н. Мишанькин²

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-51-56

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский-на-Дону государственный медицинский университет»
Минздрава России

² ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Резюме

Применение лиофилизации в качестве способа стабилизации свойств живой сухой чумной вакцины сопровождается уменьшением количества микробных клеток *Yersinia pestis* EV под влиянием испытанного ими стресса. Количество микробных клеток в лиофилизированных живых вакцинах, даже без нарушения режима хранения при низких температурах ($4 \pm 2 - 6 \pm 2$ °C), постепенно снижается в результате отмирания живых клеток микроорганизмов, составляющих их основу. Целью настоящей работы стало повышение устойчивости вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ к лиофилизации с помощью разных методических подходов: использование самого процесса лиофилизации в качестве селекционирующего фактора; селекция устойчивых клонов из популяций одно-, дву- и трехкратно лиофилизированных культур; культивирование штамма при низких температурах ($4 \pm 2 - 6 \pm 2$ °C). Показано, что после повторной и трехкратной лиофилизации, устойчивость штамма *Yersinia pestis* EV к этому процессу повысилась в 3–3,5 раза. Клональная селекция дважды лиофилизированного варианта способствовала выявлению устойчивых клонов и закреплению у них этого свойства. Экспериментальные серии вакцины, изготовленные на основе селекционированных клонов, обладали повышенной иммуногенностью, высокой термостабильностью и более длительными сроками хранения (в 2–2,3 раза). Получен психрофильный вариант штамма *Y. pestis* EV 37/28/20/5-expr., который приобрел более высокую устойчивость к лиофилизации, чем референтный. Количество выживших после лиофилизации клеток психрофильного варианта по отношению к коммерческому штамму *Y. pestis* EV было значительно выше (в 2 и более раз). Таким образом, экспериментально подтверждена возможность получения живой сухой вакцины EV более высокого качества с помощью изложенных в работе способов селекции. Эффективность этих способов создает предпосылки для дальнейшего изучения полученных вариантов *Y. pestis* EV и возможности их применения в производстве чумной вакцины.

Ключевые слова: селекция, штамм *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, клон, иммуногенность, термостабильность, психрофильность

Для цитирования: Лопатина Н. В., Мишанькин Б. Н. Экспериментальная адаптация вакцинного штамма чумного микроба к процессу лиофилизации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (3): 51–56. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-51-56

Experimental Adaptation of a strain of the plague microbe to lyophilization process

N. V. Lopatina¹ (Natalija.Kozhanova2016@yandex.ru), B. N. Mishankin²

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-51-56

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov-on-Don anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The use of lyophilization as a means of preserving commercial properties of the dried live plague vaccine is closely linked to a number of resistant microbial cells surviving in the preparation after microbial population exposure to such stress action. Lyophilized live vaccine efficiency, even without violation of storage rules at low temperatures ($4 \pm 2 - 6 \pm 2$ oC), decreases gradually due to death of live cells of microorganisms forming the base of a vaccine. Aim: The aim of this study was to enhance resistance of the reference vaccine strain *Yersinia pestis* EV of NIEEG lineage to freeze-drying in vacuum (lyophilization) by different techniques: the use of lyophilization process per se as a selection factor, resistant clone selection from populations of strains which underwent single, double and triple lyophilization, strain culturing at low temperatures ($4 \pm 2 - 6 \pm 2$ °C). Summary and conclusion: It was demonstrated that after double and triple lyophilization the *Y. pestis* EV strain resistance to the process increased by 3–3.5 times. Clonal selection of twice and three times lyophilized variant facilitated detection of resistant clones and stabilization of this property. The clones selected were characterized by increased immunogenicity, high heat stability, as well as by increased duration of vaccine efficiency (by 2.3 times). A psychrophilic variant of *Y. pestis* EV strain was obtained in vitro acquiring higher resistance to lyophilization (in 2 times or more) in comparison with the reference strain. The number of psychrophilic variant cells surviving post-lyophilization was higher in comparison with the commercial strain. Thus the methods used in this study for selection of strains and clones with the highest resistance to lyophilization from *Y. pestis* EV reference strain population showed a significant potential for quality improvement of dried live plague vaccine. So, the possibility of receiving of a vaccine of more high quality by means of the ways of selection explained in our work is experimentally confirmed. Effectiveness of these ways creates prerequisites for their use in production of a live plague vaccine.

Key words: selection, strain, clone, immunogenicity, heat stability, psychrophility

For citation: Lopatina N. V., Mishankin B. N. Experimental Adaptation of a Strain of the Plague Microbe to Lyophilization Process. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): 51–56. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-51-56 (in Russian)

Введение

Микробные популяции в силу своей естественной изменчивости генетически и фенотипически неоднородны [1, 2]. Меняя условия культивирования или состав питательной среды, можно сдвинуть в ту или иную сторону температурные границы роста подавляющего числа микроорганизмов [3–5], стимулировать биосинтез ферментов [6], регулировать экспрессию генов, кодирующих белки холодового и теплового шока [7, 8].

Многими исследователями выявлена способность чумного микроба *Yersinia pestis* и *Yersinia pestis* EV репродуцироваться на питательных средах в широком диапазоне температур [9–11]. Доказано, что снижение температуры культивирования с 27 до 21 °С стимулирует рост вакцинного штамма чумного микроба EV в жидкой питательной среде и способствует увеличению биомассы микробных клеток перед лиофилизацией [12]. При лиофилизации микробная популяция теряет значительный процент клеток в результате разрушения клеточных структур под влиянием стрессовых факторов, в основном, в результате образования ледяных кристаллов внутри клеток на этапе низкотемпературного замораживания [13].

Поэтому поиск новых методических подходов к получению устойчивых к лиофилизации микробных клеток вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, повышение их иммуногенности и термостабильности остается актуальной задачей.

Цель исследования – получение высокоустойчивых к лиофилизации вариантов *Yersinia pestis* EV с использованием различных методических приемов и изучение их протективных свойств.

Материалы и методы

В эксперименте был использован вакцинный штамм *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ, применяемый для производства коммерческих серий живой чумной вакцины. Штамм обладал типичными морфологическими, культуральными и биохимическими свойствами. Иммуногенность и термостабильность соответствовали установленным нормативам. Экспериментальные серии вакцины готовили с использованием защитной среды СЖТ (сахароза, желатина, тиомочевина, pH 7,4). Определение иммуногенности проводили по стандартной методике.

Для определения термостабильности экспериментальных серий вакцины использовали экспресс-метод Вант-Гоффа: экспериментальные серии вакцинного препарата помещали в три температурных режима (температура 37 °С – экспозиция 14 суток; температура 47 °С – экспозиция 4 суток; температура 57 °С – экспозиция 2 суток) [14].

Штамм культивировали на плотной питательной среде «СО», состоящей из автолизата селезенки – 15–16 г/л, гидролизата белка пшеничных отрубей – 5–6 г/л, хлористого натрия – 0,1–0,5 г/л, сернокислого натрия – 0,001–0,1 г/л, агара

японского пластинчатого или Корсаковского – 1,5–2,0 г/л, воды дистиллированной – до 1 литра.

Лиофильное высушивание микробных суспензий культур штамма *Y. pestis* EV и его клонов осуществляли на камерной лиофильной установке LZ-9CP фирмы FRIGERA A. S. (Чешская Республика). Замораживание проводили путем погружения ампул с суспензией в охлажденный до -50 ± 2 °С этиловый спирт, после чего выдерживали в низкотемпературном столе HC 280/75 фирмы FRIGERA A. S. (Чешская Республика) при температуре -50 ± 2 °С. Высушивание материала осуществляли на установке LZ-9CP. Загрузку образцов проводили при температуре -50 °С, выдерживая такую температуру для продукта и кассеты. Подогрев начинали через 2 часа при температуре продукта -20 °С, режим подогрева минимальный, скорость подогрева -5 °С/в минуту, длительность сушки 18 часов.

Селекция по признаку устойчивости клеток *Y. pestis* EV к лиофилизации была проведена с использованием различных методических приемов:

- путем предложенного авторами метода последовательной (2–3-кратной) лиофилизации культуры *Y. pestis* EV, при реализации которого сам процесс лиофилизации служил фактором отбора устойчивых вариантов;
- клонированием дважды и трижды лиофилизированной культуры *Y. pestis* EV и дальнейшего исследования клонов по степени их устойчивости к лиофилизации, иммуногенности и термостабильности;
- культивированием штамма *Y. pestis* EV в условиях низких температур (4–6 °С) с целью адаптации его к процессу лиофилизации.

На первом этапе исследований штамм подвергали одно-, дву-, трехкратной последовательной лиофилизации. Для этого после каждой лиофилизации двухсуточные культуры, полученные на агаре «СО» при 28 °С, в концентрации 70–80 млрд/мл, суспендировали в защитной сахарозо-желатиновой среде с тиомочевинной (СЖТ), pH 7,4. Суспензию (по 2 мл в ампуле) лиофилизировали. Лиофилизированные культуры регидратировали физиологическим раствором и определяли количество жизнеспособных микробных клеток в 1 мл суспензии (млрд/мл) и КОЕ.

На втором этапе изучали популяционный состав исходного, одно-, дву- и трехкратно лиофилизированных штаммов по степени устойчивости субкультур к лиофилизации. Каждую колонию (2-я генерация) высевали на агар «СО» с последующей лиофилизацией в защитной среде «СЖТ». Устойчивость каждой субкультуры оценивали числом жизнеспособных клеток, оставшихся в живых после лиофилизации. Устойчивыми считали субкультуры, с числом клеток в 2–5 раз превосходящие контрольный (однократно лиофилизированный) штамм. Наиболее устойчивые субкультуры повторно клонировали, каждый клон лиофилизировали

и отбирали наиболее устойчивый субклон. Эту процедуру повторяли до стабилизации устойчивости клонов. На основе дву- и трехкратно лиофилизированных культур, и селекционированных из их популяций клонов с повышенной устойчивостью к лиофилизации, готовили экспериментальные серии вакцинных препаратов, которые исследовали на жизнеспособность, иммуногенность и термостабильность. Исследовано 390 клонов.

В целях получения психрофильных вариантов штамма *Y. pestis* EV была проведена серия опытов, в которых штамм на протяжении 4-х лет культивировали на агаре Хоттингера, pH 7,4 в условиях низких температур (+4 – +6 °C). Через 15–30 суток роста культуру пересеивали на свежий агар Хоттингера и помещали в указанные температурные условия. Динамику роста и морфологию колоний наблюдали ежедневно. Лيوфилизации подвергали культуры 14–15 дневного возраста, находящиеся в стационарной фазе роста.

Статистическую обработку результатов проводили путем определения среднего квадратического отклонения (δ) от средней величины, полученной в 3-х опытах [15].

Результаты исследования и их обсуждение

Влияние кратности лиофилизации на число жизнеспособных клеток штамма *Y. pestis* EV представлено в таблице 1.

Однократно лиофилизированная популяция штамма оказалась более устойчивой к повторному процессу лиофилизации. Количество живых микробных клеток в биомассе экспериментального препарата после повторной лиофилизации увеличилось более чем в 3 раза, а после трехкратной практически оставалось на уровне, полученном после двукратной лиофилизации. Количество колониеобразующих единиц штамма после повторной и трехкратной лиофилизации значительно возросло. Подвергшиеся однократно лиофилизации стрессу клетки *Y. pestis* EV приобрели способность

более интенсивно репродуцироваться на питательной среде в условиях последующего культивирования. Причем, скорость их репродукции также увеличилась. Это приобретенное свойство, повидимому, связано с явлением гормезиса, активирующего адаптивные свойства клетки на стресс-реакции, в данном случае, у *Y. pestis* EV [16–18]. Многие авторы связывают эту способность микроорганизмов разных токсеномических групп с биосинтезом белков – протекторов, стабилизирующих макромолекулы микроорганизмов и усиливающих их гидрофобные свойства [19, 20].

Популяционный анализ однократно, дву- и трехкратно лиофилизированных культур *Y. pestis* EV с последующим отбором устойчивых к лиофилизации клонов показал, что по этому признаку популяции чрезвычайно неоднородны.

Число устойчивых к лиофилизации клонов в одно-, дву- и трехкратно лиофилизированных популяциях штамма *Y. pestis* EV было различным: в однократно лиофилизированных культурах процент устойчивых вариантов составлял – 7,5, двукратно – 17,5, трехкратно – 12,5. Количество устойчивых к лиофилизации клонов повышалось уже после двукратной лиофилизации штамма. Дальнейшее увеличение кратности лиофилизации исходной культуры (более 3-х раз) не приводило к существенному росту числа клеток до и после лиофилизации.

Из общего числа устойчивых клонов (двукратно лиофилизированной популяции) отобрано четыре варианта, проявивших наибольшую устойчивость к последующей лиофилизации. Результаты анализа иммуногенности препаратов, приготовленных на основе селекционированных штаммов и клонов, представлены в таблице 2.

Иммуногенный клон 37, выделенный из популяции двукратно лиофилизированного штамма, отобран для дальнейшей селекции с целью закрепления свойства устойчивости к лиофилизации. Из его популяции получен еще более устойчивый

Таблица 1.

Количество микробных клеток в экспериментальном препарате, приготовленном на основе одно-, дву- и трехкратно лиофилизированных культур *Y. pestis* EV
*The number of microbial cells in the experimental preparation prepared on the basis of one-, two- and threefold lyophilized cultures of *Y. pestis* EV*

Экспериментальные серии вакцины на основе разной частоты лиофилизации штамма Experimental vaccine series based on a different frequency lyophilization of the strain	Количество живых микробных клеток (млрд/мл) Number living microbial cells (bn/ml)	КОЕ – количество живых микробных клеток CFU – the number of living microbial cells		%
		до лиофилизации before lyophilization	после лиофилизации after lyophilization	
Однократно (контроль) One time (control)	8,9 ± 1,2	44,5 ± 3,1	21,3 ± 4,1	17,9
Двукратно Twice	25,7 ± 0,9	89 ± 3,2	57,2 ± 5,8	64,3
Трехкратно Threefold	24,8 ± 1,3	87,4 ± 2,5	59 ± 4,1	67,5

Таблица 2.

Иммуногенные свойства экспериментальных препаратов, приготовленных на основе селекционированных вариантов *Y. pestis* EV
*Immunogenic properties of experimental drug prepared on the basis of the selected variants of *Y. pestis* EV*

Вид препарата Type of drug	Иммуногенность, ЕД ₅₀ Immunogenicity ED ₅₀	
	Для белых мышей For white mice	Для морских свинок For guinea pigs
Однократно лиофилизированный штамм, контроль Once lyophilized strain, control	11170 (8102–18620)	5797 (1990–10000)
Двукратно лиофилизированный штамм Twice lyophilized strain	14500 (6481–32410)	4898 (1896–9989)
Трехкратно иммунизированный штамм Threefold lyophilized strain	7254 (3244–16220)	7634 (3425–18032)
Селекционированный клон 14 A selective clone	1903 (851–4256)	–
Клон 37 Clone 37	637 (334–1674)	–
Клон 38 Clone 38	2130 (952–4762)	–
Клон 37/28/20/5 клон exp. Clone 37/28/20/5 clone exp.	279 (56–1396)	–

Примечание: (–) – опыты не проводились.

субклон 37/28, из популяции этого субклона получен клон 37/28/20, а из последнего – 37/28/20/5-exp. Жизнеспособность клеток полученного клона *Y. pestis* EV exp. в экспериментальных сериях препарата после лиофилизации в два и более раз превышала соответствующий показатель однократно лиофилизированного штамма и составляла соответственно $57,2 \pm 5,8$ против $21,3 \pm 4,1$ КОЕ. При пятикратной проверке все экспериментальные серии препаратов, разработанные на основе селекционированных штаммов и клонов, сохраняли иммуногенные свойства, а в некоторых случаях превышали исходный уровень (клоны 37, 38, 14 и 38/28/20/5-exp). Препараты, приготовленные на основе двукратно лиофилизированных штаммов и селекционированных клонов, отличались от исходного варианта не только по степени жизнеспособности и иммуногенности, но и по термостойкости (табл. 3).

Отмечено повышение термостабильности экспериментальных серий препаратов, приготовленных на основе дву- и трехкратно лиофилизированных штаммов, и клона 37/28/20/5-exp. по сравнению с контрольными сериями. Наиболее устойчивым в процессе хранения оказался препарат, изготовленный на основе селекционированного клона *Y. pestis* EV, 37/28/20/5-exp. По-видимому, в процессе проведения культуры через 2–3 последовательных лиофилизации в популяции погибают клетки, не способные противостоять лиофилизационному стрессу, который является индуктором повышенного размножения оставшихся в живых клеток на плотной питательной среде. Выжившие после лиофилизации (гормесис)

клетки включают адаптационные к стрессовым условиям механизмы. Большое значение в адаптационных стратегиях клетки занимает экспрессия более половины генов, включая гены, кодирующих белки холодового и теплового шока, синтез «холодовых» изоферментов и запуск всего механизма модуляции текучести мембран, ассоциированных со спектром жирных кислот [21, 22].

Адаптация культур штамма *Y. pestis* EV к низким температурам культивирования (+4 – +6 °С) проводилась с целью повышения его устойчивости преимущественно к первому этапу лиофилизации – этапу замораживания микробной суспензии. Через 4 года низкотемпературного культивирования на агаре Хоттингера с пересевами через каждые через 15 – 30 суток роста штамм *Y. pestis* EV приобрел свойство психрофильности: он более интенсивно репродуцировался при температуре +4 – +6 °С, чем не адаптированный исходный вариант. У адаптированного штамма начальный рост колоний появлялся на 4–5-е сутки, в то время как исходный штамм начинал свой рост на 7–8, причем, величина колоний психрофильного варианта была в 5 раз больше. Стационарная фаза роста адаптированного штамма удерживалась на протяжении 14 дней и более. Из 1000 колоний в условиях низкотемпературного выращивания репродуцировалось 356 КОЕ психрофильного варианта и 139 – исходного. Выживаемость клеток в экспериментальном биопрепарате, приготовленном на основе психрофильного варианта вакцинного штамма, до лиофилизации составляла $43,3 \pm 1,7$, после лиофилизации $30,0 \pm 1,4$, в то время как

Таблица 3.

Показатели термостабильности экспериментальных препаратов, приготовленных на основе лиофилизированных культур штамма *Y. pestis* EV, и прогнозируемые сроки их хранения
Indicators of thermostability of experimental preparations prepared on the basis of lyophilized cultures of the *Y. pestis* EV strain, and the predicted shelf life

Вид препарата Type of drug	Показатель термостабильности (сутки) при 37 °С The indicator of thermal stability (day) at 37 °C	Прогноз сроков хранения препарата (год) Forecast of the shelf life of the drug (year)
На основе однократно лиофилизированного штамма Based on a once-lyophilized strain	4,08	3,6
На основе двукратно лиофилизированного штамма Based on a twice-lyophilized strain	9,0	4,3
На основе трехкратно лиофилизированного штамма Based on a triply lyophilized strain	13,2	7,3
На основе селекционированного клона 37/28/20/5-exp. Based on the selected clone 37/28/20/5-ex.	14,4	8,3

Примечание: термостабильность – время в сутках, в течение которого в препарате содержится 50% клеток от исходного числа.

в препарате на основе исходного штамма, соответственно, $57,0 \pm 2,8$ и $25,1 \pm 3,1$. Следовательно, показатель выживших после лиофилизации клеток психрофильного штамма по отношению к их исходному количеству составил – 69,2%, а мезофильного варианта всего – 44,0%. Адаптированный к низким температурам вариант *Y. pestis* EV проявил значительно более высокую устойчивость к замораживанию и высушиванию в условиях вакуума, чем неадаптированный штамм, что согласуется с данными ранее приведенных авторов [5, 9, 10, 11], получивших более высокую урожайность культуры *Y. pestis* EV при снижении температуры культивирования с 27 до 21 °С. Аналогичные приемы, связанные с понижением температуры культивирования вирусов гриппа, были предприняты Ю. З. Гендоном с соавт. [16] и Л. М. Цыбаловой с соавт. [23]. Полученные ими результаты свидетельствуют о значительном преимуществе холодо-адаптированных штаммов вируса гриппа в качестве доноров аттенуации и высокой продуктивности в производстве новых противогриппозных вакцин.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что существуют большие резервы повышения эффективности живой сухой чумной вакцины. Значительно (в 2–3 раза) повышается число устойчивых к лиофилизации микробных клеток в экспериментальном препарате после двукратной и трехкратной последовательной лиофилизации штамма. Селекция на клоновом уровне способствует закреплению этого свойства. Параллельно с повышением устойчивости к лиофилизации препараты, изготовленные на основе трех последовательно лиофилизированных штаммов *Y. pestis* EV сохранили иммуногенные свойства, а селекционированные клоны – 37/28/20/5-exp,

37 и 38 приобрели повышенную иммуногенность. У всех полученных вариантов штамма *Y. pestis* EV повысилась термостабильность, а прогнозируемые сроки их хранения увеличились более чем в 2 раза.

Таким образом, в условиях эксперимента подтверждена возможность получения экспериментальных серий живой сухой вакцины EV более высокого качества с помощью изложенных в работе методов селекции. Эффективность этих способов создает предпосылки для дальнейшего изучения полученных вариантов *Y. pestis* EV и определения возможности их использования в производстве живой сухой чумной вакцины.

Выводы

1. Используемые в опыте экспериментальные подходы к адаптации штамма EV чумного микроба к лиофилизации (2–3-кратная последовательная лиофилизация штамма и последующее их клонирование) оказались достаточно эффективными. С их помощью удалось получить экспериментальные серии вакцины более высокого качества с повышенной иммуногенностью и более длительными сроками хранения.
2. Экспериментальная адаптация штамма *Y. pestis* EV к низким температурам культивирования (4–6 °С) позволила повысить его устойчивость к стрессовым воздействиям.
3. В результате комплексного подхода (селекция на штаммовом и клоновом уровнях) отобран клон 37/28/20/5-exp., обладающий повышенной, по сравнению с исходным штаммом, продуктивностью, термостабильностью и иммуногенностью. Приобретенные свойства полученного клона сохранялись после его пятикратных пересевов.

Литература

1. Бухарин О. В., Гинцбург А. Л., Романова Ю. М., Эль-Регистан Г. И. Механизмы выживания бактерий. Москва: Медицина, 2005: 367.
2. Achtman M. Population structure of pathogenic bacteria revisited. Inf. J. Med. Microbiol. 2004; 294 (2): 67–73. DOI: 10.1186/1471-2180-9-50.

3. Андрюков Б. Г., Сомова Л. М., Тимченко Н. Ф. Жирные кислоты как объект исследования температурных адаптационных стратегий микроорганизмов-психрофилов. *Здоровье. Экология. Мед. экология, Наука*. 2015; 61 (3): 43–49.
4. Шеремет О. В., Корганов А. Н., Шатова И. Н. Иммуногенность чумного микроба, выращенного на некоторых питательных средах при 28 °С и 37 °С. *ЖМЭИ*. 1987; 4 (62): 63–68.
5. Будыка Д. А., Абзаева Н. В., Гостищева С. Е., Ракитина Е. Л., Иванова Г. И., Фисун А. А. Биотехнология стабилизации живых микроорганизмов в биомассе и в препарате чумной вакцины. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 1 (6): 87–92.
6. Водопьянов С. О., Кадетов В. В., Олейников И. Л., Мишанькин Б. Н. Различные пути реализации ответа на тепловой и холодовой стресс у *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis*. *Биотехнология*. 1997; 3: 14–17.
7. Delihans N. Regulating the regulator: MicF RNA controls expression of the global regulator Lrp. *Molecular Microbiology* 2012; 84: 401–404. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2012.08030.x. PMID: 22380658.
8. Kamatsu Ya., Kaul SC, Iwahashi Yi, Obuchi K. Do heat shock proteins provide protection against freezing. *FEMS Microbiol. Let.* 1990; 72 (1–2): 159–162.
9. Бренева Н. В., Марамович А. С., Климов В. Т. Экологические закономерности существования патогенных иерсиний в почвенных экосистемах. *ЖМЭИ*. 2005; 6: 82–88.
10. Абзаева Н. В. Повышение жизнеспособности *Y. pestis* EV в биомассе вакцины. Дис. ... канд. биол. наук. Ставрополь; 2010: 122.
11. Иванова Г. Ф., Будыка Д. А., Абзаева Н. В. Сравнительное изучение эффективности противочумных вакцин, полученных из биомасс, выращенных при температуре (21 ± 1 °С). Сб. науч. трудов. Ставрополь. 2007; 2: 186–188.
12. Будыка Д. А., Абзаева Н. В., Гостищева С. Е., Ракитина Е. Л., Иванова Г. Ф., Фисун А. А. Биотехнология стабилизации живых микроорганизмов в биомассе и препарате чумной вакцины. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6 (1): 87–92.
13. Tindall B. J. Vacuum drying and cryopreservation of prokaryotes. *Methods Mol. Biol.* 2007; 110: 36–40. DOI: 10.1007/978-1-59745-362-2-5.
14. Методика определения термостабильности живых сухих чумных вакцин и прогнозирования их жизнеспособности в процессе хранения. Ставрополь; 1985: 11.
15. Ефимова М. П., Петрова Е. В., Румянцев В. Н. Общая теория статистики: Учебник. Москва: ИНФА-М, 2013: 416.
16. Воробьева Л. И., Ходжаев Е. Ю., Новикова Т. М., Мулюкин А. Л., Чудинова Е. М., Эль-Регистан Г. И. Стрессопротекторное и перекрестное действие внеклеточного реактивирующего фактора микроорганизмов, доменов бактерий, архей и эукариот. *Микробиол.* 2013; 82 (5): 588. DOI: 10.7868.5002635613050169.
17. Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health. *J. Physiol. Anthropol.* 2010; 29: 127–132.
18. Calabrese EJ, Mattson MP, Calabrese V. Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. *Hum. Exp. Toxicol.* 2010; 29: 980–1015.
19. Горячая И. П., Зинченко В. Д., Буряк И. А. Устойчивость мембран дрожжей *S. cerevisiae* к холодовым воздействиям в условиях окислительного стресса. *Науч. ведомости. Серия Естественные науки*. 2014; 3 (26): 72–78.
20. Shapiro RS, Cowen LE. Thermal control of Microbial development and virulence: Molecular mechanisms of microbial temperature sensing. *МБИО*. 2013; 3 (5): 8–12. DOI: 10.1128/mBio00238-13.
21. Андрюков Б. Г., Сомова Л. М., Тимченко Н. Ф. Жирные кислоты как объект исследования температурно-адаптационных стратегий микроорганизмов-психрофилов. *Здоровье, медицинская экология, наука*. 2015; 61 (3): 43–49.
22. Павлова И. Б., Ленченко Е. М., Кононенко А. Б. Влияние температурного фактора на популяционную изменчивость *Yersini*. Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. 2004; 5: 41–44.
23. Гендон Ю. З., Маркушин С. Г., Цфасман Т. М., Аكوпова И. И., Ахматова Н. К., Коптяева И. Б. Новые холодадаптированные штаммы-доноры аттенуации для живых вакцин против гриппа. *Вопросы вирусологии*. 2013; 1 (58): 11–17.
24. Цибалова Л. М., Горев М. Е., Потапчук М. В., Репко И. А., Коротков А. В. и др. Характеристика холодадаптированных штаммов вируса гриппа А (Гонконг) 1/68/162/35 как потенциального донора аттенуации и высокой продуктивности. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57 (6): 13–17.

References

1. Bukharin O. V., Ginzburg A. L., Romanov Y. U., El-Registan G. I. Mechanisms of survival of bacteria. *Moscow: Medicine*; 2005: 367 (in Russian).
2. Achtman M. Population structure of pathogenic bacteria revisited. *Inf. J. Med. Microbiol.* 2004; 294 (2): 67–73. DOI: 10.1186/1471-2180-9-50.
3. Andryukov B. G., Somova L. M., Timtchenko N. F. Fatty acids as an object of study of the temperature-adaptation strategies psychrophiles microorganisms. *Zdorovje. Medicinskaya ekologiya. Nauka. [Health. Medical ecology. Science]*. 2015; 61 (3): 43–49 (in Russian).
4. Sheremet O. V., Korганov A. N., Shatova I. N. The immunogenicity of the plague microbe, vyraschennogo some nutrient media at 28°C and 37 °C. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]*. 1987; 4 (62): 63–68 (in Russian).
5. Budyka D. A., Abzaeva N. V., Gostischeva S. E., Rakitin E. L., Ivanova G. I., Fison A. A. Biotechnologiya stabilizatsii zhivykh mikroorganizmov in the biomass and in the preparation of plague vaksiny. *Infektsiya i immunitet. [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2016; 1 (6): 87–92 (in Russian).
6. Vodopianov S. O., Cadets V. V., Oleynikov I. L., Mishankin B. N. Different ways realizatsii response to heat and cold stress at and *Y. pseudotuberculosis* *Y. pestis*. *Biotechnologiya. [Biotechnologiya]*. 1997; 3: 14–17 (in Russian).
7. Delihans N. Regulating the regulator: MicF RNA controls expression of the global regulator Lrp. *Molecular Microbiology* 2012; 84: 401–404. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2012.08030.x. PMID: 22380658.
8. Kamatsu Ya, Kaul SC, Iwahashi Yi, Obuchi K. Do heat shock proteins provide protection against freezing. *FEMS Microbiol. Let.* 1990; 72 (1–2): 159–162.
9. Breneva N. V., Maramovich A. S., Klimov V. T. Environmental regularities of existence of pathogenic *Yersinia* in soil ecosystems. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]*. 2005; 6: 82–88 (in Russian).
10. Abzaeva N. V. Improving the viability of *Y. pestis* EV in biomass vaccine. *Doctorate of med. sci. diss. Stavropol*; 2010: 122 (in Russian).
11. Ivanova G. F., Budyka D. A., Abzaeva N. V. Comparative study of the efficiency of pro-tivo-chumnyh.vaktsin derived from the biomass grown at a temperature (21 ± 1) °C. *Sbornik nauchnykh трудов. [Collection of scientific papers]*. Stavropol. 2007; 2: 186–188 (in Russian).
12. Based on the selected clone 37/28/20/5-ex.
13. Tindall B. J. Vacuum drying and cryopreservation of prokaryotes. *Methods Mol. Biol.* 2007; 110: 36–40. DOI: 10.1007/978-1-59745-362-2-5.
14. The technique of determination of thermal stability of living dry plague vaccines and forecasting their viability during storage, Stavropol, 1985: 11 (in Russian).
15. Efimova M. R., Petrova E. V., Rumyantsev V. N. General theory of statistics: textbook. *Moscow*. 2013: 416 (in Russian).
16. Vorobyova L. I., Khodzhaev E. Y., Novikova T. M., Mulyukin A. L., Chudinov E. M., El Registan G. I. Stressoprotektoornoe and cross the action of extracellular reaktiviruyushchego factor microorganisms, bacteria domain archaea and ktery, archaea, and eukaryotes. *Mikrobiologia. [Microbiology]*. 2013; 82 (5): 588. DOI: 10.7868.5002635613050169 (in Russian).
17. Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health. *J. Physiol. Anthropol.* 2010; 29: 127–132.
18. Calabrese EJ, Mattson MP, Calabrese V. Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. *Hum. Exp. Toxicol.* 2010; 29: 980–1015.
19. Goryachaya I. P., Zinchenko V. D., Buryak I. A. Stability of yeast *S. cerevisiae* membranes to cold exposures in oxidative stress. *Nauchniye vedomosti. Seriya Yestestvenniye nauki. [Scientific bulletins. Series of Natural Sciences]*. 2014; 3 (26): 72–78 (in Russian).
20. Shapiro RS, Cowen LE. Thermal control of Microbial development and virulence: Molecular mechanisms of microbial temperature sensing. *МБИО*. 2013; 3 (5): 8–12. DOI: 10.1128/mBio00238-13.
21. Andryukov B. G., Somova L. M., Timtchenko N. F. Zhirnye acid as an object of temperature-adaptation strategies-psihrofilov. *Zdorove microorganisms meditsinskaya ecology, Nauka*. 2015; 61 (3): 43–49 (in Russian).
22. Pavlova I. B., Lenchenko E. M., Kononenko A. B. Influence of the temperature factor on population variability *Yersini*. *Reports of the Russian Academy of agricultural sciences*. 2004; 5: 41–44 (in Russian).
23. Hendon Yu. Z., Markushin S. G., Tsfasman T. M., Akopova I. I., Akhmatova N. K., Koptyaeva I. B. New cold-adapted donor attenuation for live influenza vaccines *Voprosi virusologii. [Problems of Virology]*. 2013; 1 (58): 11–17 (in Russian).
24. Tsybalova L. M., Gorev M. E., Potapchuk M. V., Repko I. A., Sergeeva M. V., Korotkov A. D. et al. Characteristics of cold-adapted strains of influenza A virus (Hong Kong) 1/68/162/35 as potential donor of attenuation and high productivity. *Voprosi virusologii. [Problems of Virology]*. 2012; 57 (6): 13–17 (in Russian).

Об авторах

- Лопатина Наталья Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Ростовский – на-Дону государственный медицинский университет». 344023 г. Ростов-на-Дону, пр. Ленина, 90 «Д», кв.10.
- Мишанькин Борис Николаевич – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора. 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Крепостной, 77, кв.16.

About the Authors

- Natalia V. Lopatina – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Hygiene, Rostov-on-Don State Medical University. Lenin Avenue, 90 «D», apt.10. Rostov-on-Don, Russia. 344023,
- Boris N. Mishankin – Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, leading researcher of the laboratory of biochemistry of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institution. Crossway Krepostnaya, 77, apt.16. Rostov-on-Don, Russia. 344022,

Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной

Д. А. Лиознов^{1,3} (dlioznov@yandex.ru), С. М. Харит², М. К. Ерофеева³, Т. Г. Зубкова³, О. В. Горчакова¹, С. Л. Николаенко¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Минздрава России, Санкт-Петербург

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург

³НИИ гриппа, Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

В настоящем многоцентровом, двойном, слепом, рандомизированном исследовании в параллельных группах, включавшем 612 человек проведена оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности отечественной гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной вакцины Гриппол® Квадривалент в сравнении с сезонными тривалентными гриппозными вакцинами. Результаты показали, что четырехвалентная вакцина Гриппол® Квадривалент мало реактогенна, обладает благоприятным профилем безопасности, сопоставимым с тривалентными вакцинами, не уступает по иммуногенности в отношении трех совпадающих штаммов гриппа и превосходит тривалентные референс-препараты в отношении штамма гриппа В, отсутствующего в тривалентной вакцине.

Ключевые слова: четырехвалентная инактивированная субъединичная гриппозная вакцина, клинические исследования, иммуногенность, безопасность

Для цитирования: Лиознов Д. А., Харит С. М., Ерофеева М. К. и др. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 57–62. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62

Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of the Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine

D. A. Lioznov^{1,3}, S. M. Kharit², M. K. Erofeeva³, T. G. Zubkova³, O. V. Gorchakova¹, S. L. Nikolaenko¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62

¹ I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³ Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

Abstract

In this multicenter double blind randomized clinical study with parallel groups conducted with 612 healthy volunteers, domestic influenza quadrivalent inactivated subunit vaccine Grippol® Quadrivalent safety, tolerability and immunogenicity was evaluated in comparison with seasonal trivalent vaccines. It was demonstrated that quadrivalent influenza vaccine Grippol® Quadrivalent possesses good tolerability, low reactogenicity, and has favorable safety profile similar to that for trivalent comparators. Besides, it was proven that quadrivalent influenza vaccine Grippol® Quadrivalent has same immunogenicity for three conventional strains and significantly exceeds trivalent comparators for missed influenza B strain.

Key words: clinical trial quadrivalent inactivated subunit influenza vaccine, immunogenicity, safety

For citation: D. A. Lioznov, S. M. Kharit, M. K. Erofeeva et al. Assessment of Reactogenicity and Immunogenicity of the Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 57–62. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-57-62 (in Russian)

Введение

Сезонные эпидемии гриппа по-прежнему представляют собой существенную угрозу общественному здоровью, ежегодно приводя к значительному росту заболеваемости и смертности населения в разных странах мира. Причиной заболевания у людей являются вирусы гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2) и В [1, 2].

Одновременную циркуляцию вирусов А и В в человеческом сообществе регистрируют примерно с семидесятых годов прошлого века, что и стало

основанием для рекомендаций по включению в состав сезонных противогриппозных вакцин именно этих трех штаммов – двух А и одного В. Долгое время считалось, что вирус гриппа В значительно менее вирулентен и не вызывает тяжелых заболеваний и обширных эпидемий, в отличие от вирусов А. С середины 80-х годов прошлого столетия специалисты стали выделять две антигенно различные филогенетические линии штамма вируса В – викторианскую и ямагатскую. Две линии штаммов могли циркулировать в разные или в один эпидсезон [3].

При этом, в состав сезонных вакцин против гриппа по-прежнему включали только один из штаммов вируса гриппа В. Следует отметить, что выбранный штамм не всегда совпадал с сезонным, либо в эпидсезон одновременно циркулировали оба штамма вируса гриппа В. Это стало причиной снижения эффективности вакцинации в те эпидсезоны, когда вакцинный штамм вируса гриппа В не соответствовал циркулирующему и не обеспечивал полноценной защиты от дикого штамма другой линии [4–7].

Ретроспективный анализ данных о циркуляции штаммов вирусов гриппа В обеих линий показал, что заболеваемость в различных группах населения в разные эпидемические сезоны может существенно варьировать, достигая высоких показателей в случае несоответствия вакцинного штамма дикому. По информации Американского Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США в эпидемические сезоны с 2001–2002 – 2010–2011 гг. (исключая пандемию 2009–2010 гг.), доля гриппа В во всех группах населения составляла 44% [8]. Аналогичны данные европейских исследователей, в частности, в Нидерландах количество подтвержденных случаев гриппа В с 1992–1993 – 2006–2007 гг. в разные сезоны достигало 82% [9]. В Финляндии результаты анализа данных о циркуляции вирусов гриппа в 1999–2012 гг. подтвердили эпидемическую значимость для общества в целом и, особенно для детей и подростков, несоответствия вакцинного и дикого штамма вируса гриппа В [10]. Невозможность точного прогноза в отношении циркуляции конкретного штамма вируса гриппа В в предстоящем эпидсезоне на той или иной территории и учет итогов мониторинга сезонных эпидемий стали основанием для создания четырехвалентных, или квадριвалентных, гриппозных вакцин, включающих помимо двух штаммов вируса А также два штамма вируса гриппа В.

Первая четырехвалентная вакцина вышла на рынок Европы в 2012 г. позже четырехвалентные гриппозные вакцины были зарегистрированы в США, Канаде, Австралии, Китае. Специалисты ожидают выраженного экономического эффекта от применения нового типа вакцины. При помощи математической модели было рассчитано, что применение квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа в Великобритании позволит сократить число случаев сезонного гриппа на 1 393 720, количество визитов к врачу – на 439 852, число осложнений – на 167 357 случаев, количество госпитализаций по поводу осложнений – на 26 424, число смертей от гриппа – на 16 471 случаев, по сравнению с тривалентными вакцинами. В 2012 г. ВОЗ рекомендовала использовать квадριвалентные гриппозные вакцины, включающие два штамма гриппа В, так как они способны обеспечить более полную защиту [11].

В России в настоящее время квадριвалентные вакцины от гриппа отсутствуют. Создание

отечественной четырехвалентной вакцины позволит дополнительно повысить эффективность вакцинации и существенно увеличить экономический эффект данного профилактического мероприятия.

Цель настоящего исследования – оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной у взрослых.

Гипотеза исследования – четырехвалентная вакцина по показателям иммуногенности не уступает тривалентным референс-вакцинам в отношении совпадающих штаммов и превосходит их в отношении четвертого штамма, не входящего в состав тривалентных вакцин.

Материалы и методы

Дизайн исследования – многоцентровое двойное, слепое рандомизированное. В параллельных группах оценивалась безопасность, реактогенность и иммуногенность гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной вакцины Гриппол® Квадριвалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия).

Исследование проведено в эпидемический сезон гриппа 2016–2017 гг. на базе трех клинических центров: ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ; ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России); ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ

Оценку безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцинации провели у 612 добровольцев в возрасте 18–60 лет. В исследование входило 335 (54,7%) женщин и 277 (45,3%) мужчин. Значимых различий демографических и антропометрических характеристик участников исследования различных групп не выявили (табл. 1).

Четырехвалентная инактивированная субъединичная вакцина Гриппол® Квадριвалент (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) включала очищенные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу) рекомендованных ВОЗ для эпидемического сезона 2016 – 2017 гг. А/Калифорния/7/2009 (H1N1) pdm09-подобный, А/Гонконг/4801/2014 (H3N2) и В викторианской и ямагатской линии, выращенных в куриных эмбрионах – В/Брисбен/60/2008, В/Пхукет/3073/2013. Препаратами сравнения служили 2 вакцины гриппозные тривалентные инактивированные полимер-субъединичные Гриппол® плюс (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), содержащие те же антигены штаммов гриппа А/H1N1 и А/H3N2, но различающиеся по антигенам вируса гриппа типов В ямагатской и викторианской линий.

Добровольцев рандомизировали в 3 группы (в соотношении 1:1:1) методом блочной рандомизации:

- Группа А – 205 человек прививали вакциной гриппозной четырехвалентной инактивирован-

Таблица 1.

Исходные демографические и антропометрические характеристики добровольцев по группам вакцинации (среднее ± CO*)

Initial demographic and anthropometric characteristics of volunteers by vaccination groups (mean ± SD*)

Параметр Parameter	Уровень сероконверсии Level of seroconversion			Всего Total n = 612
	Гриппол Квадривалент Grippol® Quadrivalent (А) n = 205	Гриппол плюс (Ямагата) Grippol® plus (Б) n = 205	Гриппол плюс (Виктория) Grippol® plus (В) n = 202	
Возраст, лет Age, years	28,37 ± 10,15	28,97 ± 10,48	29,29 ± 10,55	28,87 ± 10,39
Пол, n (%) мужской Gender, n (%) male	91 (44,4%)	95 (46,3%)	91 (45,0%)	277 (45,3%)
Женский Female	114 (55,6%)	110 (53,7%)	111 (55,0%)	335 (54,7%)
Рост, см Height, cm	171,9 ± 9,18	172,0 ± 9,28	172,3 ± 9,45	172,1 ± 9,29
Масса тела, кг Body weight, kg	68,3 ± 12,23	68,7 ± 12,41	68,7 ± 11,97	68,5 ± 12,19
ИМТ*, кг/м ² BMI, kg/m ²	22,97 ± 2,86	23,09 ± 2,90	23,04 ± 3,08	23,03 ± 2,94

*CO – стандартное отклонение. SD – standard deviation; ИМТ – индекс массы тела. BMI body mass index.

ной субъективной Гриппол® Квадривалент, суспензия для внутримышечного и подкожного введения.

- Группа Б – 205 человек прививали вакциной Гриппол® плюс (вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В ямагатской линии, суспензия для внутримышечного и подкожного введения).
- Группа В – 202 человека прививали вакциной Гриппол® плюс (вакцина гриппозная тривалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В викторианской линии, суспензия для внутримышечного и подкожного введения).

Все вакцины вводили однократно внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу) в объеме 0,5 мл (1 доза).

Обследование участников исследования включало физикальный осмотр, в том числе неврологический; рутинные лабораторные методы исследования, используемые на этапе отбора добровольцев и оценки соответствия критериям включения и не включения в клиническое исследование. Кроме того, определяли концентрацию IgE до и после вакцинации.

Безопасность вакцинации оценивали на основании регистрации изменений результатов лабораторных тестов и показателей жизненно важных функций организма, выраженности и продолжительности местных и общих реакций на введение вакцины, наличия нежелательных явлений,

связанных с применением исследуемых препаратов. Оценку местных и общих реакций, а также нежелательных явлений проводили с момента вакцинации и на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Оценку иммунологической эффективности вакцинации делали на основе анализа следующих параметров:

- титр сывороточных антител к антигенам: вируса гриппа типа А(H1N1), вируса гриппа типа А (H3N2), вируса гриппа типа В – ямагатская линия и викторианская линия до вакцинации и через 21 день после вакцинации;
- уровень сероконверсий (доля лиц с четырехкратным и выше приростом титров антител после вакцинации);
- кратность нарастания антител к гемагглютинуину после вакцинации по сравнению с исходными значениями.

Титр антител определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) до вакцинации и через три недели после вакцинации (день 22 ± 1).

Исследование проведено в соответствии с утвержденным Протоколом, одобренным Этическим комитетом Минздрава России и локальными этическими комитетами клинических центров.

Статистический анализ полученных результатов проводили, используя дискриптивную статистику, точный t-критерий Фишера, χ²-критерий Пирсона и тест ANOVA.

Результаты и обсуждение

Из 612 вакцинированных 609 (99,5%) добровольцев завершили исследование в соответствии

с протоколом исследования (204 чел. (99,5%) – в группе А, 204 чел. (99,5%) – в группе Б и 201 чел. (99,5%) – в группе В). Ни один из испытуемых не выбыл из исследования вследствие нарушения протокола или развития нежелательного явления.

Как видно из таблицы 2, в группе добровольцев, привитых четырехвалентной вакциной, доля лиц с 4-х кратным приростом титра специфических антител после вакцинации была наибольшей по всем четырем антигенам (65,8% для H1N1, 69,3% для H3N2, 67,8% для викторианской линии вируса гриппа В и 65,3% для ямагатской линии вируса гриппа В) по сравнению с группой Б (62,6% для H1N1, 60,6% для H3N2, 18,7% для викторианской линии и 59,6% для ямагатской линии) и группой В (62,4% для H1N1, 62,9% для H3N2, 62,9% для викторианской линии и 29,2% для ямагатской линии).

Для проверки гипотезы о том, что четырехвалентная вакцина не уступает по иммуногенности трехвалентным использовали ковариационный анализ ANCOVA. Установлено, что иммуногенность тестируемой вакцины не уступает вакцинам сравнения по показателю среднего геометрического

титров антител к трем совпадающим антигенам и превышает тривалентные вакцины в отношении не включенного в них четвертого штамма гриппа В.

Кратность увеличения среднегеометрического титров антител (СГТА) по антигенам варьировала в диапазоне для группы А от 4,77 до 5,47, для группы Б от 4,04 до 5,22 и для группы В от 4,60 до 5,17 (табл. 3). Таким образом, как исследуемая вакцина, так и вакцины сравнения соответствовали критерию кратности прироста антител СРМР.

В группе А распределение лиц с серопротекцией после вакцинации (91,1% – H1N1 и 82,8% – H3N2) было сопоставимо с таковым в группах сравнения по антигенам H1N1 и H3N2, при этом значительно превышало таковое в группе Б по антигену викторианской линии (75,9 и 29,9% в группах А и Б соответственно) и в группе В по антигену ямагатской линии (85,2 и 56,9% в группах А и В соответственно).

За весь период наблюдения местные реакции отмечены у 66 (32,2%) добровольцев в группе А, у 44 (21,5%) – в группе Б и у 61 (30,2% – в группе В. Как видно из таблицы 4, во всех группах наиболее частыми местными реакциями, развившимися в течение первых пяти дней после вакцинации,

Таблица 2.
Уровень сероконверсии в группах вакцинированных
The level of seroconversion in groups of vaccinated

Группы привитых Groups of vaccinated	Вирус гриппа Influenza virus			
	A/H1N1	A/H3N2	B (Yamagata)	B (Victoria)
Гриппол® Квадривалент Grippol® Quadrivalent (A) n=205	65,8	69,3	65,8	67,8
Гриппол® плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n = 205	62,6	60,6	59,6	18,7
Гриппол® плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n = 202	62,4	62,9	29,2	62,9

Таблица 3.
Кратность нарастания титров антител у вакцинированных
Multiplicity of antibodies titers

Группы привитых Groups of vaccinated	Вирус гриппа Influenza virus			
	H1N1	H3N2	B (Yamagata)	B (Victoria)
Гриппол® Квадривалент (A) Grippol® Quadrivalent n=205	4,9	5,3	5,4	4,8
Гриппол® плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n=205	4,2	5,2	4,2	1,2
Гриппол® плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n=202	4,6	5,2	1,6	4,7

Таблица 4.

Наиболее частые местные реакции за период наблюдения (5 дней после вакцинации)
The most frequent local reactions during the observation period (5 days after vaccination)

Местная реакция Local reaction	Группы добровольцев Groups of volunteers						Total n = 612	
	Гриппол Квадривалент Grippol® Quadrivalent (A) n = 205		Гриппол плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n = 205		Гриппол плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n = 202			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Покраснение Redness	41	20,0	30	14,6	38	18,8	109	17,8
Боль в месте инъекции Pain at the injection site	38	18,5	23	11,2	29	14,4	90	14,7
Припухлость, индурация Tumescence, induration	27	13,2	14	6,8	19	9,4	60	9,8
Инфильтрат Infiltrate	17	8,3	9	4,4	7	3,5	33	5,4
Зуд Pruritus	14	6,8	10	4,9	9	4,5	33	5,4

Таблица 5.

Наиболее частые системные реакции у вакцинированных за период наблюдения (5 дней после вакцинации)
The most frequent systemic reactions in vaccinees during the observation period (5 days after vaccination)

Системная реакция Systemic reaction	Группы добровольцев Groups of volunteers						Total n = 559	
	Гриппол Квадривалент Grippol® Quadrivalent (A) n = 185		Гриппол плюс Grippol® plus (Yamagata) (Б) n = 187		Гриппол плюс Grippol® plus (Victoria) (В) n = 187			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Головная боль Headache	9	4,9	19	10,2	12	6,4	40	7,2
Недомогание Malaise	7	3,8	14	7,5	10	5,3	31	5,5
Насморк Rheum	5	2,7	11	5,9	10	5,3	26	4,7
Гиперемия зева Hyperemia of the pharynx	2	1,1	6	3,2	6	3,2	14	2,5
Температура тела выше 37,0 °С Body temperature is higher 37,0 °С	0	0	3	1,6	3	1,6	6	1,1

были покраснение, боль и припухлость в месте инъекции. Практически во всех случаях местные реакции были слабой или средней степени тяжести и проходили самостоятельно.

Анализируя частоту и характер системных реакций из рассмотрения исключили добровольцев, у которых в течение 5 дней после иммунизации развились интеркуррентные заболевания. За весь период наблюдения системные реакции наблюдались у 19 (10,3%) человек в группе А, у 41 (21,9%) – в группе Б и у 32 (17,1%) – в группе В. Представленные в таблице 5 данные свидетельствуют о том, что наиболее частыми системными

реакциями в первые 5 дней после вакцинации во всех группах привитых были головная боль, общее недомогание и насморк. Повышение температуры тела выше 37 °С в группе А не зарегистрировано. У привитых в группах Б и В температура тела не превышала 37,5 °С. Практически во всех случаях системные реакции были слабой или средней степени тяжести, проходили самостоятельно и в подавляющем большинстве не превышали 2 дней.

Серьезных нежелательных явлений, случаев смерти и прекращения участия в исследовании по причине развития нежелательных явлений не было.

Результаты физикального осмотра вакцинированных и лабораторные показатели в динамике наблюдения оставались в пределах нормы.

Выводы

1. У добровольцев в возрасте 18–60 лет исследуемая вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адьювантная Гриппол® Квадривалент обладает не меньшей иммуногенностью, чем использовавшиеся в качестве препаратов сравнения вакцины гриппозные тривалентные инактивированные полимер-субъединичные Гриппол® плюс в отношении трех штаммов и превышает препараты сравнения в отношении четвертого штамма В, отсутствующего в вакцинах сравнения.
2. Наличие антигенов четвертого штамма вируса гриппа не оказывает негативного влияния на формирование иммунного ответа к трем традиционным штаммам, входящим в состав тривалентных вакцин.
3. Вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная Гриппол® Квадривалент обладает благоприятным профилем безопасности у добровольцев в возрасте 18–60 лет.
4. Вакцина Гриппол® Квадривалент и использовавшиеся в качестве препаратов сравнения вакцины гриппозные тривалентные инактивированные полимер-субъединичные Гриппол® плюс обладают сопоставимыми спектрами локальных и системных реакций на введение вакцины.

Литература/References

1. Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. *Vaccine*. 2010; 28 (Suppl 4): D45-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.028.
2. Russell CA., Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V et al. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza virus. *Vaccine* (2008); 26 (Suppl. 4): D31-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.078.
3. Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. *Virology*. 1990; 175: 59–69. DOI: 10.1016/0042-6822(90)90186-u.
4. Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X... Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*. 2010; 28: 2149–56.
5. Couch RB. Background and presentation of possible vaccine options. Presented at: Food and Drug administration, Center of Biologics evaluation and research, vaccines and related biological products. Advisory Committee meeting: February 27 – 28, 2007; Washington, DC.
6. US Centers for Disease control and prevention. Seasonal influenza activity surveillance reports: 1999–2000 to 2010–2011 seasons. Доступно на/Available at: «<http://www.cdc.gov/flu/weekly/pastreports.htm>» 2011.
7. World Health Organization. WHO/Europe influenza surveillance. Доступно на/Available at: <http://www.euroflu.org/index.php>. Accessed June 20, 2011.
8. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 1: 81–88.
9. Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, van Gageldonk-Lafeber AB, van Der Sande MA B. Long time trends in influenza-like illness and associated determinants in the Netherlands. *Epidemiological Infections* 2009; 137: 473–9.
10. Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler Th. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999–2012. *CID* 2014; 59.
11. WHO. Vaccine Position Papers. Доступно на/Available at: <http://www.who.int/wer/2012/wer>.

Об авторах

- Лиюнов Дмитрий Анатольевич – д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ гриппа. +7(812)499-15-85; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. +7(812)338-60-40. dlioznov@yandex.ru
- Харит Сусанна Михайловна – д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург. kharit-s@mail.ru.
- Ерофеева Мариана Константиновна – д. м. н., зав. лабораторией испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций НИИ гриппа. 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17.
- Зубкова Татьяна Геннадиевна – к. м. н., заведующая консультативно-диагностическим отделением НИИ гриппа. 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17.
- Горчакова Ольга Владимировна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. +7(812)338-70-58; gorchakova-spmu@yandex.ru.
- Николаенко Светлана Леонидовна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций Научно-исследовательского центра Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. +7(812)338-70-58; NikolaenkoS@yandex.ru.

About the Authors

- Dmitry A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, deputy director for scientific work of Research Institute of Influenza. +7 (812) 499-15-85; head of the department of infectious diseases and epidemiology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. + 7 (812) 338-60-40. dlioznov@yandex.ru.
- Susanna M. Harit – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department for the prevention of infectious diseases of the children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg. kharit-s@mail.ru.
- Mariana K. Erofeeva – Dr. Sci. (Med.), head a laboratory for testing new drugs of protection against viral infections of the Research Institute of Influenza. prof. Popova str., 15/17, St. Petersburg, Russia 197376.
- Tatiana G. Zubkova – Cand. Sci. (Med.), head of the consultative and diagnostic department of the Research Institute of Influenza. prof. Popova str., 15/17, St. Petersburg, Russia 197376.
- Olga V. Gorchakova – Cand. Sci. (Med.), researcher of the laboratory of chronic viral infections Scientific Research Center of the the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. +7 (812) 338-70-58; gorchakova-spmu@yandex.ru.
- Svetlana L. Nikolaenko – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory of chronic viral infections Scientific Research Center of the the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. +7 (812) 338-70-58; NikolaenkoS@yandex.ru.

Пневмококковый менингит у взрослых: клинико-эпидемиологические и диагностические аспекты

Т. А. Елистратова^{1,3} (anna040208@mail.ru), Е. П. Тихонова¹,
И. Н. Протасова^{1,2}, В. С. Емельяшин³

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

² Российско-Японский центр микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний, г. Красноярск

³ КГБУЗ «КМК БСМП им Н. С. Карповича» г. Красноярск

Резюме

Актуальность. Зарубежными и отечественными авторами в течение последних тридцати лет отмечается значительное снижение заболеваемости менингококковой инфекцией в отличие от бактериальных менингитов не менингококковой этиологии. При этом *S. pneumoniae* занимает одно из ведущих мест в этиологической структуре бактериальных менингитов по РФ

Цель – обоснование комплексного подхода к диагностике пневмококкового менингита у взрослых с учетом клинико-эпидемиологических особенностей заболевания и высокочувствительных лабораторных тестов

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 38 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в Красноярской межрайонной клинической больнице скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича по поводу бактериального менингита в течение 2015 по 2017 гг.

Результаты. Среди госпитализированных с диагнозом «бактериальный менингит». Лидирующая роль в этиологии заболевания принадлежала *Streptococcus pneumoniae* (55,2%). В остальных случаях наблюдалось поражение оболочек мозга *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, грибами рода *Candida spp.*, *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, *Cryptococcus spp.*, некоторые бактерии обнаруживались в ассоциациях с другими видами бактерий либо вирусами, в 7,8% возбудителя выявить не удалось

Заключение. Микробиологическая диагностика бактериального менингита требует применения комплекса методов, включающего не только микроскопическое, бактериологическое и серологическое исследование (латекс-агглютинацию), но и ПЦР-детекцию патогенных микроорганизмов в спинномозговой жидкости, диагностическая ценность которой составляет 46,4%.

Ключевые слова: бактериальный менингит, пневмококковый менингит, *Streptococcus pneumoniae*, диагностика

Для цитирования: Елистратова Т. А., Тихонова Е. П., Протасова И. Н., Емельяшин В. С. Пневмококковый менингит у взрослых: клинико-эпидемиологические и диагностические аспекты. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 63–67. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67

Pneumococcal Meningitis in Adults: Clinical-Epidemiological and Diagnostic Aspects

T. A. Elistratova^{1,3}, E. P. Tikhonova¹, I. N. Protasova^{1,2}, V. S. Emelyashin³

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Russian-Japanese Center for Microbiology, Metagenomics and Infectious Diseases, Krasnoyarsk, Russia

³ Krasnoyarsk Interdistrict Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Relevance. Foreign and domestic authors notice that over the past thirty years there has been a significant reduction in the incidence of meningococcal infection, in contrast to bacterial meningitis not meningococcal etiology. *S. pneumoniae* occupies one of the leading places in the etiological structure of bacterial meningitis in the Russian Federation

The purpose is of substantiation of the complex approach to the diagnosis of pneumococcal meningitis in adults, taking into account the clinical and epidemiological features of the disease and highly sensitive laboratory tests

Materials and methods. Was conducted a retrospective analysis of 38 case histories of patients who were hospitalized at the Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after NS Karpovich with bacterial meningitis during 2015 to 2017.

Results. Among those hospitalized with the diagnosis of «bacterial meningitis» the leading role in the etiology of the disease belonged to *Streptococcus pneumoniae* (55.2%), in other cases: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, fungi of the genus *Candida spp.*, *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, *Cryptococcus spp.*, Some bacteria were detected in associations with other bacterial species or viruses, in 7.8% cases the pathogen was not detected.

Conclusion. Microbiological diagnosis of bacterial meningitis requires the use of a set of methods that include not only microscopic, bacteriological and serological (latex agglutination) studies, but also PCR detection of pathogenic microorganisms in the cerebrospinal fluid, who diagnostic value is 46.4%.

Key words: bacterial meningitis, pneumococcal meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, diagnostics

For citation: Elistratova T. A., Tikhonova E. P., Protasova I. N., Emelyashin V. S. Pneumococcal Meningitis in Adults: Clinical-Epidemiological and Diagnostic Aspects. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 63–67. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67 (in Russian)

Введение

Бактериальный гнойный менингит является тяжелым заболеванием, развивающимся в результате преодоления инфекционным агентом гематоэнцефалического барьера. В инфекционный процесс вовлекаются мягкие мозговые оболочки основания головного мозга и верхней части спинного мозга, также поражаются сосудистые сплетения в области желудочков с формированием очагов гнойного воспаления. Среди клинических проявлений бактериального гнойного менингита преобладают симптомы интоксикации, общемозговые, менингеальные и другие признаки поражения нервной системы.

По результатам исследований зарубежных и отечественных авторов в течение последних тридцати лет отмечается значительное снижение заболеваемости менингококковой инфекцией в отличие от бактериальных менингитов не менингококковой этиологии. Показатель заболеваемости бактериальными менингитами не менингококковой этиологии в 2015 г. по РФ составил 1,08 на 100 тыс. населения. При этом *S. pneumoniae* занимает одно из ведущих мест в этиологической структуре бактериальных менингитов по РФ и составляет в среднем 22,1% (2010–2014 гг.), уступая только менингококкам (52,2%) [1, 2].

Самый высокий показатель заболеваемости пневмококковыми менингитами регистрируется у детей младшей возрастной группы (от 0 до 4 лет) и составляет 10 на 100 тыс. детей. Среди взрослого населения данный показатель ниже – 1–2,5 на 100 тыс. населения в год, с максимальной заболеваемостью в возрастной группе от 45 до 64 лет. Выявляемость пневмококка возросла с 11,5 до 55,2%. Летальность при пневмококковом менингите доходит до 30%. Мужчины болеют чаще, чем женщины [2–4].

По данным за 2015 г., в РФ летальность при пневмококковом менингите составила 0,04 на 100 тыс. населения. Наибольший вклад в показатель летальности внесли Сибирский, Приволжский и Центральный федеральные округа [1]. В возрастной структуре летальных исходов основная доля приходится на возрастную группу старше 45 лет, из них 29% – лица 45–64 лет; 30% – старше 65 лет. [1, 4].

Пневмококковый менингит не имеет склонности к эпидемическому распространению и, как правило, поражает лиц с ослабленной иммунной защитой на фоне имеющейся пневмококковой инфекции (синуситы, средние отиты, пневмонии и т.п.).

Для верификации диагноза при бактериальном гнойном менингите, прежде всего, принимают во внимание клинические особенности заболевания, указывающие на необходимость использования экспресс-методов диагностики уже с первых дней болезни (латекс-агглютинация и ПЦР). Согласно литературным данным, реакция латекс-агглютинации в ряде случаев может давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, поэтому данный метод оправдано использовать вместе

с высокочувствительными тестами (ПЦР). Такой подход к диагностике заболевания может повысить вероятность выявления инфекции на 20% и более [1, 4, 5].

Цель исследования – обоснование комплексного подхода к диагностике пневмококкового менингита у взрослых с учетом клинико-эпидемиологических особенностей заболевания и высокочувствительных лабораторных тестов.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 38 историй болезни пациентов, госпитализированных в 2015–2017 гг. в инфекционный стационар КГБУЗ «КМК БСМП им. Н.С. Карповича» с диагнозом «Бактериальный гнойный менингит».

При анализе использованных методов определения этиологии заболевания выяснено, что в большинстве случаев (78,7%) при бактериологическом методе исследования с посевом спинномозговой жидкости (СМЖ) на питательные среды выделить культуру возбудителя не удалось. Данный факт можно объяснить техническими сложностями при сборе, хранении и транспортировке биологического материала в бактериологическую лабораторию.

В стационаре для выявления этиологии бактериального гнойного менингита использовалась система для определения антигенов возбудителей в спинномозговой жидкости методом латекс-агглютинации (Slidex pneumo-Kit, производство BioMerieux SA) Этот метод высокочувствителен, прост в использовании и позволяет в кратчайшие сроки дать ответ лечащему врачу. Параллельно проводилось исследование образцов с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления генетического материала *S. pneumoniae*, дрожжеподобных грибов и вирусов. ПЦР-детекция *S. pneumoniae* (выявление наличия специфического фрагмента гена *cpsA*, кодирующего синтез капсулы) проводилась в Российско-Японском центре микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний на базе кафедры микробиологии им. доц. Б. М. Зельмановича. ПЦР-исследование на наличие РНК энтеровирусов проводило в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае». ПЦР-детекцию дрожжеподобных грибов осуществляли в лаборатории КГАУЗ «Красноярский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИД». Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы «Statistica 6.0». Для проверки статистической значимости гипотез использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

С 2015 по 2017 г. в инфекционный стационар КГБУЗ «КМК БСМП им. Н. С. Карповича» поступило 38 больных с клиническим диагнозом «Бактериальный гнойный менингит». В 55,2% (у 21 больного) этиологическим фактором явился *S. pneumoniae* (табл. 1). В остальных

случаях наблюдалось поражение оболочек мозга *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, грибами рода *Candida spp.*, *E. coli*, *Neisseria meningitidis*, *Cryptococcus spp.*, некоторые бактерии обнаруживались в ассоциациях с другими видами бактерий либо вирусами, в 7,8% возбудителя выявить не удалось (см. табл. 1).

Анализ заболеваемости пневмококковым менингитом взрослого населения г. Красноярск до настоящего времени не проводился. Однако отмечается неуклонный рост госпитализированных с подтвержденным диагнозом «пневмококковый менингит»: в 2015 г. – 5 человек, в 2016 г. – 7 человек, в 2017 г. – 9 человек.

Первичными диагнозами у пациентов с пневмококковым менингитом при поступлении в стационар были: «Вирусная инфекция ЦНС» (47,3%); «Менингоэнцефалит невыясненной этиологии» (13,1%); «ОРВИ с явлениями менингизма» (13,1%); «Клещевой энцефалит» (10,5%); «Пневмония» (8,4%); «Менингококковая инфекция» (7,8%).

При анализе возрастной структуры пациентов с пневмококковым менингитом, необходимо отметить, что чаще болели лица в возрасте от 25 до 30 лет (26%) и старше 40 лет (52%); 15% случаев пришлось на возраст от 30 до 40 лет, и 7% – от 15 до 25 лет, что согласуется с данными других исследователей.

Даже если учитывать тот факт, что пневмококковый менингит чаще регистрируется у лиц мужского пола, в ходе нашего исследования достоверных различий по половой принадлежности среди больных с пневмококковым менингитом не выявлено (женщин – 52,6, мужчин – 47,4%). Большая часть случаев отмечалась в осенне–зимний период – 68,4% (26 человек).

Согласно литературным данным, предшествовать развитию пневмококкового менингита могут быть травмы черепа, инфекции верхних

дыхательных путей и ЛОР-органов пневмококковой этиологии [6–8]. Из анамнеза у обследованных нами пациентов было выявлено, что у 86,5% лиц с менингитом, обусловленным *S. pneumoniae*, отмечалась сопутствующая патология в виде: вторичного иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, злокачественное новообразование, сахарный диабет, ревматоидный артрит) – 28,9% случаев, болезней органов дыхания (пневмонии, острый и хронический бронхит) – 18,4%, заболеваний ЛОР-органов (ринофарингит, острый гнойный отит, синусит, риносинусит) – 15,7%, ОРВИ – 13,1%, герпетическая инфекция – 2,6% и такие физиологические состояния, как беременность и лактация (7,8%).

По клинической картине пневмококковый менингит имеет значительное сходство с менингитом менингококковой этиологии, поэтому на раннем этапе необходимо проведение дифференцированной диагностики.

Клиническая картина пневмококкового менингита характеризовалась острым, даже бурным началом заболевания при выраженном синдроме интоксикации. Высокая температура 39–40 °С отмечалась у 71,4% (15 человек), причем у трети пациентов с потрясающим ознобом. У 38,0% пациентов (8 человек) были жалобы на слабость; 14,2% (3 человека) предъявляли жалобы на сонливость; 9,5% (2 человека) отмечали головокружение, головную боль и боли в глазных яблоках при движении. У 4 человек (19,0%) отмечались катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в виде сухого и продуктивного кашля, серозного отделяемого из носа. Только у 2 пациентов (9,5%) было зарегистрировано появление мелкоочечной геморрагической сыпи на коже туловища и конечностей.

Также у большинства обследованных (80,9%) быстро развивался менингеальный синдром: 47,0% (10 человек) отмечали появление головной боли, причем 38,0% больных характеризовали ее как

Таблица 1.
Этиологическая структура гнойных менингитов в 2015–2017 гг.
The etiological structure of purulent meningitis in 2015-2017

Этиологический агент Etiological agent	Частота выявления, n (%) Detection frequency, n (%)
<i>S. pneumoniae</i>	21 (55,2 ± 8,07)*
<i>S. aureus</i>	4 (10,5 ± 4,97)
<i>Streptococcus spp.</i>	3 (7,8 ± 4,11)
<i>Candida</i>	2 (5,2 ± 3,6)
<i>E. coli</i>	2 (5,2 ± 3,6)
<i>N. meningitidis</i>	1 (2,6 ± 2,58)
<i>Cryptococcus spp.</i>	1 (2,6 ± 2,58)
Смешанные инфекции Mixed infections	1 (2,6 ± 2,58) (<i>E. coli</i> + <i>Candida</i>); 1 (2,6 ± 2,58) (<i>S. aureus</i> + <i>Candida</i>); 2 (5,2 ± 3,6) (<i>S. pneumoniae</i> + <i>Enterovirus</i>)

Примечание: *по результатам латекс-агглютинации и микроскопии. By results of latex agglutination and microscopy.

интенсивную, распирающую, без определенной локализации и усиливающуюся при движении, а также на фоне звуковых и световых раздражителей. Меньшее число больных (14,2%) на высоте головной боли отмечали появление внезапно возникающей рвоты, не связанной с приемом пищи, не приносящей облегчения, отличающейся по интенсивности у разных пациентов. Применение анальгетиков при головной боли было неэффективным. Ригидность затылочных мышц и симптом Кернига были выявлены у каждого третьего из пациентов (33,3%).

Многие авторы указывают на частое развитие на начальном этапе заболевания поражения черепно-мозговых нервов с развитием параличей и парезов [9–11]. По результатам наших наблюдений, 23,8% больных (5 человек) имели очаговую симптоматику в виде сглаженности носогубной складки, птоза, анизокории, пареза взора на начальном периоде инфекции. Психомоторное возбуждение присутствовало у 23,8% (5 человек) больных, у них отмечалась потеря сознания, повторные клонические судороги. Появление данных симптомов является неблагоприятным прогностическим признаком. У 9,5% больных (2 человека) выявлено снижение порога чувствительности к различным раздражителям (свету), что является результатом поражения клеток спинномозговых узлов, задних корешков, рецепторов мозговых оболочек.

Большинству больным (76,1% – 16 человек) люмбальная пункция была проведена в первый день госпитализации, остальным на второй день и позже. Отмечались следующие характеристики ликвора: мутный, высокое давление, нейтрофильный цитоз в пределах от 80 до 12 600 кл/мкл (у 85,7% обследованных), повышение белка (52,3% случаев, из них у 19,0% – более 900 мг/л). Снижение сахара в ликворе до 0,5 ммоль/л наблюдалось редко – 4,7%.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови у всех пациентов в периоде разгара заболевания также преобладал лейкоцитоз от 11 до 26×10^9 /л (в среднем 15×10^9 /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и ускоренным СОЭ до 60 мм/час (в среднем 35 мм/час), что характерно для бактериальной инфекции. У 23,6% больных отмечались признаки нефропатии, с характерной для данной патологии лейкоцитурией, протеинурией, повышением удельного веса мочи. У каждого третьего пациента (33,3%) отмечалось увеличение печени с одновременным повышением показателей трансаминаз. По данным некоторых авторов, у больных пневмококковым менингитом возможно развитие токсического гепатита [11, 12].

Все образцы ликвора были подвергнуты ПЦР-детекции и латекс-агглютинации. Из 38 образцов ликвора 21 образец (55,2%) дал положительный результат при латекс агглютинации. В 13 образцах (34,4%) был обнаружен фрагмент гена *cpsA* при ПЦР-детекции, что подтверждало наличие генетического материала *S. pneumoniae*.

В 11 образцах СМЖ (28,9%) результаты ПЦР

и латекс-агглютинации совпали, в двух из них пневмококк был обнаружен при микроскопии. Кроме того, ДНК пневмококка была обнаружена в 2-х образцах ликвора (5,2%), которые не дали положительного результата при применении других методов диагностики.

Согласно литературным данным, около 50% больных пневмококковым менингитом нуждается в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, у 30–70% из них наступает летальный исход [4, 10, 11, 13]. У большей части обследованных нами пациентов (85,7% – 18 человек) с менингитами пневмококковой этиологии отмечались признаки поражения нервной системы, сопровождающиеся развитием осложнений в виде отека головного мозга, нестабильности гемодинамики, нарушения сознания. В связи с этим больные находились в палате реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) уже с первых дней заболевания.

Известно, что своевременно начатая и адекватно подобранная антибактериальная терапия при гнойных менингитах во многом определяет исход заболевания [2, 5, 14]. По последним клиническим рекомендациям эмпирическое назначение антибактериальной терапии в группах риска развития пневмококкового менингита включает Ванкомицин и Рифампицин. Тем не менее, некоторые специалисты в качестве стартовой терапии рекомендуют использовать в высоких дозах Цефтриаксон или Цефотаксим, продолжительность терапии должна составлять не менее 10–14 дней. В случае выявления резистентности возбудителя к цефалоспорином третьего поколения (минимальная ингибирующая концентрация (MIC) > 2 мг/л) применять Ванкомицин и Рифампицин. Такая схема является целесообразной при менингите любой этиологии, так как данные препараты активны в отношении подавляющего большинства патогенных микроорганизмов. После выделения и идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам проводится коррекция антибактериальной терапии [15]. Всем больным назначалась комбинация двух антибактериальных, а также противогрибковых препаратов, наиболее часто успешно использовалось сочетание фторхинолона и цефалоспорином третьего поколения.

Заключение

Заболеваемость менингитом, вызванным *S. pneumoniae*, среди взрослого населения Сибирского федерального округа, в том числе и в Красноярском крае выше, чем в среднем по РФ и составляет 0,3 на 100 тыс. населения.

Основными факторами риска развития пневмококкового менингита являются: возраст старше 40 лет (52%); наличие вторичного иммунодефицита (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, злокачественные новообразования, длительное применение ГКС в анамнезе); беременность и лактация. Зачастую,

пневмококковый менингит принимает тяжелое течение (85,7%) с признаками поражения нервной системы, сопровождающиеся развитием осложнений в виде отека головного мозга, нестабильности гемодинамики и нарушения сознания. В 24,1% развитию пневмококкового менингита предшествуют синуситы, средние отиты и пневмонии.

Микробиологическая диагностика бактериального менингита требует применения комплекса методов, включающего не только микроскопическое, бактериологическое и серологическое исследование (латекс-агглютинацию), но и ПЦР-детекцию патогенных микроорганизмов в спинномозговой жидкости, диагностическая ценность которой составляет 46,4%.

Учитывая вышеизложенное, лицам, имеющим

факторы риска развития пневмококкового менингита, показана специфическая профилактика пневмококковой инфекции (вакцинация) групп риска (пожилые и лица с иммунодефицитом).

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.

Литература

1. Королева И. С., Белошицкий Г. В., Королева М. А., Мельникова А. А. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 15 (5): 6–13.
2. van deBeek D., Cabellos C., Dzurpova O., Esposito S., Klein M., Kloek A. T. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 53: 537–62.
3. Мартынова Г. П., Кутищева И. А., Богвилене Я. А., Соловьева И. А., Кузнецова Н. Ф., Алыева Л. П. Актуальность вакцинации против пневмококковой инфекции для детского населения г. Красноярск. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015; 14 (2): 60–65.
4. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций (НАСКИ). Современная ситуация по пневмококковым инфекциям в мире и в Российской Федерации. Доступно на: <http://nasci.ru>.
5. Джафарова К. А. Принципы эффективной терапии бактериальных гнойных менингитов. Современная педиатрия. 2016; 3: 38–40.
6. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей. Доступно на: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pnev.pdf
7. Kimiko, Ubukata, Naoko Chiba, Shigeo Hanada, Miyuki Morozumi, Takeaki Wajima, Michi Shouji, Satoshi Iwata. Serotype Changes and Drug Resistance in Invasive Pneumococcal Diseases in Adults after Vaccinations in Children, Japan, 2010–2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 11: 1956–1965.
8. Kastenbauer S. Pneumococcal meningitis in adults: Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. 2003; 5: 1015–1025.
9. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH. Effect of Dexamethasone on Therapy of Experimental Penicillin- and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994; 6: 1320–1324.
10. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *The Lancet Neurology*. 2006; 2: 104–105.
11. Maryema ES. Pneumococcal meningitis: Clinical aspects, bacterial profile and clinical course. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 4: 163.
12. Guidelines for the early clinical and public health management of bacterial meningitis (including meningococcal disease). Доступно на: <http://www.interlabservice.ru/upload/>.
13. Joo-Yeon, Engelen-Lee. Engelen-Lee J-Y, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Pneumococcal meningitis: Clinical pathological correlations (meningene-path) *Acta Neuropathologica Communications Neuroscience of Disease*. 2016; 4: 26. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0297-4>.
14. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae* MP 3.3.1.0027-11. Доступно на: http://rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4640.
15. Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей . 8–9 октября 2013 года. Доступно на: <http://rykovodstvo.ru/exspl/45814/index.html>

References

1. Koroleva I. S., Beloshitsky G. V., Koroleva M. A., Mel'nikova A. A. Epidemiological aspects of pneumococcal meningitis in the Russian Federation. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 15 (5): 6–13 (in Russian).
2. van deBeek D., Cabellos C., Dzurpova O., Esposito S., Klein M., Kloek A. T. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 53: 537–62.
3. Martynova GP, Kutishcheva IA, Bogvilene Ya. A., Solovieva IA, Kuznetsova NF, Alyeva LP Actuality of vaccination against pneumococcal infection for children in Krasnoyarsk. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 14 (2): 60–65 (in Russian).
4. National association of specialists in healthcare associated infections (NASKI). The current situation of pneumococcal infections in the world and in the Russian Federation. Available on: <http://nasci.ru> (in Russian).
5. Dzhafarova K. A. Principles of effective therapy of bacterial purulent meningitis. *Sovremennaya Pедиатрия*. 2016; 3: 38–40.
6. Federal clinical recommendations for vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children. Available on: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pnev.pdf
7. Kimiko Ubukata, Naoko Chiba, Shigeo Hanada, Miyuki Morozumi, Takeaki Wajima, Michi Shouji, Satoshi Iwata. Serotype Changes and Drug Resistance in Invasive Pneumococcal Diseases in Adults after Vaccinations in Children, Japan, 2010–2013. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 11: 1956–1965.
8. Kastenbauer S. Pneumococcal meningitis in adults: Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. 2003; 5: 1015–1025.
9. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH. Effect of Dexamethasone on Therapy of Experimental Penicillin- and Cephalosporin-Resistant Pneumococcal Meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994; 6: 1320–1324.
10. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *The Lancet Neurology*. 2006; 2: 104–105.
11. Maryema ES. Pneumococcal meningitis: Clinical aspects, bacterial profile and clinical course. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 4: 163.
12. Guidelines for the early clinical and public health management of bacterial meningitis (including meningococcal disease). Доступно на: <http://www.interlabservice.ru/upload/>.
13. Joo-Yeon, Engelen-Lee. Engelen-Lee J-Y, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Pneumococcal meningitis: Clinical pathological correlations (meningene-path) *Acta Neuropathologica Communications Neuroscience of Disease*. 2016; 4: 26. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0297-4>.
14. Epidemiology and vaccine prevention of infection caused by *Streptococcus pneumoniae* Methodical guidelines 3.3.1.0027-11. Available on: http://rospotrebнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4640.
15. Federal recommendations (protocols) for the diagnosis and treatment of bacterial purulent meningitis in children. October 8-9, 2013. Available on: <http://rykovodstvo.ru/exspl/45814/index.html>.

Об авторах

- Елистратова Татьяна Анатольевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. 660022 г. Красноярск, ул. Академика Курчатова, 17.
- Тихонова Елена Петровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. 660022 г. Красноярск, ул. Академика Курчатова, 17.

About the Authors

- Tatyana A. Elistratova – assistant of the department of infectious diseases and epidemiology of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F.Voino-Yasenetsky. Academician Kurchatov str., 17. Krasnoyarsk, 660022, Russia.
- Elena P. Tikhonova – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of infectious diseases and epidemiology of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F.Voino-Yasenetsky. Academician Kurchatov str., 17. Krasnoyarsk, 660022, Russia.

Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита в Свердловской области

С. С. Смирнова¹ (smirnova_ss69@mail.ru), А. А. Голубкова², С. В. Колтунов³
DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73

¹ ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора

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

³ ФБУЗ СО «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»,
г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность проблемы. Ротавирусная инфекция (РВИ) является повсеместно распространенным заболеванием с высокой интенсивностью эпидемического процесса и вариабельностью его проявлений от спорадических случаев заболеваний до крупных вспышек. РВИ является одной из актуальных проблем практического здравоохранения, а вакцинация – единственный и наиболее действенный метод контроля РВИ. К настоящему времени в мире накоплен большой опыт, подтверждающий высокую клиническую и иммунологическую эффективность вакцинации против РВИ. Однако на территории Свердловской области исследований по оценке эпидемиологической эффективности вакцинации против РВИ ранее не проводилось.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции и её влияние на эпидемический процесс острых кишечных инфекций (ОКИ) в рамках региональной программы вакцинопрофилактики РВИ в Свердловской области.

Материалы и методы. Исследование проведено в 2015 г. Вакцинацию детей первого года жизни против РВИ проводили живой пероральной пентавалентной вакциной (ППВВ) в 4-х муниципальных образованиях Свердловской области, на территории которых заболеваемость РВИ превышала среднеобластные показатели. Для оценки данных о вакцинации против РВИ была разработана специальная анкета, которая включала вопросы о поле, возрасте, наличии эпизодов острых кишечных инфекций у прививаемых до, во время и после вакцинации, о реакциях на прививки и др. Всего проанализированы 785 анкет из медицинских организаций 4-х городов Свердловской области.

Результаты. На «территориях риска» были 3-хкратно вакцинированы от 27,3 до 47,0% подлежащих вакцинации детей первого года жизни. После проведенной иммунизации на всех территориях зафиксировано снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией, а также уменьшение «накопительного процента инфицирования РВИ» в возрастной группе детей первого года жизни. У вакцинированных против РВИ детей в течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано случаев ротавирусной инфекции, а также госпитализаций по поводу острых кишечных инфекций другой этиологии.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинация против РВИ является эффективным инструментом контроля заболеваемости ОКИ. Оптимальным возрастом для начала иммунизации против РВИ является 2 месяца жизни ребенка (8 недель), что позволяет учитывать минимальные и максимальные сроки введения вакцины, активно совмещать прививки против РВИ с введением других иммунобиологических препаратов Национального календаря профилактических прививок и своевременно завершить курс вакцинации против РВИ к 32 неделям жизни ребенка.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, вакцинопрофилактика, заболеваемость, эффективность

Для цитирования: Смирнова С. С., Голубкова А. А., Колтунов С. В. Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита в Свердловской области Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 68–73. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73

Experience of Vaccination against Rotavirus Gastroenteritis in the Sverdlovsk Region

S. S. Smirnova¹ (smirnova_ss69@mail.ru), A. A. Golubkova² (allagolubkova@yandex.ru),

S. V. Koltunov³ (Koltunov_SV@66.rospotrebnadzor.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73

¹ Yekaterinburg Scientific Institute of Viral Infections, Yekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³ Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia Abstract

Abstract

Relevance. Rotavirus infection (RVI) is a widespread disease with a high intensity of the epidemic process and variability of its manifestations from sporadic cases of diseases to large outbreaks. At the present stage, RVI remains one of the urgent problems for practical health care, and vaccination is still the only and most effective method of monitoring RVI. To date, the practice has accumulated a great experience of vaccination against RVI, confirmed its high clinical and immunological efficacy. However, in the Sverdlovsk region, no studies have been conducted to assess the epidemiological effectiveness of vaccination against RVI.

Goal. To assess the effectiveness and safety of vaccine prophylaxis for rotavirus infection and its impact on the epidemic process of acute intestinal infections in the framework of the regional program of vaccine prevention of RVI in the Sverdlovsk region.

Materials and methods. The study was conducted in 2015. Vaccination first year of life children of the against RVI was carried out with live oral pentavalent vaccine (PEPV) in 4 municipalities of the Sverdlovsk region, in which the incidence of RVI exceeded the average regional indices. A special questionnaire was developed to assess the data on vaccination against RVI, which included information on the gender characteristics of the vaccinated, their age, the presence of episodes of acute intestinal infections before, during and after vaccination, combinations of the vaccine against RVI with the introduction of other immunobiological drugs, reactions to inoculations. A total of 785 questionnaires from medical organizations of 4 cities of the Sverdlovsk region were analyzed.

Results. In the «risk territories» 27.3 to 47.0% children from the first year of life were 3 times vaccinated. After the immunization in all territories was a decrease incidences of rotavirus infection, as well as a decrease in the cumulative percentage of infection with RVI in the age group of children under the 1 age. Children vaccinated against RVI had no cases of rotavirus infection, as well as hospitalizations for acute intestinal infections of other etiology, during the entire follow-up period.

Conclusions. The data obtained indicate that vaccination against RVI is an effective tool for controlling morbidity. The optimal age for the initiation of immunization against RVI is 2 months of the child's life (8 weeks), which allows to take into account the minimum and maximum terms of vaccine introduction, actively combine vaccinations against RVI with the introduction of other immunobiological drugs of the National schedule of preventive vaccinations and timely complete the vaccination against RVI to 32 weeks of a child's life.

Key words: rotavirus infection, vaccine prophylaxis, morbidity, effectiveness

For citation: Smirnova S. S., Golubkova A. A., S. V. Koltunov. Experience of Vaccination against Rotavirus Gastroenteritis in the Sverdlovsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): 68–73. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73 (in Russian).

Введение

В последние годы ротавирусная инфекция (РВИ), несмотря на возможности ее предотвратить, занимает лидирующую позицию среди причин смерти детей в возрасте до пяти лет [1].

РВИ распространена повсеместно: от sporadic случаев заболевания до крупных вспышек. В структуре острых кишечных инфекций РВИ является ведущей причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте до 5 лет в странах как с низким, так и с высоким уровнем экономического развития. В многочисленных исследованиях показано, что практически каждый ребенок до двухлетнего возраста переносит, как минимум, один эпизод РВИ, а 40% детей – два и три эпизода [2–4].

На территории Российской Федерации заболеваемость РВИ имеет тенденцию к росту, что во многом связано с улучшением качества клинической и лабораторной диагностики этой инфекции. Наиболее высокие показатели заболеваемости РВИ зарегистрированы в Уральском (75,4 на 100 тыс. населения), Северо-Западном (64,3 на 100 тыс. населения) и Дальневосточном (54,1 на 100 тыс. населения) федеральных округах. Для эпидемического процесса РВИ в России характерно наличие сезонных подъемов заболеваемости с началом в сентябре, активное вовлечение в заболеваемость детского населения, особенно детей в организованных коллективах [5, 6].

Мониторинг циркуляции различных серо- и генотипов ротавируса показал, что в Российской Федерации заболеваемость РВИ обусловлена 5 ведущими серотипами – G1, G2, G3, G4 и G9. При этом постоянно происходит сезонная и региональная смена доминирующих серотипов. В Свердловской области, как и в ряде других

регионов России, в последние годы отмечено преобладание ротавируса группы А G4, при снижении частоты выявления в динамике серотипа G3 и увеличение – G9 [7, 8].

Вакцинация – единственный и наиболее действенный метод контроля заболеваемости РВИ, при том, что неспецифические меры профилактики малоэффективны, а этиотропная терапия вообще отсутствует [9]. К настоящему времени в мировой практике накоплен большой опыт вакцинации против ротавирусной инфекции, подтверждена её высокая клиническая и иммунологическая эффективность [10–12].

С 2014 г. в России вакцинация против РВИ включена в Календарь прививок по эпидемическим показаниям [13]. В ряде субъектов Российской Федерации (Москва, ХМАО, Свердловская и Тюменская области) иммунизация против РВИ проводится в рамках Регионального календаря профилактических прививок. Первые результаты массовых прививок против РВИ показали её высокую эффективность: снизилось число госпитализаций по поводу острых кишечных инфекций (ОКИ), уменьшилось количество обращений за неотложной медицинской помощью по поводу ОКИ [14, 15]. При сравнительном анализе заболеваемости РВИ и ОКИ у привитых и не привитых детей в возрасте 1–2 лет в период сезонного подъема заболеваемости показан нисходящий тренд, наиболее выраженный в динамике в группе привитых [16].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции, её влияние на эпидемический процесс ОКИ в рамках региональной программы вакцинопрофилактики РВИ в Свердловской области.

Материалы и методы

Заболеваемость РВИ в Свердловской области проанализирована за 26-летний период (1990–2016 гг.) по отчетным данным Центра гигиены и эпидемиологии в Свердловской области (ПС «Информационная система эпидемиологического надзора»).

Вакцинация против РВИ детей первого года жизни была проведена в 2015 г. живой пероральной пентавалентной вакциной (ППВВ) на территории 4-х муниципальных образований Свердловской области (г. Асбест, г. Невьянск, г. Красноуральск, г. Верхний Тагил), определенных специалистами Управления Роспотребнадзора как «территории риска» по РВИ. При их выборе ориентировались на накопительный процент инфицирования (НПИ) детей 1-го года жизни, который составлял в г. Асбесте – 26%, г. Красноуральске – 24%, г. Невьянске – 24%, г. Верхнем Тагиле – 12%. Вакцинацией против РВИ были охвачены от 27,3 (г. Верхний Тагил) до 47% (г. Асбест) детей в возрасте до года.

Прививки против РВИ проводили в соответствии с действующей инструкцией по организации и проведению вакцинопрофилактики. Курс вакцинации, согласно инструкции по медицинскому применению ППВВ, состоял из трех доз препарата, вводимых с интервалом между прививками от 4 до 10 недель. Первую прививку делали в возрасте от шести до 12 недель. Все последующие дозы ППВВ рекомендуется вводить ребенку до достижения возраста 32 недели (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РотаТек ЛП001865-021017). Согласно инструкции к вакцине, рекомендуемым возрастом для введения первой дозы являются 6–12 недель, второй дозы – 10–22 недель. Интервал до введения третьей дозы вакцины по инструкции должен составлять 4–10 недель, но не позднее 32х-недельного возраста.

Для оценки вакцинации против РВИ была разработана специальная анкета, которая заполнялась медицинскими работниками, проводившими прививки. Анкета включала сведения о поле, возрасте, наличии эпизодов острых кишечных инфекций до, во время и после вакцинации ребенка; о сочетании вакцины против РВИ с другими иммунобиологическими лекарственными препаратами; о реакциях на прививки. Всего проанализированы 785 анкет из 4 медицинских организаций Свердловской области.

Исследование носило ретроспективный описательный характер. В работе использованы эпидемиологический и статистический методы исследования. При анализе полученных данных применяли общепринятые статистические методы, с определением средней арифметической (M), стандартной ошибки показателя (m), критерия Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Регистрация РВИ в Свердловской области проводится с 1990 г. За этот период (1990–2016 гг.) произошел существенный рост заболеваемости РВИ с 5,0 до 138,7 на 100 тыс. населения (в 27,7 раза). Среднемноголетний уровень составил $61,4 \pm 22,2$ на 100 тыс. населения. Заболеваемость имела выраженную тенденцию к росту, со среднегодовым темпом прироста 13,8%.

Для «территорий риска» был характерен высокий уровень заболеваемости РВИ, особенно среди детей. Показатели заболеваемости многократно превышали среднеобластные по возрастным группам и отдельным контингентам.

В процессе исследования было установлено, что до проведения вакцинации 98% детей не имели в анамнезе эпизодов ОКИ. Однако у остальных 2% отмечены неоднократные эпизоды ОКИ (один – 37,5%, два – 37,5%, три – 12,5%, четыре – 12,5%), что свидетельствует об их активном вовлечении в эпидемический процесс детей в столь раннем возрасте.

У большинства детей вакцинацию против РВИ проводили в сочетании с другими прививками (против гепатита В, коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции, полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита, пневмококковой инфекции и гриппа). Совмещение вакцинации против РВИ с другими прививками имело место в 52,1% первых аппликаций, 74,8% – во вторых и 68,1% – в третьих (рис. 1).

Наиболее часто первое введение вакцины против РВИ сочетали с первой прививкой против полиомиелита инактивированной полио-вакциной (26,4%) и второй вакцинацией против гепатита В (45,2%). Введение второй дозы вакцины наиболее часто сочеталось с первым введением АКДС-вакцины (47,6%) и вакцинацией против полиомиелита (49,9%). Третья доза – со второй прививкой АКДС-вакциной (38,4%) и вакцинацией против полиомиелита инактивированной полио-вакциной (43,5%), что соответствует декретированным срокам введения этих вакцин.

Изменения в самочувствии и поведении после вакцинации отмечено у 2,2% привитых, но частота их проявления уменьшалась с каждым последующим введением вакцины. Нежелательные явления чаще возникали после введения первой дозы вакцины (1,9%), реже после второй и последующей (1,2 и 0,5% соответственно).

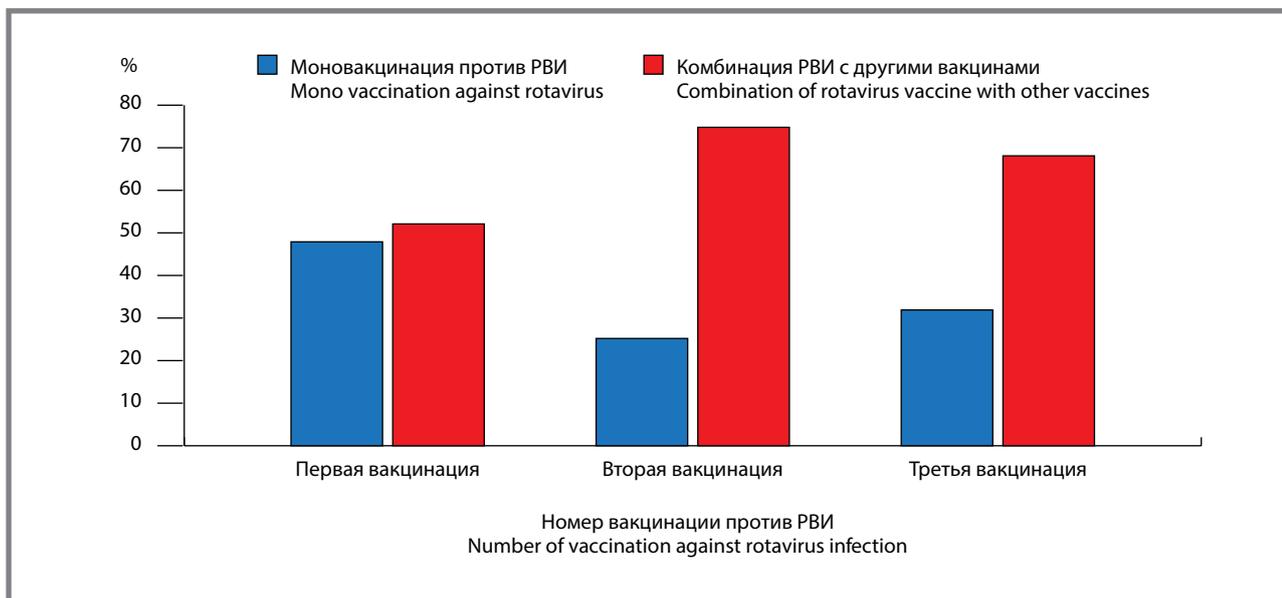
Наибольшую долю среди зарегистрированных событий поствакцинального периода составляло повышение температуры тела до $37 - 37,5$ °C (от 25 до 100%). Данный вид реакции, как правило, имел место у одних и тех же детей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде вздутия живота и кратковременной диареи отмечали лишь у 6,7% детей с зарегистрированной поствакцинальной реакцией. В части

Рисунок 1.

Частота сочетанного введения вакцин Национального календаря профилактических прививок и вакцины против РВИ детям 1-го года жизни (%)

Frequency of combined administration of vaccines of the National schedule of prophylactic vaccinations and vaccine against RVI for children of the 1st year of life (%)



анкет были зафиксированы такие проявления как рвота, снижение аппетита, беспокойство и повышенная раздражительность (4,2%).

Частота развития диареи и вздутия живота после вакцинации составляла 0,1 на 100 привитых, рвота, снижение аппетита, беспокойство и повышенная раздражительность – 0,2 на 100 привитых.

Большинство вакцинированных прививку переносили без развития поствакцинальных реакций. По результатам наблюдения случаев острых кишечных инфекций, в том числе ротавирусной

этиологии, в течение 1 года после прививки зарегистрировано не было.

В соответствии с инструкцией к вакцине первое введение препарата возможно в возрасте 6–12 недель, оптимальным является возраст 8 недель (2 месяца), что совпадает с очередным визитом к педиатру и введением других вакцин Национального календаря профилактических прививок.

В результате проведения программы вакцинопрофилактики заболеваемость РВИ на «территориях риска» среди детей в возрасте 1–2 лет жизни снизилась в 1,1–2,4 раза (табл. 1).

Таблица 1.

Оценка эффективности вакцинации против РВИ детей в возрасте 1–2 лет на «территориях риска» Свердловской области

Evaluation of the effectiveness of vaccination against RVI of children 1-2 aged in the «risk territories» of the Sverdlovsk Region

Муниципальные образования (Municipalities)	Кол-во детей первого года жизни (Number of children of the first year of life)	Кол-во вакцинированных детей первого года жизни (Number of vaccinated children of the first year of life)	%	Заболеваемость РВИ, дети 1–2 лет (на 100 тыс.) (Incidence of RVI, children 1–2 years (per 100 ths))		
				2015 г.	2016 г.	+/-
Асбест (Asbest)	912	429	47,0	2207,5	2083,3	-1,1 раза
Верхний Тагил (Verkhniy Tagil)	139	38	27,3	4746,8	2857,1	-1,7 раза
Красноуральск (Krasnouralsk)	281	103	36,7	2973,4	2053,7	-1,4 раза
Невьянск (Nevyansk)	583	202	34,6	5508,5	2336,8	-2,4 раза*

Примечание: *Коэффициент Стьюдента ≥ 2 . Student's t-distribut ≥ 2 .

Таблица 2.

Вакцинация против РВИ и накопительный процент инфицирования (НПИ) на «территориях риска»
Vaccination against RVI and cumulative percentage of infection (CPI) in «risk territories»

Муниципальные образования	НПИ по среднемуголетним данным CPI average annual data	НПИ в годы подъема заболеваемости РВИ CPI in the years of rising incidence of RVI	НПИ после проведенной вакцинации против РВИ CPI after vaccination against RVI	+/-
Асбест Asbest	26,1	29,1 (2011 г.)	18,2	-1,6 раза
Верхний Тагил Verkhniy Tagil	12,2	21,7 (2015 г.)	0	-
Красноуральск Krasnouralsk	24,0	50,0 (2014 г.)	16,7	-3,0 раза
Невьянск Nevyansk	23,6	42,2 (2015 г.)	7,5	-5,6 раза

Однако наиболее убедительные данные об эпидемиологической эффективности проведенной иммунизации против РВИ были получены при оценке накопительного процента инфицирования на этих территориях. Так в г. Невьянске НПИ детей 1-го года жизни снизился в 5,6 раза, в г. Красноуральск – в 3,0 раза, в г. Асбест – в 1,6 раза. В г. Верхний Тагил в течение года после вакцинации не было зарегистрировано ни одного случая заболевания ротавирусной инфекции среди детей 1-го года жизни (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинация против РВИ является эффективным инструментом контроля заболеваемости и её снижения. Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. На «территориях риска» по заболеваемости ОКИ после проведения иммунизации против РВИ детей 1-го года жизни при среднем охвате подлежащих вакцинации 36,4% (27,3–47,0%) произошло снижение уровня заболеваемости РВИ, а также снижение накопительного процента инфицирования РВИ в возрастной группе детей с 0 до 12 месяцев жизни.
2. У детей, вакцинированных против РВИ, в течение годового периода наблюдения не было

зарегистрировано случаев ротавирусной инфекции, а также госпитализаций по поводу острых кишечных инфекций другой этиологии.

3. Оптимальный возраст для начала иммунизации против РВИ – 2 месяца (8 недель), что позволяет активно совмещать вакцинацию против РВИ с другими прививками Национального календаря профилактических прививок и своевременно завершить курс иммунизации против РВИ к 32 неделям жизни ребенка.
4. Для получения максимального эффекта от проводимой вакцинации против РВИ, в том числе популяционного, необходимо строго следовать инструкции по применению вакцины и увеличить охват прививками детей 1-го года жизни до 80–90%.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, который может иметь прямое или опосредованное влияние на процесс подготовки или публикации статьи.

The authors state that there is no potential conflict of interest, which may have a direct or indirect influence on the process of preparing or publishing an article.

Литература

1. Намазова-Баранова Л. С., Федосеенко М. В., Вишневава Е. А., Таточенко В. К., Селимзянова Л. Р., Чемакина Д. С. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 73–285.
2. Лукьянова А. М., Бехтерева М. К., Птичникова Н. Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. Журнал инфектологии. 2014; 6 (1): 60–66
3. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей: Федеральные клинические рекомендации. Минздрав России, Союз педиатров России. Москва: Педиатр; 2016: 40.
4. Клиника, эпидемиология и профилактика ротавирусной инфекции / Методические рекомендации. Лобзин, ред. Санкт-Петербург. 2013: 48.
5. Черепанова Е. А. Особенности эпидемиологии ротавирусной инфекции в Российской Федерации в 2000 – 2010 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 2 (63): 38–41
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». Доступно на: <http://www.rosпотребнадзор.ru/documents> (дата обращения 05.05.2018)
7. Кудрявцев В. В. Современные проявления эпидемического процесса ротавирусной инфекции и пути оптимизации эпидемиологического надзора. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2015.
8. Подколзин А. Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 2015.
9. Рудакова А. В., Харит С. М., Усков А. Н., Лобзин Ю. В. Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2014; 6 (2): 71 –75.

10. Южакова А. Г., Мартынова Г. П. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: социальная значимость и эффективность. Журнал инфектологии. 2017; 9 (2): 65–71.
11. Костинов М. П., Зверев В. В. Экономическая эффективность вакцинации против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2012; 3: 50–55.
12. Таточенко В. К. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции. Медицинский совет. 2016; 7: 36–38.
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям [электронный ресурс]. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents> (дата обращения 05.05.2018)
14. Феклисова Л. В., Шаповалова Р. Ф. Динамика заболеваемости и оценка вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции на примере Московской области. Врч. 2017; 8: 1–5.
15. Мартынова Г. П., Южакова А. Г., И. А. Соловьева, А. П. Третьяков. Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости. Фарматека. 2016; 11: 1–6.
16. Рычкова О. А., Казакевич Г. В., Дубинина О. А., Шарухо Г. В., Курбатская М. А., Иванова Г. Н. и др. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области. Фарматека. 2016; 11: 106–111.

References

1. Namazova-Baranova L. S., Fedoseenko M. V., Vishneva E. A., Tatochenko V. K., Selimzyanova L. R., Chemakina D. S. Vaccination against rotavirus infection: 10-year global experience of successful use. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. [Issues of Modern Pediatrics]. 2017; 16 (4): 273–285 (in Russian).
2. Luk'yanova A. M., Bekhtereva M. K., Ptichnikova N. N. Clinical and epidemiological characteristics of viral diarrhea in children. *Zhurnal infektologii*. [Journal Infectology]. 2014; 6 (1): 60–66 (in Russian).
3. Vaccine prophylaxis of rotavirus infection in children: Federal clinical guidelines. Ministry of Healthcare of Russia, Union of Pediatricians of Russia. Moscow. *Pediatria*. 2016. 40 (in Russian).
4. Clinic, epidemiology and prevention of rotavirus infection. Methodical recommendations. Ed.: Yu. V. Lobzin. Sankt-Peterburg. 2013: 48 (in Russian).
5. Cherepanova E. A. Features of the epidemiology of rotavirus infection in the Russian Federation in 2000–2010. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2012; 2 (63): 38–41 (in Russian).
6. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016». Available at: <http://www.rospotrebnadzor.ru/documents> (in Russian).
7. Kudryavcev V. V. Modern manifestations of the epidemic process of rotavirus infection and ways to optimize epidemiological surveillance. *Cand. Sci. (Med.)* (in Russian).
8. Podkolzin A. T. Epidemiological and clinical characteristics of acute viral etiology intestinal infections in the Russian Federation. Moscow. *Dr. Sci. (Med.)*. 2015 (in Russian).
9. Rudakova A. V., Harit S. M., Uskov A. N., Lobzin Yu. V. Estimation of the prevented costs of rotavirus therapy for vaccination with a 5-valent vaccine in the Russian Federation. *Zhurnal infektologii*. [Journal Infectology]. 2014; 6 (2): 71–75 (in Russian).
10. Yuzhakova A. G., Martynova G. P. Vaccine prophylaxis of rotavirus infection: social significance and effectiveness. *Zhurnal infektologii*. [Journal Infectology]. 2017; 9 (2): 65–71 (in Russian).
11. Kostinov M. P., Zverev V. V. Cost-effectiveness of vaccination against rotavirus infection in the Russian Federation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2012; 3: 50–55 (in Russian).
12. Tatochenko V. K. Vaccine prophylaxis of rotavirus infection. *Meditsinskiy Sovet* [Medical Council]. 2016; 7: 36–38 (in Russian).
13. Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation of March 21, 2014 No. 125n «On the approval of the national schedule of preventive vaccinations and the vaccination schedule for epidemiological indications». Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents> (in Russian).
14. Feklisova L. V., Shapovalova R. F. Dynamics of morbidity and assessment of vaccine preventive maintenance of rotavirus infection by the example of the Moscow Region. *Vrach*. [The Doctor]. 2017; 8: 1–5. (in Russian).
15. Martynova G. P., Yuzhakova A. G., Solovyova I. A., Tret'yakov A. P. Rotavirus infection in children in the Krasnoyarsk Territory: the first steps towards reducing the incidence. *Farmateka*. [Pharmateca]. 2016; 11: 1–6 (in Russian).
16. Rychkova O. A., Kazakevich G. V., Dubinina O. A., Sharuko G. V., Kurbatsaya M. A., Ivanova G. N. et al. Prevention of rotavirus infection: the way to expand the regional vaccination program in the Tyumen region. *Farmateka*. [Pharmateca]. 2016; 11: 106–111 (in Russian).

Об авторах

- Смирнова Светлана Сергеевна – к. м. н., руководитель центра инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора, Россия, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, строение 23, тел. 8(343) 261-99-47, e-mail: smirnova_ss69@mail.ru;
- Голубкова Алла Александровна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет», Минздрава России Россия, 620000, г. Екатеринбург, ул. Репина, строение 3, тел. 8(343) 214-86-90, e-mail: allagolubkova@yandex.ru;
- Колтунов Станислав Валерьевич – заведующий отделом эпидемиологических экспертиз ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Россия, 620078, г. Екатеринбург, пер. Отдельный, строение 3, тел. 8(343) 362-87-14 (доб. 1249), e-mail: Koltunov_SV@66.rospotrebnadzor.ru.

About the authors

- Svetlana S. Smirnova – Cand. Sci. (Med.), head of the center of Healthcare Associated Infections of Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections, Letnaya str., 23, Ekaterinburg, Russia, 620030. +7 (343) 261-99-47, smirnova_ss69@mail.ru.
- Alla A. Golubkova – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of epidemiology of the Ural State Medical University. Repina str., 3, Ekaterinburg, Russia, 620000. +7 (343) 214-86-90, allagolubkova@yandex.ru.
- Stanislav V. Koltunov – head of the Department of epidemiological expertise of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region. Otdel'nai bystreet, 3, Ekaterinburg Russia, 620078. +7 (343) 362-87-14 (ext. 1249), Koltunov_SV@66.rospotrebnadzor.ru.

Отношение к иммунопрофилактике врачей различных специальностей

Н. П. Галина (greenday_billie@mail.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России

Резюме

Цель работы заключалась в изучении и оценке отношения врачей к необходимости проведения вакцинации. Для оценки позиции врачей к иммунопрофилактике использовался метод анкетирования. В опросе участвовало 512 врачей различных специальностей. Анализ анкет показал, что 80% респондентов относятся к иммунопрофилактике положительно, однако более 50% испытывают недостаток в убедительной достоверной информации о ней. Таким образом, выявлен информационный дефицит в отношении различных сторон вакцинопрофилактики.

Заключение. Необходимо внедрять многоцелевые (студентам, врачам разных специальностей, организаторам здравоохранения, фельдшерам, медицинским сестрам), формы информационных потоков, касающихся в первую очередь базовых знаний о вакцинопрофилактике, позволяющих на практике аргументировано обосновывать необходимость иммунизации.

Ключевые слова: вакцинация, иммунопрофилактика, приверженность врачей к вакцинации, эффективность вакцинации

Для цитирования: Галина Н. П. Отношение к иммунопрофилактике врачей различных специальностей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 74–79. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79.

Analysis of the Attitude Towards Immunization of Doctors of Various Specialties

N. P. Galina (greenday_billie@mail.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79

Sechenov University, Moscow of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

The adherence of population and health workers to vaccination is currently one of the most important aspects to achieve high effectiveness of immunization programs. Goal. Study of the attitude of doctors to the need for vaccination.

Materials and methods. A survey was conducted on the questions of the attitude to immunization of 512 doctors of different specialties.

Results. Analysis of questionnaires has shown that 80% of respondents positive attitude to vaccination. More than 84% of respondents believe that vaccination reduces the incidence, but only 54% noted that they have enough information about it. Even with a positive attitude towards immunization in general, there are different opinions about vaccinations against some infections. More than 90% of the respondents vaccinated their children against diphtheria and tetanus, poliomyelitis. Against measles 88%, tuberculosis 87%, pertussis 85%, hepatitis B 80%, epidemic mumps 77%. The inadequate adherence of doctors to vaccination against influenza (57%), pneumococcal infection (43%), *Haemophilus Influenzae* infection (31%) and varicella (29%).

Conclusion. The adherence of doctors to immunization is deficient. The reasons for this are a low level of knowledge and a lack of reliable information on vaccination. It is necessary to use all possible variants of informing health workers.

Key words: vaccination, immunization, The adherence health workers to vaccination, efficacy of immunization

For citation: Galina N. P. Analysis of the Attitude Towards Immunization of Doctors of Various Specialties. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 74–79. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79 (in Russian).

Введение

Иммунизация является испытанным инструментом для борьбы с инфекционными болезнями, представляющими угрозу для жизни. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, иммунизация позволяет ежегодно предотвращать от 2 до 3 млн случаев смерти в мире. Это один из самых эффективных с экономической точки зрения видов инвестиций в здравоохранение [1]. Благодаря массовой иммунизации против гепатита В, число детей, страдающих от этой инфекции в острой форме, исчисляется единицами (в 2016 г. – 20 детей до 17 лет). Значительно снизилась

заболеваемость дифтерией, столбняком, коклюшем и другими управляемыми инфекциями [2].

Однако в настоящее время наблюдается тенденция увеличения заболеваемости управляемыми инфекциями, как в России, так и во многих европейских странах [3]. Эта тенденция определяется рядом причин, в том числе снижением у медицинских работников настороженности в отношении управляемых инфекций и, как следствие, практически индифферентное отношение к иммунопрофилактике, негативно сказывающееся на приверженности населения вакцинации.

За последние два десятка лет серьезное значение приобрела проблема, издавна

сопровождая прививочное дело и названная «vaccine hesitancy» (англ. – сомнение в отношении вакцин) – сомнение родителей в эффективности и безвредности вакцинопрофилактики, недоверие к вакцинам, отказ от отдельных либо вообще от всех прививок, произвольное изменение сроков и схем иммунизации и т. п. Результат такого отношения к вакцинопрофилактике – вспышки инфекционных заболеваний [3–5, 6].

Несмотря на то, что технология производства вакцин, используемых десятки лет и новых, за последнее столетие значительно усовершенствована, продолжает существовать антипрививочное движение с пропагандистской дезинформацией. Его цель – вызвать антипрививочную панику, спровоцировать «вакцинный кризис» как «массовую социогенную болезнь» отказов от вакцинации среди населения, в том числе среди среднего медицинского персонала и врачей. Обращаясь к населению, борцы против прививок ловко оперируют ложной информацией, которая порочит вакцинопрофилактику вообще, и отдельные вакцины в частности. При изучении контента зарубежных и российских сайтов в Интернете можно увидеть, что антипрививочная пропаганда активно разворачивается во всемирной сети [7, 8]. Россия по итогам международного опроса (65 819 респондентов), проведенного в 67 странах мира Лондонской школой гигиены и тропической медицины, заняла третье место по антипрививочным настроениям [9].

При этом рост антивакцинальных настроений замечен не только по контенту средств массовой информации и интернета, но и в среде профессиональных медицинских работников. При том, что медицинский работник является не только ключевым звеном в пропаганде вакцинопрофилактики, но и несет профессиональную ответственность за здоровье своих пациентов. Предполагается, что разъяснительная работа о необходимости вакцинопрофилактики среди родителей или опекунов ведется на уровне участковых педиатров и терапевтов. Поэтому врач должен не только уметь лечить, но и уметь обосновать, аргументировать рекомендации по иммунизации и донести населению их в доступной форме [10].

Яркий пример роли врача в формировании

мнения у населения о вакцинопрофилактике: в 2007–2008 гг. среди членов ультраортодоксальной еврейской общины в Антверпене (Бельгия) произошла вспышка кори. Из 137 заболевших 56% были невакцинированными пациентами одного и того же врача общей практики, известного своими выступлениями против иммунизации. При опросе ни одна из семей не упоминала религиозные убеждения в качестве причины отказа от вакцинации [11, 12].

Во многих развитых странах уровень использования комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи снизился из-за одного исследования, связавшему эту вакцину с аутизмом. Впоследствии это исследование было дискредитировано [13, 14].

Не может не обращать на себя внимания невысокий уровень осведомленности медицинских работников об иммунопрофилактике, в том числе по вопросам нежелательных явлений после вакцинации, ведь именно боязнь осложнений чаще всего заставляет людей отказываться от проведения прививок. Получая добровольное информированное согласие на прививку от не имеющих медицинского образования родителей, невозможно надеяться на полное осознание ими рисков инфекционных заболеваний и побочных реакций, связанных с вакцинацией. Доверие квалификации персонала – ключевой двигатель принятия вакцинации населением [6].

В связи с этим, **целью нашего исследования** стало изучение отношения врачей (медицинских работников с высшим медицинским образованием) к необходимости проведения вакцинации.

Материалы и методы

Была разработана анкета, содержащая 15 вопросов, ответы на которые должны были: отразить отношение к иммунопрофилактике в целом и к конкретным инфекциям; выяснить против каких инфекций прививаются сами врачи и их дети, а также располагают ли врачи достаточной информацией о вакцинации.

В опросе участвовало 512 врачей различных (терапевты, хирурги, педиатры и пр.) специальностей, из них 74% – мужчины, 26% – женщины

Таблица 1.
Возраст респондентов
Age of respondents

Возраст, лет Age	Абсолютное число Absolute	Удельный вес, %
20–30	31	7
31–40	102	22
41–50	141	30
51–60	145	31
61–70	49	10

Таблица 2.
Стаж работы
Length of work

Стаж работы, лет Length of work	Абсолютное число Absolute	Удельный вес, %
0–5	32	6
6–10	53	10
11–15	44	9
16–20	79	16
21–30	158	31
31–40	116	23
41 и больше	27	5

(возрастная структура и стаж работы респондентов представлены в табл. 1 и 2).

Результаты и обсуждение

Анализ ответов на вопросы анкеты показал, что 80% респондентов различных специальностей относятся к вакцинации положительно, 10% – отрицательно и 10% – затруднились с ответом (рис. 1).

В качестве причин отрицательного отношения к вакцинопрофилактике 58% респондентов отметили свой профессиональный или личный негативный опыт, 52% ответивших считают, что вакцинация влечет за собой высокий риск серьезных осложнений, 21% опрошенных указали, что имеют недостаточно достоверной информации об эффективности

вакцинации, 15% – сформировали свое отрицательное отношение на основе мнения коллег, чья профессиональная деятельность связана с иммунопрофилактикой (рис. 2).

При отрицательном ответе 21% респондентов отмечали следующее: что лишь против прививок от гриппа; нарушение холодовой цепи при хранении и транспортировке вакцин; боязнь возникновения иммунных заболеваний от проведенной вакцинации; необходимость проведения проверки напряженности иммунитета; отсутствие проведения проверки иммунного статуса населения и отсутствие строгого индивидуального подхода при осуществлении вакцинации. Тем не менее, 84% опрошенных считают, что вакцинация снижает

Рисунок 1.
Отношение к вакцинации врачей различных специальностей
Attitude doctors of various specialties towards vaccination

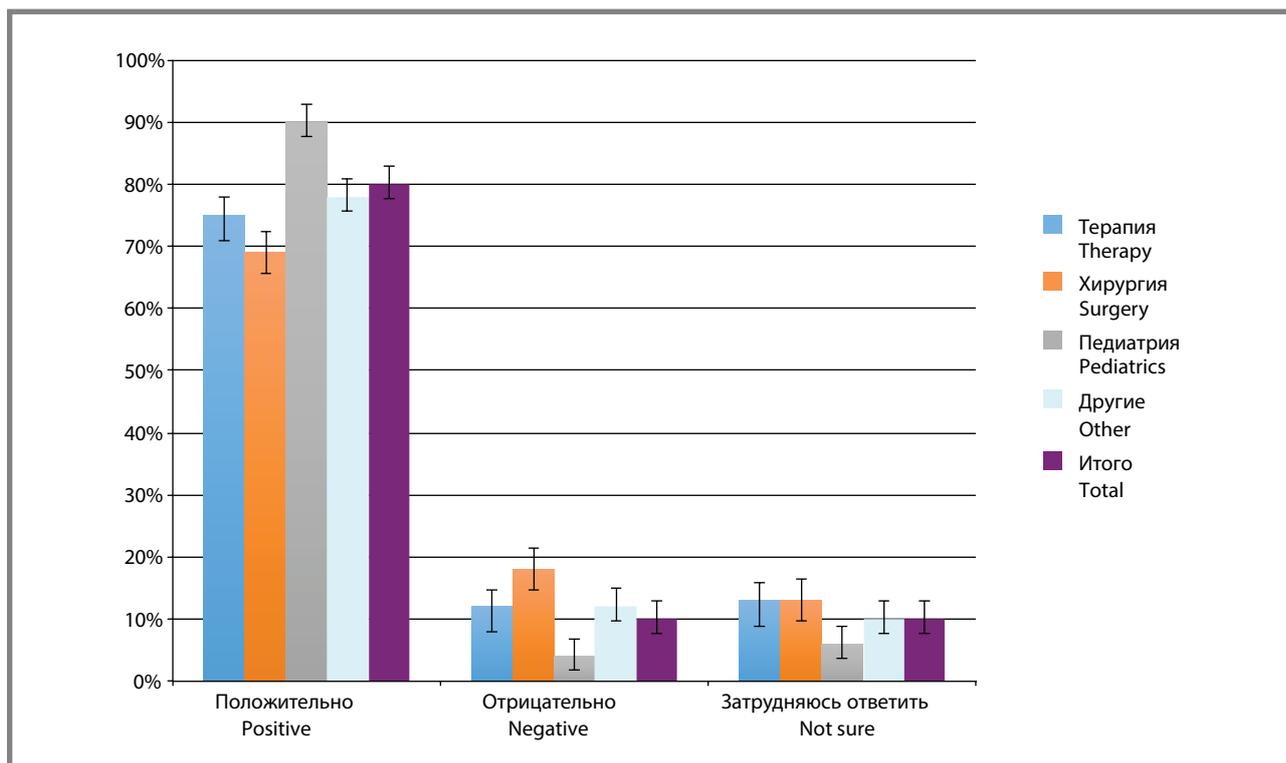


Рисунок 2.

Результаты ответов на вопрос: «Причины негативного отношения к вакцинации?»

Results of the answers to the question: «The reasons for the negative attitude towards vaccination?»

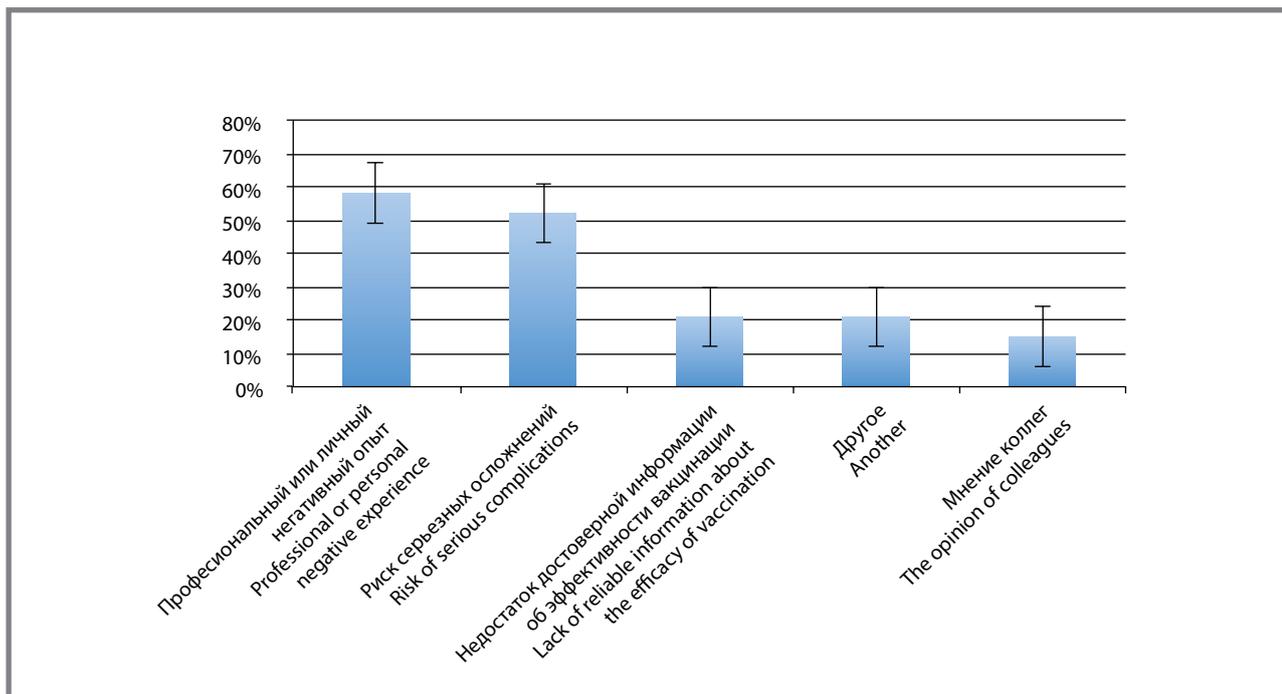
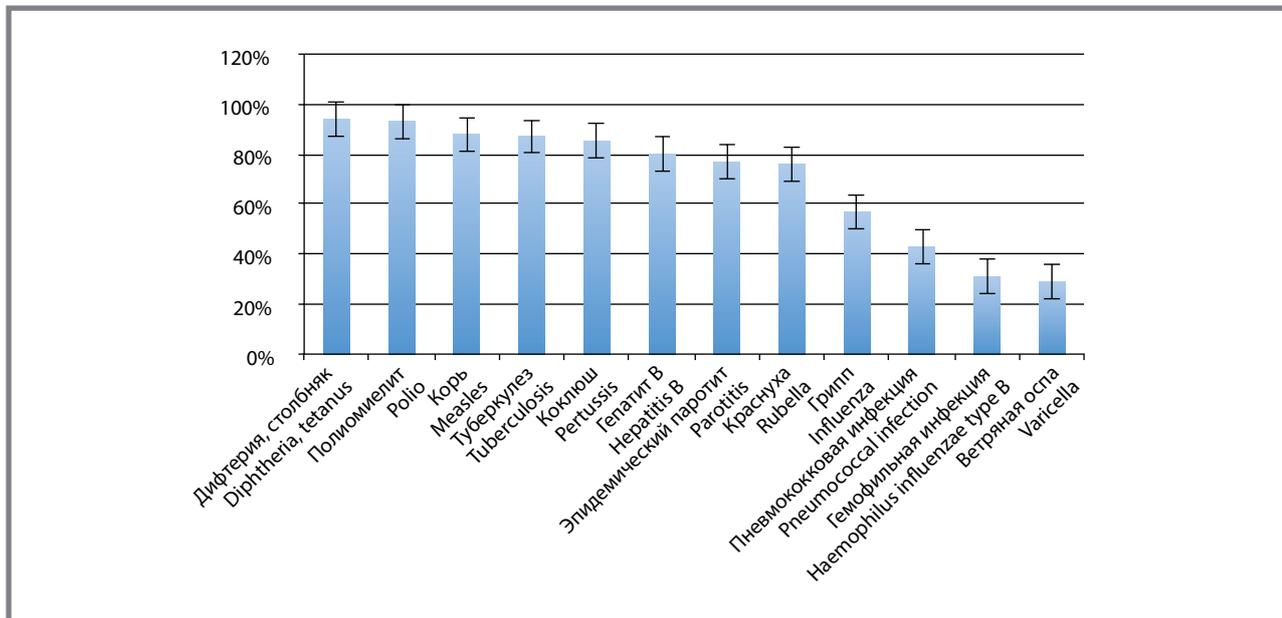


Рисунок 3.

Результаты ответов на вопрос: «Против каких инфекций Вы прививали (будете прививать) своих детей?»

Results of answers to the question: «Against which infections did you vaccinate (will vaccinate) your children?»



заболеваемость, 8,2% – отрицают и 7,8% – не имеют определенного мнения на этот счет.

На вопрос о проведенной (или планируемой) вакцинации своих детей 91,6% всех опрошенных врачей заявили, что будут прививать своих детей (или же их дети уже привиты) в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Против дифтерии и столбняка прививали (будут прививать) 94% респондентов, 93% – против полиомиелита, 88% – против кори, 87% – против

туберкулеза, 85% – против коклюша, 80% – против гепатита В, 77% – против эпидемического паротита, 76% – против краснухи, 57% – против гриппа, 43% – против пневмококковой инфекции, 31% – против гемофильной инфекции, так же 40% отметили, что делали своим детям другие прививки, в том числе входящие в Национальный календарь по эпидемическим показаниям – против ветряной оспы, вирусного гепатита А, ротавирусной инфекции, менингококковой инфекции, клещевого

Рисунок 4.

Результаты ответов на вопрос: «Достаточно ли информации о вакцинопрофилактике Вы имеете?»
Results of the answers to the question: «Do you have enough information about vaccination?»

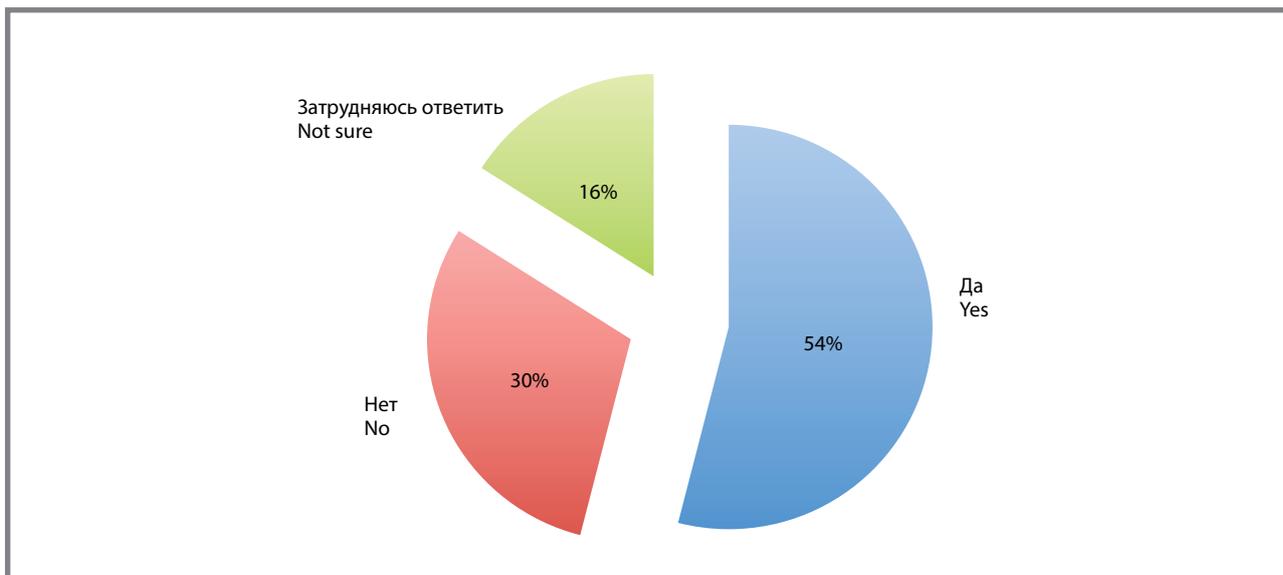
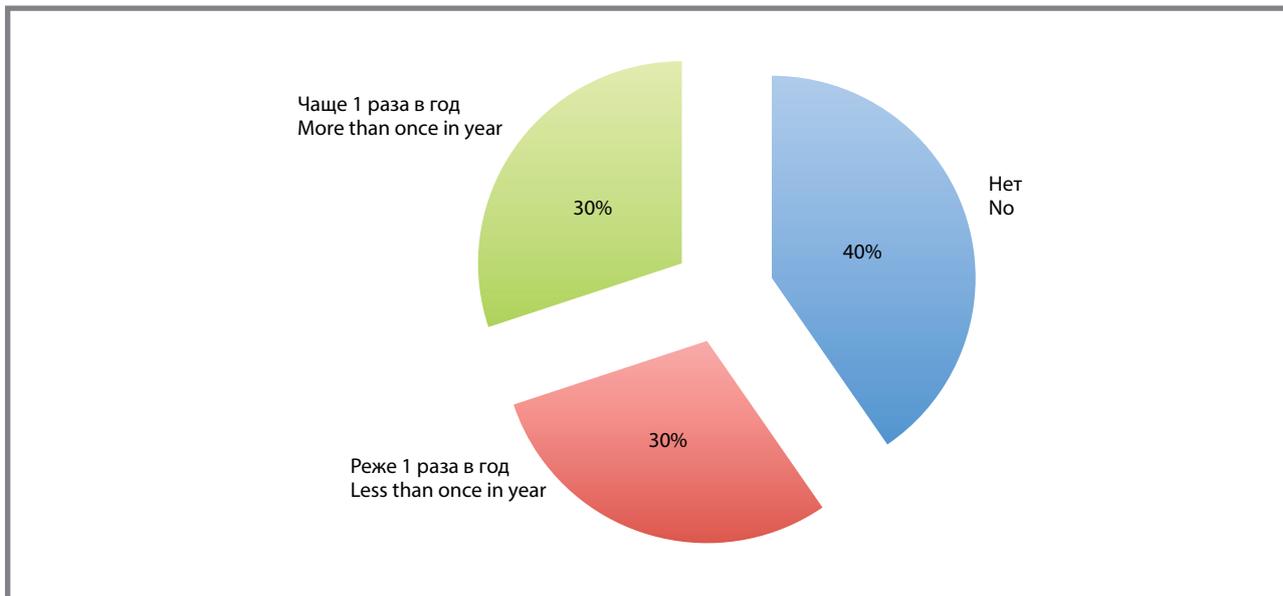


Рисунок 5.

Результаты ответов на вопрос: «Проводятся ли (и как часто) на Вашем месте работы семинары или лекции на тему вакцинации?»
Results of the answers to the question: «Are hold seminars or lectures about vaccination at your workplace (and how often)?»



энцефалита, желтой лихорадки, вируса папилломы человека (рис. 3).

Следует отметить, что 1,8% респондентов указали, что не были привиты в детстве, а 1,4% не знают о своих прививках, однако большинство респондентов (96,9%) были привиты против дифтерии и столбняка (97%), полиомиелита (92%), туберкулеза (91%), коклюша (83%), кори (70%), эпидемического паротита (51%), краснухи (44%), гепатита В (15%), натуральной оспы (6%), гриппа (2%).

На вопрос: «Прививались ли Вы в период профессиональной деятельности?» – 90% респондентов ответили утвердительно: 76% прививались

против вирусного гепатита В, 72% – против дифтерии и столбняка, 72% – против гриппа, 23% – против кори, 9% – против краснухи, 5% – против клещевого энцефалита, 2% – против эпидемического паротита, 1,5% – против пневмококковой инфекции.

На вопрос: «Достаточно ли информации о вакцинопрофилактике Вы имеете?» – всего лишь 54% ответили утвердительно, 30% – информацией в полном объеме не располагают, а 16% – затруднились ответить на этот вопрос (рис. 4).

Однако 92,2% опрошенных врачей интересуются новыми направлениями в иммунопрофилактике.

При этом большинство респондентов (40%) ответили, что семинары или лекции на тему иммунопрофилактики по их месту работы не проводятся, 30% – указали, что проходят реже одного раза в год, и только 30% – сообщили о проведении семинаров чаще одного раза в год (рис. 5). В свою очередь, 80% ответивших считают, что иммунопрофилактике стоит уделять больше внимания.

Приверженность населения России к вакцинации имеет низкий уровень. Так например, проведенный нами анализ организации вакцинации против дифтерии, столбняка, кори и гепатита В декретированных возрастов детского населения трех городских детских поликлиник Москвы показал, что доля детей, привитых своевременно невысокая, наблюдается тенденция к постоянному снижению. Если в 2012 г. был своевременно привит 21% детей, то к 2017 г. – 1,7%. Причинами этому является не только антивакцинальная пропаганда, проводимая в средствах массовой информации, но и позиция профессиональных медицинских работников (в частности врачей) в отношении иммунопрофилактики. Многие

антипрививочные мифы о вакцинации распространяются и поддерживаются самими медицинскими работниками [15].

Заключение

Важность иммунопрофилактики, как видно из нашего исследования, признается 80% опрошенных врачей. При этом они указывают на недостаточную информированность по вопросам вакцинопрофилактики. Таким образом, очевидна необходимость внедрения многоцелевых (студентам, врачам разных специальностей, организаторам здравоохранения, фельдшерам, медицинским сестрам), форм информационных потоков, касающихся в первую очередь базовых знаний о вакцинопрофилактике, позволяющих на практике аргументировано обосновывать необходимость иммунизации.

Безусловно, задача по формированию у населения позитивного отношения к иммунопрофилактике как безопасному и эффективному способу защиты от инфекции решается только при активной позиции медицинских работников.

Литература

- ВОЗ | Иммунизация. Доступно на: <http://www.who.int/topics/immunization/ru/>
- Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 2 (93): 4–9.
- Лопушов Д. В., Трифонов В. А., Сабеева Ф. Н., Фазулзянова И. М., Шайхразиева Н. Д. Оценка информированности медицинских работников по вопросам нежелательных поствакцинальных явлений. Пермский медицинский журнал. 2017; 4 (34): 82–88.
- Онищенко Г. Г., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии 2014; 1: 9–19.
- Антонова Н. А., Ерицын К. Ю., Дубровский Р. Г., Спирина В. Л. Отказ от вакцинации: качественный анализ биографических интервью. Теория и практика общественного развития. 2014; 20: 208–211.
- Мац А. Н., Чепрасова Е. В. Антипрививочный скепсис как социально-психологический феномен. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 5 (78): 111–117.
- Саперкин Н. В. Вопросы вакцинопрофилактики и интернет-пространство. Медицинский альманах. 2013; 2 (26): 75–78.
- Мац А. Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. Педиатрическая фармакология. 2009; 6 (6): 12–35.
- Heidi J, de Figueiredo A, Zhao X, William S, Pierre V, Iain G et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EbioMedicine*. 2016; 12: 295–301.
- Пирогова И. А., Шалдина М. В. Современные представления о пользе и вреде вакцинопрофилактики. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017; 2 (17): 39–42.
- Ильина С. В. О профилактических прививках, инфекционных болезнях и мере ответственности. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (3): 285–288.
- Lernout T, Kissling E, Hutse V et al. An outbreak of measles in orthodox Jewish communities in Antwerp, Belgium, 2007–2008: different reasons for accumulation of susceptibles. *Euro Surveill*. 2009; 14(2): pii=19087.
- Голубев Д. Б. Вызывает ли вакцинация аутизм? Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2009; 3 (46): 63–64.
- The Retraction. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 2010; 375 (9713): 445.
- Мац А. Н. Современные истоки антипрививочных измышлений и идеологии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 3 (70): 90–97.

References.

- WHO. Immunization. Available at: <http://www.who.int/topics/immunization/ru/>
- Briko N. I. Feldblyum I. V. Immunoprophylaxis of Infectious diseases in Russia: condition and perspective of improvement. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2017; 2 (93): 4–9 (in Russian).
- Lopushov D. V., Trifonov V. A., Sabaeva F. N., Fazulzyanova I. M., Shaikhrazieva N. D. Estimation of medical workers' information level on problems of undesirable postvaccinal phenomena. *Perm Medical Journal*. 2017; 4 (34): 82–88 (in Russian).
- Onischenko G. G., Ezhlova E. B., Melnikova A. A. Actual problems of vaccine prophylaxis in the Russian Federation. *Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2014; 1: 9–19 (in Russian).
- Antonova N. A., Eritsyun K. Yu., Dubrovsky R. G., Spirina V. L. Refusal of vaccination: qualitative analysis of biographical interviews. *Theory and Practice of Social Development*. 2014; 20: 208–211 (in Russian).
- Mats A. N., Cheprasova E. V. Anti-vaccine skepticism as a social and psychological phenomenon. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention] (in Russian).. 2014; 5 (78): 111–117 (in Russian).
- Saperkin N. V. The issues of vaccine prevention and the world wide web. *Medical almanac*. 2013; 2 (26): 75–78 (in Russian).
- Mats A. N. Information for physicians on the anti-vaccination movement and its myths in mass media. *Pediatric pharmacology*. 2009; 6 (6): 12–35 (in Russian).
- Heidi J, de Figueiredo A, Zhao X, William S, Pierre V, Iain G et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EbioMedicine*. 2016; 12: 295–301.
- Pirogova I. A., Shaldina M. V. Modern ideas about the benefits and dangers of vaccination. *The journal publishes the results of scientific research of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2017; 2 (17): 39–42 (in Russian).
- Ilyina S. V. Concerning preventive vaccination, infectious diseases and the extent of responsibility. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 285–288 (in Russian).
- Lernout T, Kissling E, Hutse V et al. An outbreak of measles in orthodox Jewish communities in Antwerp, Belgium, 2007–2008: different reasons for accumulation of susceptibles. *Euro Surveill*. 2009; 14(2): pii=19087.
- Golubev D. B. Does vaccination cause autism? *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009; 3 (46): 63–64 (in Russian).
- The Retraction. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 2010; 375 (9713): 445.
- Mats A. N. The modern origins of anti-vaccination insinuations and ideology. 2013; 3 (70): 90–97 (in Russian).

Об авторе

- Галина Наталья Павловна – лаборант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета. greenday_billie@mail.ru, +7 9629392553.

About the Author

- Natalia P. Galina – laboratory assistant of the department of epidemiology and evidence-based medicine of Sechenov University, Moscow. greenday_billie@mail.ru, +7 9629392553.

Сепсис: вопросы терминологии, классификации и эпидемиологии (обзор)

О. А. Носкова¹ (noskovaepid@yandex.ru), Е. В. Анганова²,
Г. В. Гвак^{1,3}, Е. Д. Савилов^{2,3}

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-80-84

¹ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»;

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,
Иркутск;

³Иркутская государственная медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Резюме

Несмотря на большую клинико-эпидемиологическую, социальную и экономическую значимость, вопросы терминологии и классификации сепсиса до сих пор являются во многом дискуссионными. В статье приведены сведения о развитии сепсисологии как клинической дисциплины, обсуждены вопросы эволюции терминологии сепсиса, его классификации и эпидемиологические проявления, а также сущности септических состояний. Показана значимость формулирования понятия «сепсис» для выработки критериев диагностики, принципов лечения и профилактики. Обращено внимание на эпидемиологические аспекты этого патологического синдрома.

Ключевые слова: сепсис, терминология, эпидемиология, этиология

Для цитирования: Носкова О. А., Анганова Е. В., Гвак Г. В., Савилов Е. Д. Сепсис: вопросы терминологии, классификации и эпидемиологии (обзор). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (3): 80–84. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-80-84

Sepsis: Issues of Terminology, Classification and Epidemiology

O. A. Noskova¹ (noskovaepid@yandex.ru), E. V. Anganova², G. V. Gvak^{1,3}, E. D. Savilov^{2,3}

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-80-84

¹Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

²Federal State Budgetary Institution of Science «Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems», Irkutsk, Russia

³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

Abstract

Despite the clinical epidemiological, social and economic significance, the problems of sepsis terminology and classification till now are discussed in many respects. Data on sepsiology development as clinical discipline are represented, problems of sepsis terminology evolution, its classification, the matter of septic states are discussed. The importance of formulation of the "sepsis" concept for development of diagnostic criteria, treatment principles and prevention is shown. Special attention is directed to epidemiological manifestations of this pathological syndrome.

Key words: sepsis, terminology, classification, epidemiology, etiology

For citation: Noskova O. A., Anganova E. V., Gvak G. V., Savilov E. D. Sepsis: Issues of Terminology, Classification and Epidemiology. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (3): 80–84. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-80-84 (in Russian)

Одной из существенных проблем здравоохранения в мире является сепсис, число случаев которого, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно доходит до 20–30 млн. Кроме того, сепсис характеризуется высокой летальностью, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В связи с этим важнейшее значение имеет профилактика и раннее диагностирование этого состояния, когда патологические процессы еще потенциально обратимы [1–3]. Принятые в настоящее время междисциплинарные критерии диагностики септического процесса, оценки его тяжести и тактики лечения, вопросы терминологии и классификации этого

патологического состояния до сих пор являются во многом дискуссионными, а его эпидемиологические проявления описаны недостаточно.

Цель работы — изучение эволюции терминологии и эпидемиологии септических состояний.

Эволюция терминологии септических состояний

Сепсисология как новая клиническая дисциплина возникла в 80-х годах прошлого столетия, термин «сепсис» (sepsis [лат.] – гнилокровие) впервые использован еще в IV веке до н. э. в трудах Гиппократ, Галена, Ибн Сины. С течением времени менялись представления о природе

сепсиса. Еще не зная о существовании микробов, Н. И. Пирогов предположил инфекционное происхождение септических заболеваний, высказав мысль, что заражение ран вызывается «миазмами». В XIX в., благодаря открытиям Р. Коха, Л. Пастера и других ученых, сформировалась наука о микроорганизмах, в соответствии с постулатами которой сепсис получил научное обоснование. В 1914 г. Г. Шотмюллером была выдвинута «микробная теория» развития сепсиса и довольно длительное время эту патологию считали только микробиологической проблемой.

Следующий этап в развитии теории сепсиса был связан с признанием роли макроорганизма в возникновении болезни. И. И. Мечников высказывал мнение о противодействии организма человека микробам. По мере накопления данных о взаимодействии макро- и микроорганизмов стали объяснимы некоторые механизмы патологических процессов. Постепенно пришло понимание определяющего значения реактивности организма в развитии септических состояний. В 1928 г. И. В. Давыдовский предложил макробиологическую теорию. Он считал, что любая микрофлора может вызвать септический процесс, в основе которого лежит выброс различных медиаторов воспаления под действием микроорганизма [4]. Исследования А. Ф. Билибина показали, что на фоне снижения резистентности макроорганизма, преимущественное значение в развитии сепсиса приобретает условно-патогенная микрофлора [1, 5].

Важнейшим этапом в контексте рассматриваемой проблемы считается принятие в 1991 г. на согласительной конференции Американской ассоциации пульмонологов (American College of Chest Physicians ACCP) и Общества специалистов интенсивной терапии (Society of Critical Care Medicine SCCM) определений сепсиса, и связанных с ним основных состояний, которые стали базовыми для многих национальных и международных клинических рекомендаций [6, 7]. Были предложены следующие определения и классификация различных проявлений сепсиса:

- Сепсис – синдром системной воспалительной реакции (ССВР) в ответ на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую).
- Тяжелый сепсис – сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией (хотя бы одной функциональной системы), гипотензией, нарушением тканевой перфузии.
- Септический шок – сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, а также артериальной гипотонией, не устраняющейся адекватной инфузионной терапией.

В 2001 г. на международной конференции, организованной SCCM, ESICM (European Society of Intensive Care Medicine – Европейское общество интенсивной терапии), ACCP, ATS (American Thoracic Society Американское торакальное общество)),

SIS (Surgical Infection Society Общество хирургических инфекций), были введены дополнительные критерии системной воспалительной реакции, сепсиса (гемодинамические критерии, критерии органной дисфункции), септического шока. В рамках данной конференции обозначена необходимость учета возрастных особенностей пациентов, включая новорожденных, а также симптомы, присущие педиатрическому сепсису. Для определения органной дисфункции было рекомендовано применение специальной шкалы SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment Оценка повреждения органа, связанная с сепсисом) [8–10]. В 2002 г. совместно SCCM и ESICM организована кампания «Движение за выживание при сепсисе» («Surviving Sepsis Campaign»), обновившая рекомендации по терапии сепсиса и септического шока, основанные на принципах доказательной медицины, и поставившая главную цель – снижение летальности от этих патологических состояний.

В нашей стране в рамках Калужской согласительной конференции Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) в 2004 г. были впервые обсуждены проблемы хирургического сепсиса, систематизирован накопленный опыт отечественных и зарубежных исследователей, приняты протоколы по диагностике и лечению сепсиса. Изложенные методические рекомендации нашли широкое практическое применение в отечественном здравоохранении [1].

Огромный вклад в области исследования сепсиса вносят российские ученые: Б. Р. Гельфанд, Ю. С. Полушин, В. А. Руднов, А. В. Дехнич, В. В. Кулабухов и др. [11–15].

В 2016 г. на 3-ем международном консенсусе по сепсису и септическому шоку рабочей группой, созданной SCCM и ESICM и состоящей из специалистов разного профиля, пересмотрены основные понятия данных патологических состояний, представлены критерии быстрой диагностики сепсиса (quick SOFA), унифицированные для применения на догоспитальном этапе и в приемном отделении без осуществления лабораторных тестов. Наличие не менее двух критериев (гипотония, изменение психического состояния, тахипноэ) должно нацеливать клинициста на наличие высокого риска развития у пациента летального исхода. Ключевые положения концепции сепсиса, принятые на 45 конгрессе SCCM [8, 16]:

- сепсис определяется, как жизнеугрожающая дисфункция в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию, в отличие от простой инфекции, которая сопровождается только провоспалительным ответом;
- сепсис является синдромом, развитие которого зависит от влияния различных патогенных факторов и состояния пациента;
- на клинический и биологический фенотип сепсиса влияет наличие острых и хронических сопутствующих заболеваний, медикаментозная

терапия, хирургические вмешательства, а также пол, возраст, генетические факторы, окружающая среда;

- септический шок является разновидностью сепсиса и определяется выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями.

Необходимо отметить, что исключение из терминологических понятий сепсиса «синдрома системной воспалительной реакции» и «тяжелого сепсиса» вызвало неоднозначную реакцию у специалистов различного профиля.

Таким образом, главными критериями сепсиса в настоящее время являются: наличие очага инфекции и полиорганный недостаток. С целью своевременности проведения комплекса лечебных мероприятий исключительно важна ранняя диагностика данного патологического состояния, заключающаяся в мониторинге симптомов полиорганной дисфункции у тяжелых больных с явным очагом инфекции, равно как и поиск инфекции у пациентов с наличием полиорганной недостаточности [8]. Такие пациенты требуют исследования гемокультуры и назначения антибиотиков широкого спектра действия.

Эпидемиологические аспекты сепсиса

Официальные данные о распространенности сепсиса в различных регионах мира весьма ограничены и разноречивы. Вместе с тем, необходимо отметить, что с конца прошлого столетия и по настоящее время отмечается устойчивый рост регистрируемого сепсиса в индустриально развитых странах. Так, результаты исследований американских специалистов [17] показывают, что частота сепсиса в США возросла с 82,7 (1979 г.) до 240,4 на 100 тыс. населения (2000 г.). В Англии, Уэльсе, Северной Ирландии в 1996–2004 гг. частота госпитализаций по поводу тяжелого сепсиса увеличилась с 23,5 до 28,7%, а госпитальная летальность снизилась с 48,3 до 44,7 % [18]. Немецкие исследователи (2013 г.) показывают, что в ОРИТ тяжелый сепсис и септический шок регистрировался у 12,6% пациентов, госпитальный сепсис у 57,2% и в результате летальность достигала 40,4% [19]. Многоцентровые исследования, проведенные в 24 странах мира на более чем семи тысячах пациентов ОРИТ больных сепсисом, показывают существенные различия госпитальной летальности: от 30,6% в Новой Зеландии до 80,4% в Алжире, со средним показателем 49,2% [20, 21]. Сепсис в педиатрии, по результатам исследований Hartman M.E. с соавт., также имеет тенденцию к росту – количество случаев в семи штатах США с 1995 по 2005 г. увеличилось на 81%, а летальность снизилась с 10,3 до 8,9% [22].

Официальная регистрация генерализованных гнойно-септических заболеваний в России не отражает реалии проблемы, о чем свидетельствуют

результаты наблюдений на примере отдельных субъектов и лечебно-профилактических организаций. Так, в Кемеровской области в 1993–2004 гг. средний показатель инцидентности составил 9,97 на 100 тыс. населения, смертности 4,11, с тенденцией к ежегодному росту обоих показателей. Более 25% случаев сепсиса заканчивались летальным исходом [23]. Двухэтапные исследования В. А. Руднова с соавт., проведенные по однодневным данным 62 центров в 29 субъектах РФ, показали, что треть пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составили больные с инфекцией, у пятой части из которых развился септический шок, доля госпитального сепсиса составила 46,6%, а летальный исход наступил у 30,4% пациентов с инфекцией [11]. Частота развития сепсиса в ОРИТ двух крупных многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга (2015 г.) составила 14,7 на 100 пациентов [12].

Несомненно, для развития жизнеугрожающих состояний, к которым относятся септические проявления, необходимы знания факторов риска развития гнойно-септических осложнений. Анализ литературных данных свидетельствует, что к группам высокого риска развития сепсиса относятся пациенты с иммунодефицитными состояниями, онкологические, ожоговые, хирургические больные, роженицы, дети с врожденными пороками развития, хромосомными заболеваниями, недоношенные и маловесные дети. Необходимо отметить, что расширение объема инвазивных процедур, назначение иммуносупрессивной терапии, длительная катетеризация сосудов, искусственная вентиляция легких, хирургические вмешательства, особенно с высокой травматизацией тканей, повышают риск развития инфекционных осложнений [23, 24]. Локализация первичного очага инфекции также может определять риск возникновения и исхода заболевания. Наиболее частые области развития инфекции – легкие, брюшная полость, мочевыделительная система.

Наблюдения ряда авторов показывают, что вероятность развития сепсиса у мужчин превосходит таковую у женщин [11, 23, 25]. Отмечена более высокая инцидентность сепсиса среди детей раннего возраста и пожилых пациентов [23, 25, 26].

Кроме того, на клинический и биологический фенотип сепсиса также могут оказывать влияние генетические факторы, окружающая среда, социально-экономические условия, определяющие уровень и доступность оказания медицинской помощи [3, 13, 16].

Этиологические особенности септических состояний

Возбудителями генерализованных инфекций могут выступать различные микроорганизмы: бактерии, вирусы, грибы, простейшие. Вместе с тем, ведущая роль в этиологии сепсиса принадлежит

бактериям, преимущественно условно-патогенным. В последние десятилетия стала возрастать роль грамположительных микроорганизмов, и, прежде всего, стафилококков, в том числе метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) [27–29].

Наиболее тяжелые формы гнойно-септических инфекций вызывают госпитальные штаммы, обладающие высокой вирулентностью и полирезистентностью к антибактериальным препаратам. Преобладающая роль в этиологии нозокомиально-го сепсиса принадлежит *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, микроорганизмам семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), ванкомицинрезистентных *Enterococcus faecium*, а также MRSA [1, 30–32]. Ряд авторов указывают на то, что сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями чаще сопряжен с развитием септического шока и высокой смертностью, чем грамположительный [1, 29, 33, 34].

В развитии тяжелых, в первую очередь госпитальных инфекций, большое значение отводится грибам, преимущественно *Candida spp.* Наиболее часто кандидемии встречаются у больных опухолью системы крови [35, 36]. Вместе с тем,

в последние годы существенно возросла роль грибов и у больных без нейтропении [13].

Нередко развитие сепсиса обусловлено микробными ассоциациями, и, как правило, такие микст-формы осложняют течение заболевания и ухудшают его исход [37].

Заключение

Формулирование понятия «сепсис» имеет важное значение для выработки критериев диагностики, принципов лечения, профилактики, и, соответственно, увеличения вероятности выживаемости пациентов. В свою очередь, отсутствие популяционных исследований затрудняет характеристику эпидемиологии этих патологических состояний. Учитывая высокое разнообразие микробного спектра септических проявлений, важность адекватной микробиологической диагностики является неоспоримой. Современное состояние данной проблемы показывает необходимость комплексного подхода к ней специалистов различных областей медицинской науки, в первую очередь, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов.

Литература

- Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Сепсис: классификация, кликодиагностическая концепция и лечение. Москва: МИА; 2010.
- Кевра М. К. Сепсис: новый взгляд на старую проблему. Медицинский журнал (Беларусь). 2003; 4 (6): 25–32.
- Совершенствование профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. Всемирная организация здравоохранения. Исполнительный комитет. Сто сороковая сессия. EB 140/2 от 9 января 2017.
- Давыдовский И. В. Общая патология человека. Москва: Медицина; 1969.
- Билибин А. Ф. Учебник инфекционных болезней. Второе издание стереотипное. Москва: Медицина; 1964.
- Salvo J, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piateda R, Wolfler A et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 1995; (21): 244–249.
- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest. 1992; 101 (6): 1481–1483.
- Singer M, Deutschman S, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801–810.
- Бабаев М. А., Тарасова Н. Ю., Бирт Т. М., Дымова О. В. Сепсис –терминология и критерии диагностики: эволюция взглядов на проблему. Клинический и экспериментальный хирургический журнал им. акад. Б. В. Петровского. 2016; (2): 35–46.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit. Care Med. 2003; (31): 1250–1256.
- Руднов В. А., Бельский Д. В., Дехнич А. В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (4): 294–303.
- Захватова А. С., Мовчан К. Н., Дарьина М. Г., Зуева Л. П., Колосовская Е. Н., Ширай О. В. и др. О необходимости внедрения программного обеспечения с целью раннего выявления сепсиса среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Медицинский альманах. 2015; 5 (40): 65–67.
- Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б. Сепсис: клико-патофизиологическая концепция, диагностика и интенсивная терапия. Хирургия. 2017; 7 (1): 8–14.
- Руднов В. А., Кулабухов В. В. Сепсис-3: Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13 (4): 4–11.
- Полушин Ю. С., Шлык И. В. Комментарии к номеру. Удастся ли в России реализовать современные подходы к лечению сепсиса? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015; 12 (2): 3–6.
- Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. Physiol. Rev. 2013; 93 (3): 1247–1288.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. Engl. J. Med. 2003; 348 (16): 1546–54.
- Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. Critical Care. 2006; 10: 42.
- Marx G, Litmathe J, Schulz J, Dafotakis M, Möllhoff T, Stalljohann C et al. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. Intensive Care Med. 2016; 42 (12): 1980–1989.
- Лекманов А. У., Миронов П. И. Комментарии к материалам SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN-012. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. 2013; 3 (2): 48–55.
- Silva E, Cavalcanti AB, Bugano DD, Janes JM, Vallet B, Beale R et al. Do established prognostic factors explain the different mortality rate in ICU septic patients around the world? Minerva Anesth. 2012; 78: 1215–1225.
- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr. Crit. Care Med. 2013; 14: 686–93.
- Ходарева И. В. Эпидемиологические и клико-микробиологические аспекты сепсиса: Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово; 2005.
- Dionigi R, Rovera F, Dionigi F. Risk factors in surgery. J. Chemother. 2001; 13 (1): 6–11.
- Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S et al. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. Crit. Care. 2013; 17: 50.
- Mayr FB, Yende S. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. JAMA. 2010; 303: 2495–503.
- Chen CJ, Huang YC, Chiu CH, Su LH, Lin TY. Clinical features and genotyping analysis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005; 24(1): 40–45.
- Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J, Abrams T, Dul M, Kim J et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001–2003. Pediatr. Infect. Dis. J. 2006; 25(4): 343–348.
- Грувер К. П., Белобородов В. Б. Клиническое значение бактериемий у больных сепсисом. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011; 13 (1): 90–97.
- Гончаров А. Д. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом и реанимационном отделениях. Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005.
- Светличная Ю. С., Колосовская Е. Н., Кафтырева Л. А., Дарьина М. Г. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 1 (74): 9–14.

32. Зузов С. А., Петрова М. М., Кречикова О. И. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (4): 348–355.
33. Руднов В. А. Сепсис. Современный взгляд на проблему. Клиническая антимикробная терапия. 2000; 1: 4–10.
34. Hurlley JC. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect. *Toxins (Basel)*. 2013; 5 (12): 2589–2620.
35. Блохина Е. В. Кандидемии при гемобластозах. Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015.
36. Arendrup M, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Dam Nielsen S, Knudsen JD et al. Diagnostic issues, clinical characteristic, and outcomes for patients with candidemia. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 3300–3308.
37. Шпрыкова О. Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических исследованиях. Авторефер. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород; 2004.

References

1. Savelyev V. S., Gelfand B. R. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Moscow: MIA; 2010 (in Russian).
2. Kevra M. K. Sepsis: a new look at the old problem. *Medicinsky zhurnal. [Medical Journal] (Belarus)*. 2003; 4 (6): 25–32 (in Russian).
3. Improvement of prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. World Health Organization. Executive committee. One hundred and fortieth session. EB 140/2 of 9 January 2017.
4. Davydovsky I. V. Total human pathology. Moscow: Medicine; 1969 (in Russian).
5. Bilibin A. F. Textbook of infectious diseases. The second edition is stereotyped. Moscow: Medicine; 1964 (in Russian).
6. Salvo J, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfer A et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 1995; (21): 244–249.
7. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992; 101 (6): 1481–1483.
8. Singer M, Deutschman S, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810.
9. Babaev M. A., Tarasova N. Yu., Birg T. M., Dymova O. V. Sepsis-terminology and diagnostic criteria: the evolution of views on the problem. *Klinicheskii i eksperimental'nyy khirurgicheskii zhurnal im. akad. B. V. Petrovskogo. [Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal]*. 2016; (2): 35–46 (in Russian).
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; (31): 1250–1256.
11. Rudnov V. A., Belsky D. V., Dehnic A. V. Infections in the ICU of Russia: the results of a national multicentre study. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]*. 2011; 13 (4): 294–303 (in Russian).
12. Zakhvatova A. S., Movchan K. N., Daryina M. G., Zueva L. P., Kolosovskaya Ye. N., Shiray O. V. et al. On the need to introduce software for the purpose of early detection of sepsis among patients in intensive care units. *Meditsiny almanah. [Medical Almanac]*. 2015; 5 (40): 65–67 (in Russian).
13. Gelfand B. R., Protsenko D. N., Gelfand E. B. Sepsis: clinical and pathophysiological concept, diagnosis and intensive care. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Journal Surgery named after N.I. Pirogov]*. 2017; 7 (1): 8–14 (in Russian).
14. Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Sepsis-3: Updated key provisions, potential problems and further practical steps. *Bulletin of Anaesthesiology and Intensive Care*. 2016; 13 (4): 4–11 (in Russian).
15. Polushin Yu. S., Shlyk I. V. Comments to the number. Will Russia succeed in implementing modern approaches to the treatment of sepsis? *Vestnik anesteziologii i reanimatologii. [Messenger of anesthesiology and resuscitation]*. 2015; 12 (2): 3–6 (in Russian).
16. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Stepien D, Valentine C et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (3): 1247–1288.
17. Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *Engl. J. Med.* 2003; 348 (16): 1546–54.
18. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care*. 2006; 10: 42.
19. Marx G, Litmathe J, Schulz J, Dafotakis M, Möllhoff T, Stalljohann C et al. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (12): 1980–1989.
20. Lekmanov A. U., Mironov P. I. Comments on materials SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN-012. *Rossiyskii vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatsii. [Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care]*. 2013; 3 (2): 48–55 (in Russian).
21. Silva E, Cavalcanti AB, Bugano DD, Janes JM, Vallet B, Beale R et al. Do established prognostic factors explain the different mortality rate in ICU septic patients around the world? *Minerva Anesth.* 2012; 78: 1215–1225.
22. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14: 686–693.
23. Khodareva IV. Epidemiological and clinical-microbiological aspects of sepsis. *Dr. Sci. (Med.)*. Kemerovo; 2015 (in Russian).
24. Dionigi R, Rovera F, Dionigi F. Risk factors in surgery. *J. Chemother.* 2001; 13 (1): 6–11.
25. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S et al. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit. Care*. 2013; 17: 50.
26. Mayr FB, Yende S. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*. 2010; 303: 2495–503.
27. Chen CJ, Huang YC, Chiu CH, Su LH, Lin TY. Clinical features and genotyping analysis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24(1): 40–45.
28. Zaozoutis TE, Toltzis P, Chu J, Abrams T, Dul M, Kim J et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001–2003. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25(4): 343–348.
29. Gruper KP, Beloborodov VB. Clinical significance of bacteremia in patients with sepsis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]*. 2011; 13 (1): 90–97 (in Russian).
30. Goncharov AD. Epidemiological features of purulent-septic infections caused by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in the burn and resuscitation department. *Cand. Sci. (Med.)*. Saint-Petersburg; 2005 (in Russian).
31. Svetlichna Y. S., Kolosovskaya E. N., Kaftyreva L. A., Daryina M. G. Microbiological monitoring in the system of epidemiological surveillance of hospital infections. *Epidemiologia i Vaccinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2014; 1(74): 9–14 (in Russian).
32. Zuzov S. A., Petrova M. M., Kreschikova O. I. Analysis of the etiology of nosocomial and community-acquired intra-abdominal infections in patients with resuscitation and intensive care of a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]*. 2009; 11(4): 348–355 (in Russian).
33. Rudnov V. A. Sepsis. A modern view of the problem. *Klinicheskaya antimikrobnaya terapiya. [Clinical Antimicrobial Therapy]*. 2000; 1: 4–10 (in Russian).
34. Hurlley JC. Towards clinical applications of anti-endotoxin antibodies; a re-appraisal of the disconnect. *Toxins (Basel)*. 2013; 5 (12): 2589–2620.
35. Blokhina E. V. Candidemia in hemoblastoses. *Cand. Sci. (Med.)*. Moscow; 2015 (in Russian).
36. Arendrup M, Sulim S, Holm A et al. Diagnostic issues, clinical characteristic, and outcomes for patients with candidemia. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 3300–3308.
37. Shprikova O. N. Microbiological and epidemiological features of microbial associations in purulent-septic studies. *Cand. Sci. (Med.)*. Nizhny Novgorod; 2004 (in Russian).

Об авторах

- Носкова Ольга Александровна заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологической работе Иркутской государственной областной детской клинической больницы. +7(3952)24-30-68, noskovaepid@yandex.ru.
- Анганова Елена Витальевна д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций *Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск*. +7(3952)33-34-23.
- Гвак Геннадий Владимирович д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неотложной педиатрии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, главный врач Иркутской государственной областной детской клинической больницы. +7(3952)24-37-89.
- Савилов Евгений Дмитриевич д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии *Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования*, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций *Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск*. +7(3952)33-34-23.

About the Authors

- Olga A. Noskova deputy chief doctor for sanitary and epidemiological work of the Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. +7 (3952) 24-30-68, noskovaepid@yandex.ru.
- Elena V. Anganova Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk. +7 (3952) 33-34-23.
- Gennady V. Gvak Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of emergency pediatrics of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, chief physician of the Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. +7 (3952) 24-37-89.
- Evgeny Dmitrievich Savilov Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Epidemiology and Microbiology of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, chief researcher of the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk. +7 (3952) 33-34-23.



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» и в заседании Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, которая состоится **18-20** октября 2018 г. в г. Москве по адресу: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8 (Конгресс-центр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)).

Конференция посвящена рассмотрению актуальных вопросов диагностики, лечения, профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также распространенных инфекционных и неинфекционных заболеваний, представляющих важную проблему здравоохранения. Лучшие современные методы и передовой опыт внедрения новых технологий в организацию мероприятий по профилактике инфекций, которым посвящена Конференция будет представлен в докладах ведущих российских ученых и экспертов.

Научно-образовательная программа обширна и подготовлена так, чтобы быть полезной: врачам-эпидемиологам органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора, врачам лечебной практики, врачам-бактериологам, клиническим микробиологам, врачам клинической лабораторной диагностики, дезинфектологам, паразитологам, организаторам и руководителям здравоохранения и Росздравнадзора, организаторам и специалистам сестринского дела. Всероссийская конференция будет способствовать непрерывному профессиональному образованию и внедрению важнейших достижений в практическое здравоохранение Российской Федерации.

Конференция включена в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2018 год (п. 86).

Проект научно-образовательной программы представлен для аккредитации в системе непрерывного медицинского образования (НМО) с присвоением зачетных единиц (кредитов).

Во время работы научно-практических мероприятий будет развернута тематическая выставка медицинского оборудования, медицинских изделий, средств и технологий профилактики инфекций отечественных и зарубежных производителей.

УЧАСТИЕ всех зарегистрированных специалистов **БЕСПЛАТНОЕ**.

Получить более подробную информацию и пройти предварительную регистрацию **УЧАСТНИКОВ** на официальном сайте НП НАСКИ www.nasci.ru

Организационный партнер – медицинское издательство «**РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ**»:

тел. (831) 411-19-83(85), nn_remedium@medalmanac.ru

Техническая поддержка конференции – ООО «Триалог», trialogue@inbox.ru

www.nasci.ru

Контакты организационного комитета: e-mail: INFO_NASCI@MAIL.RU
 О.В. Ковалышена: +79036083908, Р.В. Полябин: +79263495243, А.Я. Минцалова: +74992486970
 Организационный партнер – Издательство «Ремедиум Приволжье», e-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Резолюция региональных совещаний по совершенствованию эпидемиологического надзора за корью и краснухой в 2017 году (с сокращениями)

В рамках реализации программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016–2020 гг.) и в соответствии с приказом Роспотребнадзора от 14.02.2018 № 865 «О проведении региональных совещаний с участием специалистов стран СНГ «Эпидемиологический и надзор за корью и краснухой в период верификации их элиминации», Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Национальным научно-методическим центром по надзору за корью и краснухой (ФБУН «МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского») в г. Махачкала (Республика Дагестан) 24–25 апреля и в г. Тюмени 16–17 мая 2018 г. проведены региональные совещания по вопросам совершенствования эпидемиологического надзора за корью и краснухой в Российской Федерации в период элиминации этих инфекций, а также мониторинга кори и краснухи в странах СНГ.

В работе совещаний приняли участие представители Роспотребнадзора, ЕРБ ВОЗ, Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой (ННМЦ), ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, специалисты Республики Беларусь, Республики Узбекистан, руководители и специалисты 10 региональных центров (РЦ) по надзору за корью и краснухой (Московский, Санкт-Петербургский, Ростовский, Нижегородский, Башкортостанский, Пермский, Красноярский, Новосибирский, Приморский, Амурский), специалисты управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, Центры гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации, прикрепленных к РЦ по надзору за корью и краснухой, представители органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья.

На совещаниях рассмотрена современная эпидемиологическая ситуация по кори и краснухе в мире, странах европейского и азиатского регионов, ее влияние на эпидемиологическую ситуацию в Российской Федерации, Глобальная и Европейская стратегии элиминации кори и краснухи на современном этапе, результаты мониторинга кори и краснухи в странах СНГ, актуальные вопросы поддержания процесса элиминации кори и краснухи в Российской Федерации. Руководителями десяти РЦ по кори и краснухи, а также участниками совещаний из Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации были представлены отчеты

о реализации программы элиминации кори и краснухи и результатах эпидемиологического надзора за этими инфекциями в регионах.

Участниками совещаний констатировано, что на подавляющем большинстве территорий Российской Федерации:

- обеспечен охват прививками против кори и краснухи в декретированных возрастных групп детского населения на уровне, превышающем 95%;
- достигнут и поддерживается высокий уровень охвата прививками против кори взрослого населения в возрасте 18–35 лет, постоянно проживающего на территориях субъектов Российской Федерации;
- в субъектах Российской Федерации проводится работа по иммунизации против кори ми грантов и других труднодоступных групп населения;
- в целом соблюдаются объем и сроки обследования пациентов с заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой и пятнисто-папулезной сыпью с целью активного выявления возможных пропущенных случаев кори;
- в субъектах Российской Федерации органами управления здравоохранением совместно со специалистами управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации проводятся проверки работы медицинских организаций по планированию и иммунизации населения против кори и краснухи.

Вместе с тем, в 2017 г. на территории Российской Федерации отмечен рост заболеваемости корью, преимущественно на территориях Ростовского и Московского региональных центров. Всего в 2017 г. в Российской Федерации зарегистрирован 721 случай кори (0,49 на 100 тыс. населения), что в 4,1 раза больше, по сравнению с предыдущим годом (178 и 0,12 на 100 тыс. населения), но существенно меньше, чем в год пиковой активности эпидпроцесса кори в Российской Федерации (2014 г. – 4690 – 3,23 на 100 тыс. населения).

Лабораторно подтверждено 690 случаев кори, 30 случаев имели эпидемиологическую связь с лабораторно подтвержденными случаями, в 1 случае диагноз поставлен на основании клинических проявлений. В 2018 году тенденция к росту заболеваемости продолжилась – за 3 месяцев текущего года в Российской Федерации зарегистрировано 852 случая кори (показатель 0,58 на 100 тыс. нас.).

Случаи кори были зарегистрированы на 31 территории страны. Число импортированных случаев кори в 2017 году составило 22. Импортирование в страну случаев кори произошло из 12 стран: Турции, Украины, Индонезии, Бангладеш, Италии, Германии, Латвии, Малайзии, Таджикистана, Узбекистана, Таиланда, Кыргызстана. Импортированные случаи кори были зарегистрированы в Москве (11), Московской области (2), Ставропольском крае (2), Кировской области (1), Тюменской области (1), Республике Дагестан (1), Свердловской обл. (1), Алтайском крае (1), Приморском крае (1), Хабаровском крае (1).

За 3 месяца 2018 года импортировано 9 случаев кори на 4 территории нашей страны: 6 – из Украины, 2 – из Франции, 1 – из Австрии.

На территориях, курируемых Московским РЦ, наибольшее число случаев кори, как и в прошлые годы, было выявлено в Москве (330 случаев – 2,7 на 100 тыс. населения) и Московской области (151 случай – 2,1 на 100 тыс. населения). На территориях Ростовского РЦ наибольшее число случаев зарегистрировано в Республике Дагестан (61 случай – 2,1 на 100 тыс. населения), Ставропольском крае (54 случая – 1,9 на 100 тыс. населения) и Чеченской Республике (36 случаев – 2,6 на 100 тыс. населения).

Как и в прошлые годы, наибольшая доля заболевших корью приходилась на лиц, не привитых против кори или не имевших сведений о прививках (88,8%). При чём 45,9% всех заболевших корью из этой категории приходились на Московский РЦ. Доля заболевших, вакцинированных и ревакцинированных против кори, в целом по стране составила 11,2%.

Всего на корь было обследовано 4364 человека, на краснуху – 4290 человек, число отмененных случаев составило соответственно 3643 и 4285, что превысило критерий ВОЗ элиминации кори (2,0 на 100 тыс.).

В 2017 году при активном надзоре были выявлены 50 больных корью, из которых только у 14 человек корь протекала атипично. Остальные 36 имели окончательный диагноз: корь типичная, преимущественно среднетяжелой формы, что свидетельствует о пропуске патологии. Анализ клинических проявлений заболеваний показал, что даже при наличии пятнисто-папулезной сыпи, этапности высыпания, температуры выше 38 °С, наличии ринита, конъюнктивита, энантемы, медицинские работники не подозревают корь, чаще всего выставляя первичный диагноз: «ОРВИ с аллергическим дерматитом», «внебольничная пневмония», «трахеобронхит», КИНЭ.

Формированию внутрибольничных очагов также способствуют нарушения санитарно-технического состояния и эксплуатации систем вентиляции инфекционных стационаров и отделений, диагностических боксов детских больниц

(куда госпитализируют детей с ОРВИ и аллергическими реакциями) и соматических отделений.

На ряде территорий увеличивается число детей и взрослых, не привитых против кори, в основном из-за отказов от вакцинации, в том числе при проведении прививок по эпидпоказаниям, что, вероятно, может быть обусловлено снижением внимания врачей к вакцинации против кори, ослаблением работы с родителями детей, которые подлежат вакцинации.

Анализ привитости взрослого населения показал, что охват прививками против кори (вакцинацией и ревакцинацией) по сравнению с 2016 г. несколько увеличился и составил 99,08% (против 98,94% в прошлом году).

Недостаточный охват двумя дозами вакцины против кори взрослых в возрасте 18–35 лет, по состоянию на 01.01.2018 зарегистрирован во Владимирской области (87,4%), Республике Северная Осетия (Алания) (89,38%), Чеченской Республике (84,31%), Республике Ингушетия (92,93%) Ненецком автономном округе (93,77%), Московской области (94,25%), Чукотском автономном округе (92,74%).

Участники совещаний отметили, что в 2017 г. тенденция к снижению заболеваемости краснухой сохранилась – было зарегистрировано всего 5 случаев краснухи против 34 в 2016 г. Один случай был импортирован с территории Республики Таджикистан. Все случаи были лабораторно подтверждены. Интенсивный показатель заболеваемости составил 0,004 на 100 тыс. населения, что почти в 7 раз ниже показателя 2016 г. В 2018 г. случаев краснухи не зарегистрировано.

Заслушивание и обсуждение докладов, анализ представленных на совещаниях материалов показали, что большинство территорий Российской Федерации готовы подтвердить статус свободных от эндемичной кори и краснухи. Об этом свидетельствуют:

- низкие показатели заболеваемости корью/краснухой;
- высокий охват населения прививками против кори/краснухи, в том числе лиц из групп риска;
- лабораторное подтверждение случаев кори/краснухи в пределах регламентируемых уровней;
- проведение эпидемиологического надзора за корью/краснухой в том числе активного поиска больных корью/краснухой среди лиц с лихорадкой и пятнисто-папулезной сыпью.

В результате обсуждения хода реализации программы для достижения элиминации кори и краснухи в Российской Федерации и странах СНГ участники совещаний считают целесообразным рекомендовать:

1. Руководителям органов и учреждений Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации совместно с руководителями органов исполнительной власти субъектов

Российской Федерации в сфере охраны здоровья:

1.1. Обеспечить контроль за:

- полнотой учета детского и взрослого населения в субъектах Российской Федерации и достоверностью представляемых сведений о профилактических прививках, в том числе против кори и краснухи;
- достижением и поддержанием регламентируемого (не менее 95%) уровня охвата двумя прививками против кори и краснухи детей и взрослых в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

1.2. При подготовке мероприятий по проведению массовой иммунизации (ЕНИ и др.) использовать СМС рассылки для формирования приверженности населения к иммунизации.

2. Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья:

2.1. Совместно с военными комиссариатами принять меры в части организации иммунизации против кори призывников на военную службу, не привитых, не болевших, без сведений о профилактических прививках против кори.

2.2. Рассмотреть вопрос об организации иммунизации против кори иностранных граждан (мигрантов).

2.3. Проводить серологические исследования на IgG к кори и краснухе сывороток крови работников медицинских организаций, представившим сведения о перенесенных заболеваниях корью и краснухой. По результатам серологических исследований, при необходимости иммунизировать.

3. Руководителям органов и учреждений Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации:

3.1. Для обеспечения качества и чувствительности эпиднадзора в условиях sporadic заболеваемости корью соблюдать показатель отмененных случаев из расчета 2 на 100 тыс. населения с учетом обследованных при активном надзоре и лиц с подозрением на корь, краснуху; проводить анализ охвата прививками против кори/краснухи в разрезе территорий 2-го административного уровня, а также анализ причин высокой доли серонегативных.

3.2. По итогам года проводить сверку сведений о заболеваемости корью, в том числе по возрастной, указанных в форме федерального государственного статистического наблюдения № 2 и данных

отчетов, направляемых в региональные центры по надзору за корью и краснухой (до направления формы № 2 в ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии»).

4. Руководителям управлений Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, Москве, Нижегородской, Ростовской, Новосибирской, Амурской областям, Красноярскому, Приморскому, Пермскому краям, Республике Башкортостан, главным врачам ФБУЗ центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора (Региональным центрам по надзору за корью и краснухой), национальным и субнациональным лабораториям стран СНГ рекомендовать:

4.1. Активнее использовать практику обучения на рабочих местах специалистов из прикрепленных субъектов Российской Федерации (вирусологи, эпидемиологи).

4.2. Оказывать методическую помощь прикрепленным субъектам страны в организации серомониторинга к кори и краснухи в целевых индикаторных группах населения, проводить ретестирование серонегативных сывороток.

4.3. В базу данных ЦИСИЗ своевременно вносить окончательную классификацию случая кори и краснухи.

4.4. Продолжить использование внутренних лабораторных контролей (ВЛК) для определения антител класса М и G к вирусам кори и краснухи методом ИФА.

4.5. Соблюдать сроки предоставления ежегодной отчетности по использованию ВЛК в адрес референс-лаборатории ЕРБ ВОЗ (Москва, МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского).

4.6. Продолжить практику ежегодной доставки не менее 50 сывороток для ретестирования в референс-лабораторию ЕРБ ВОЗ.

4.7. При регистрации единичных случаев заболевания на корь/краснуху в обязательном порядке в максимально ранние сроки собирать образцы для генетического типирования вирусов (носоглоточные соскобы, моча). Направлять для исследования в лабораторию ННМЦ образцы только от лабораторно (серологически) подтвержденных случаев инфекции, либо при необходимости проведения дополнительных диагностических исследований.

5. ФБУН НИИЭМ им. Г. Н. Габричевского (ННМЦ по надзору за корью и краснухой):

5.1. Подготовить руководство программы ЦИСИЗ с разграничением функций и ответственности специалистов (эпидемиологов и вирусологов) региональных центров, управлений Роспотребнадзора

по субъектам Российской Федерации (в части представления информации).

- 5.2.** Подготовить и направить в Роспотребнадзор предложения по внесению изменений в действующие нормативно-правовые и методические документы по вопросам профилактики кори, краснухи и эпидпаротита, в том числе в части уточнения перечня контингентов высокого риска инфицирования, разработки формы отчета о мероприятиях в очаге кори, регламентирования индикатора чувствительности эпидемиологического надзора (показателя отмененных случаев кори/краснухи из расчета 2 на 100 тыс. населения), повышения регламентированного уровня охвата прививками против кори взрослого населения до 35 лет и против краснухи женщин в возрасте 18–25 лет с 90 на 95%; детализации тактики иммунизации против кори по эпидемическим показателям привитых однократно детей до 6 лет, а также выявленных при серологическом мониторинге серонегативных детей и взрослых.
- 6.** Управлению эпидемиологического надзора Роспотребнадзора:
- 6.1.** Рассмотреть вопрос о целесообразности внесения изменений в таблицу I формы № 6,

касающихся выделения по строкам возрастных групп 18–25, 26–35, 36–55 лет;

- 6.2.** Подготовить предложения о целесообразности внесения изменений в постановление Правительства Российской Федерации № 825 в части внесения в перечень лиц с высоким риском инфицирования, подлежащих обязательной иммунизации, всех работников медицинских организаций в связи с высоким профессиональным риском.
- 6.3.** Рассмотреть вопрос о целесообразности введения в форму отчета Региональных центров в адрес ННМЦ по надзору за корью и краснухой сведений по эпидемическому паротиту.
- 6.4.** Подготовить обращение в Минздрав России в части внесения изменений в стандарты оказания медицинской помощи по обследованию беременных женщин (исключить обследование на IgM при отсутствии клинических и эпидемиологических показаний), порядку обследования больных с экзантемными заболеваниями (коэффициент обследования подлежащих на наличие ранних противокоревых и противокраснушных антител).

Руководитель: А. Ю. Попова

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

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ



Кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета приняла участие в Европейской неделе иммунизации

Кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета приняла участие в Европейской неделе иммунизации.

В рамках ЕНИ 2018 года кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета (зав. кафедрой академик РАН Н.И. Брико) провела ряд мероприятий.

Заседание Научного студенческого кружка, посвященное вопросам иммунопрофилактики и ЕНИ

Открыл заседание кружка заведующий кафедрой, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава России Н. И. Брико.

В своем выступлении Н. И. Брико (фото 1) отметил, что иммунизация является одной из наиболее эффективных и экономически целесообразных

мер медицинского вмешательства, существующих в настоящее время. Для обеспечения эпидемического благополучия населения уровень охвата населения плановой иммунизацией должен составить не менее 95%. Несмотря на все очевидные достижения программ иммунизации – резкое снижение заболеваемости и смертности от



Фото 1.
Выступление Н. И. Брико на заседании Научного студенческого кружка

управляемых инфекций – необходимость в проведении недель иммунизации остается. В Европейском регионе сохраняется в целом высокий охват детей иммунизацией и отмечается существенный прогресс в выполнении целей Европейского плана действий в отношении вакцин, в частности в вопросе элиминации кори и краснухи. Вместе с тем, положительный эффект от вакцинации, к сожалению, распределяется в Регионе неравномерно, и число детей, которые не получают положенную им защиту, высоко. Так, в 2016 г. каждый пятнадцатый ребенок не получил первую прививку вакциной с противококлюшевым компонентом, а один из 21 ребенка не был вакцинирован против дифтерии, столбняка и паротита. Подобные пробелы в охвате иммунизацией в Регионе приводят к вспышкам болезней, которые можно было бы избежать.

Николай Иванович отметит также, что вакцины стали жертвами своей успешности. Низкий уровень заболеваемости вакциноуправляемыми инфекциями привел к тому, что стал причиной формирования у родителей и даже у некоторых медицинских работников мнения о нецелесообразности вакцинации. Однако как только охват прививками уменьшается, болезни возвращаются.

В работе заседания кружка принял участие сотрудник Европейского регионального бюро ВОЗ

С. Э. Дешевой, который рассказал о программах иммунизации, проводимых в Европе, достижениях и их успехах, отметил, что Европейское региональное бюро ВОЗ рекомендует сосредоточиться в этом году на важности иммунизации как права каждого отдельного человека, но и как коллективной обязанности. Важным аспектом реализации программ иммунизации сегодня является формирование приверженности населения и медицинских работников иммунопрофилактике и противодействие антивакцинальной пропаганде.

Сотрудник кафедры Н. П. Галина доложила результаты научного исследования по изучению приверженности к иммунопрофилактике различных групп населения РФ. Исследование было организовано кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, активное участие в нем принимали студентки 6 курса медико-профилактического факультета А. С. Горохова и А. В. Ушанова.

Результаты анализа приверженности беременных женщин и врачей акушеров-гинекологов к вакцинации против гриппа представила доцент кафедры Т. С. Салтыкова.

В работе заседания кружка приняли участие студенты 4–6 курсов медико-профилактического факультета.

Интеллектуальный марафон по иммунопрофилактике

25 апреля 2018 г. прошел интеллектуальный марафон по иммунопрофилактике, организованный для студентов 6 курса медико-профилактического факультета. Ответственная за организацию интеллектуального марафона профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины. А. Я. Миндлина задала студентам около 50 вопросов, посвященных наиболее актуальным и сложным вопросам вакцинологии, стратегии и тактики иммунопрофилактики, безопасности и эффективности иммунопрофилактики, реализуемым в РФ программам иммунопрофилактики.

Студенты активно отвечали на вопросы. Правильность ответов оценивало жюри в составе доцентов кафедры Т. В. Соколовой и О. П. Чернявской. Наиболее активные участники получили дипломы и призы. Первое место заняла Анна Горохова, второе место – Анастасия Ушанова и третье место – Иван Абрамов. Также за активное участие были награждены: Александр Воропаев, Елена Бахмутская, Юлия Пахомова, Ольга Кулешова, Юлиана Анненкова.

Студенты и преподаватели отметили значимость подобных мероприятий для формирования профессиональных компетенций в области эпидемиологии и иммунопрофилактики.

В завершении марафона студенты устроили флешмоб с плакатами на тему «Вакцины работают»,

«Защити себя и своих близких! Сделай прививки!» (фото 2).

Европейская неделя иммунизации закончилась 29 апреля, но на этом не заканчиваются мероприятия кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, посвященные иммунопрофилактике.

В рамках Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Научно-практические аспекты эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней», 17 мая 2018 года в Москве была проведена секция, посвященная вопросам иммунопрофилактики и борьбе с антивакцинальной пропагандой.

При проведении 6-ой Всероссийской студенческой олимпиады по эпидемиологии 18 мая 2018 г. также большое внимание было уделено вопросам иммунопрофилактики.

Проблемы иммунопрофилактики являются одним из направлений научной деятельности кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, это направление планируется постоянно развивать. Привлечение студентов к научным исследованиям в этой области является залогом в будущем формирования приверженности к иммунопрофилактике как медицинских работников, так и населения.

Материал подготовлен кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета



Фото 2.
Флешмоб студентов 6 курса медико-профилактического факультета



**9 мая 2018 г. на 89 году жизни ушла доктор медицинских наук,
профессор кафедры эпидемиологии Пермского государственного медицинского
университета, заслуженный работник Высшей школы
Наталья Михайловна Коза**

Наталья Михайловна родилась в семье медиков и продолжила традицию, с отличием закончив лечебный факультет Пермского государственного медицинского института. На кафедре микробиологии родного института молодая аспирантка досрочно защитила кандидатскую диссертацию. С кафедрой же эпидемиологии Института была связана вся деятельность Натальи Михайловны, она отдала более 60 лет, пройдя путь от ассистента (1956 г.), профессора (1983 г.) до заведующей (с 1987 г. в течение 22-х лет).

История кафедры эпидемиологии, ее успехи в области образовательной и научной деятельности неразрывно связаны с именем профессора Н. М. Коза.

Во всей многогранной деятельности Натальи Михайловны центральное место всегда занимала научно-исследовательская работа. Вся творческая жизнь ученого была посвящена решению актуальных проблем профилактики инфекций. С помощью специально разработанной методики оценки социально-экономической эффективности были подсчитаны экономический эффект от внедрения активной иммунизации против коклюша, число предотвращенных заболеваний и смертельных исходов. В качестве перспективных путей совершенствования вакцинопрофилактики коклюша был испытан в эпидемиологическом опыте с участием добровольцев щадящий метод иммунизации – энтеральная вакцина, изготовленная Пермским институтом вакцин и сывороток.

Высококвалифицированный специалист-эпидемиолог, исследователь Наталья Михайловна была еще и прекрасным педагогом и организатором. Под ее руководством защищены две докторские и шесть кандидатских диссертаций, она автор более 300 научных публикаций.

На протяжении многих лет Наталья Михайловна возглавляла Пермское отделение ВНПОЭМП России, была членом проблемно-методической комиссии по эпидемиологии при Всероссийском учебном научно-методическом центре по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России.

За долголетний добросовестный труд Наталья Михайловна была награждена медалью «Ветеран труда», значком «Отличнику здравоохранения», ей было присвоено звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».

Наталья Михайловна пользовалась заслуженным уважением и авторитетом, ее отличала глубокая интеллигентность, широкий кругозор, доброта и принципиальность.

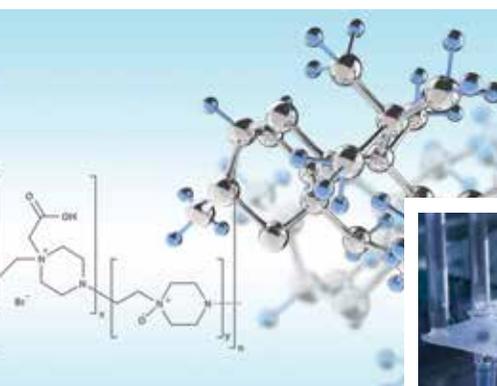
Память о замечательном ученом и человеке Наталье Михайловне Коза сохранится в сердцах коллег и друзей.



НПО Петровакс Фарм – российская биофармацевтическая компания полного цикла, разработчик и производитель инновационных иммунобиологических препаратов.

20-летний опыт работы на фармацевтическом рынке

- Портфель оригинальных лекарственных средств и вакцин
- Современная научно-исследовательская база
- Фармпроизводство, соответствующее GMP и ISO стандартам
- Экспорт препаратов в страны ЕАЭС, Евросоюза и Иран
- Международные проекты с лидерами фармацевтической отрасли



Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая
конъюгированная вакцина для детей
от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇, и адсорбированные на алюминии фосфате.

ОПИСАНИЕ:

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых Streptococcus pneumoniae серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту; - в рамках национального календаря профилактических прививок; - у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплезией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Иммунитетность и безопасность пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммунитетность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу:

- ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1
Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



PP-PNA-RUS-0089 Декабрь 2017
На правах рекламы