

2018

ИЮЛЬ–АВГУСТ

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Научно-практический журнал

17 (4)

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

**Клинико-эпидемиологические
особенности полиэтиологичных новых
вирусных инфекций**

4

**Анализ динамики заболеваемости
и факторов влияния на развитие
пневмококковых инфекций у взрослого
населения Республики Саха (Якутия)**

38

**100 лет пандемии: уроки истории.
Новый этап вакцинопрофилактики**

68

12+

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

www.epidemvac.ru

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



РотаТек® – единственная пентавалентная, 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 исследовании REST (68 038 пациентов)³

Ключевая информация по безопасности препарата РотаТек®.

Название препарата: РотаТек®. **Группировочное название:** вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также на введение вакцины РотаТек® в анамнезе; инвагинация кишечника в анамнезе; врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника; иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых острых вирусных респираторных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, прививки проводятся сразу после нормализации температуры, острая форма диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии); непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы. **С осторожностью:** при активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных); при задержке развития (отсутствие клинических данных); при иммунокомпрометированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммунодепрессивной терапии); при близком контакте с лицами с иммунодефицитом (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 намеченной 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 компрометированным иммунитетом, детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или детей, которым было сделано переливание крови или введены иммуноглобулины не более чем за 42 дня до введения вакцины, отсутствуют. Тем не менее в связи с недостаточностью клинических данных не рекомендуется назначение вакцины при бессимптомной ВИЧ-инфекции. У детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом были отмечены случаи гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса, входящими в вакцину. Вакцина должна с осторожностью назначаться детям, находящимся в тесном контакте с лицами с иммунодефицитом (в том числе, при контакте с лицами с онкологическими заболеваниями, иммунокомпрометированными или лицами, получающими иммуносупрессивную терапию). Следует соблюдать особые гигиенические правила при контакте с калом вакцинированного ребенка. Поскольку данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске возникнове-

ния инвагинации кишечника после применения вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в течение 7 дней после вакцинации, в качестве меры предосторожности врачу необходимо отслеживать любые симптомы, указывающие на возникновение этого заболевания (острая боль в животе, неукротимая рвота, наличие крови в кале, вздутие живота и/или высокая температура). Родители/опекуны должны быть проинформированы о необходимости безотлагательно обращаться 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 том случае, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации этой группы детей представляет больший риск, чем ее проведение. Вакцину РотаТек® запрещено вводить инъекционно! Вакцину РотаТек® следует вводить как можно быстрее после извлечения из холодильника. В случае если вакцину не использовать до окончания срока годности, она подлежит утилизации в контейнерах для биоотходов в соответствии с утвержденными правилами. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные реакции: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, гипертермия. Нежелательные реакции, которые наблюдались при пострегистрационном применении вакцины, частоту которых невозможно установить из имеющихся данных: анафилактическая реакция, гематома (нередко), инвагинация (редко), крапивница (редко), ангиоэдема, 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 ГРПС, доступно по адресу: <http://grfs.rosminzdrav.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, пентавалентная, живая, оральная)

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.А. (ответственный секретарь)**, д. м. н., профессор (Москва); **Наттелл П.А.**, профессор (Оксфорд, Великобритания); **Нимадава П.**, академик АН Монголии (Улаанбаатар, Монголия); **Обухова Т.М.**, д.м.н., профессор (Омск); **Петрунов Б.**, академик БАН и РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); **Савилов Е.Д.**, д. м. н., профессор (Иркутск); **Селькова Е.П.**, д. м. н., профессор (Москва); **Семененко Т.А.**, д. м. н., профессор (Москва); **Соминина А.А.**, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); **Титов Л.П.**, д. м. н., профессор, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН (Минск, Республика Беларусь); **Ткаченко А.Е.**, д. м. н., профессор (Москва); **Фельдблюм И.В.** д. м. н., профессор (Пермь); **Харит С.М.**, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); **Цвиркун О.В.**, д.м.н. (Москва); **Шагинян И.А.**, д. м. н. (Москва); **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., professor (St. Petersburg); **Ishmukhametov A.A.**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Popova A.Yu.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Krasil'nikov I.V.**, PhD of biol. sci., professor (St. Petersburg); **L'vov D.K.**, academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Malov I.V.**, PhD of med. sci., professor (Irkutsk); **Mikheeva I.V.**, PhD of med. sci., professor; **Medunin 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., professor (Moscow); **Kramer A.**, PhD of med. sci., professor (Greifswald, Germany); **Kuzin A.A.**, PhD of med. sci. (St. Petersburg); **Kuzin S.N.**, PhD of med. sci. (Moscow); **van der Linden M.**, doctorate of med. sci. (Aachen, Germany); **Malov V.A.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Mindlina A.A. (responsibility secretary)**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Nuttall P.A.**, professor (Oxford, UK); **Nimadava P.**, academic of the Mongolia Academy of Sciences (Ulaanbaatar, Mongolia); **Obukhova T.M.**, PhD of med. sci., professor (Omsk); **Petrinov B.**, academic of the Bulgarian, Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Sofia, Bulgaria); **Savilov E.D.**, PhD of med. sci., professor (Irkutsk); **Sel'kova E.P.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Seenenko T.A.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Sominina A.A.**, PhD of med. sci. (St. Petersburg); **Titov L.P.**, PhD of med. sci., professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences (Minsk, Belarus); **Tkachenko E.A.**, PhD of med. sci., professor (Moscow); **Tsvirkun O.V.**, PhD of med. sci., (Moscow); **Fel'dblum I.V.**, PhD of med. sci., professor (Perm); **Harit S.M.**, PhD of med. sci., professor (St. Petersburg); **Shaginyan I.A.**, PhD of med. sci. (Moscow); **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 сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru).

ISSN (Print) 2073-3046

ISSN (Online) 2619-0494



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

- Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологических вирусных инфекций
В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена,
Р. Ф. Чанышева с соавт.4

Оригинальные статьи

- Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: описательное исследование
О. А. Пасечник, А. А. Зимогляд,
И. В. Ярусова с соавт.13

- Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биопленок
О. А. Польша, А. Н. Дабижева, Н. Н. Ворошилова20

- Сравнительная характеристика инактивирующих агентов для создания вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом
С. С. Курашова, А. А. Ишмухаметов,
М. С. Егорова с соавт.26

- Влияние внедрения клинических рекомендаций по кардиологии в США и РФ на смертность от ишемической болезни сердца
А. А. Герасимов30

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

- Анализ динамики заболеваемости и факторов влияния на развитие пневмококковых инфекций у взрослого населения в Республике Саха (Якутия)
А. Н. Аргунова, Ж. В. Бондарева
Е. С. Прокопьев с соавт.38

- Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и вакцинопрофилактика в Курганской области (1983 – 2017 гг.)
В. В. Погодина, М. С. Щербина,
С. М. Скрынник с соавт.46

- Хронический гепатит С в Сибирском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя
Е. Д. Савилов, С. И. Малов, И. В. Малов с соавт.56

- Резолюция междисциплинарного совещания специалистов «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики»63

Конференции

- IV Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»68

- 100 лет пандемии: уроки истории.
Новый этап вакцинопрофилактики
Н. И. Брико68

- Актуальность четырехвалентных гриппозных вакцин. Мировой опыт
А. Д. М. Е. Остерхаус76

- Результаты клинических исследований первой российской 4х-валентной вакцины против гриппа
Д. А. Лиознов84

- Безопасность и эффективность субъединичной вакцины против гриппа, содержащей Полиоксидоний.
Систематический обзор и метаанализ клинических исследований
Р. Компьер91

Информация ЕРБ ВОЗ

- ВОЗ выпускает новый пересмотр Международной классификации болезней (МКБ-11)25

Информация Роспотребнадзора

- О ситуации по гриппу птиц29

Информация Компания Pfizer в России

- Вакцинация Превенар 13® в рутинной практике показала 73% эффективность в отношении снижения риска госпитализации в связи с внебольничной пневмонией у взрослых в возрасте 65 лет и старше ...45

Информация ВОЗ

- Всемирный день борьбы с гепатитом:
Диагностировать и лечить гепатит83

Короткой строкой

- Живая аттенуированная и инактивированная противогриппозная вакцина имеют сходную эффективность у детей90

Юбилей

- Брико Николай Иванович98

- Методьев Владимир Васильевич99

Информация для авторов:

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



IN SERIES

Problem-Solving Article

- Clinical and Epidemiological Features of New Polyethiologic Viral Infections
V. V. Shkarin, O. V. Kovalyshen,
R. F. Chanysheva et al. 4

Original Articles

- Prevalence of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: a Descriptive Study
O. A. Pasechnik, A. A. Zimoglyad, I. V. Yarusova et al. 13
- Effect of the Composition of Lytic Bacteriophages of *P. aeruginosa* Formation and Destruction of Bacterial Biofilms
O. A. Polygach, A. N. Dabizheva, N. N. Voroshilova 20
- Comparative Characteristics of Inactivation Agents for HFRS Vaccine Development
C. C. Kurashova, A. A. Ishmukhametov,
M. C. Egorova et al.26
- The Impact of the Introduction of Clinical Recommendations on Cardiology in the USA and Russia Federation on Mortality from Ischemic Heart Diseases
A. A. Gerasimov30

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Analysis of Morbidity Dynamics and Factors Influencing the Development of Pneumococcal Infections among the Adult Population of the Sakha Republic (Yakutia)
A. N. Argunova, Zh. V. Bondareva,
E. S. Prokopiev et al. 38
- Epidemiological Situation of Tick-Borne Encephalitis in the Kurgan Region (1983–2017)
V. V. Pogodina, M. S. Shcherbinina,
S. M. Skrynnik et al. 46
- Chronic Hepatitis C in Siberian Federal District: Analysis of a Case Rate and Evolution of Genotypes of the Originator
E. D. Savilov, S. I. Malov, I. V. Malov et al. 56

- The Interdisciplinary Meeting of Experts' Resolution «Unresolved Questions of Pertussis Epidemiology in the Russian Federation and the New Possibilities for Vaccination»63

Conferences

- 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine
N. I. Brico68
- The Relevance of Tetravalent Influenza Vaccines. World experience
A. D. M. E. Osterhaus76
- Results of Clinical Trials of the First Russian 4-valent Flu Vaccine
D. A. Lioznov84
- Safety and Efficacy of a Subunit Vaccine against Flu Containing Polyoxidonium Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials
R. Kompier91

WHO Information

- WHO Releases New International Classification of Diseases (ICD 11)25
- World Hepatitis Day 2018: Test. Treat. Hepatitis83

Rospotrebnadzor Information

- The Situation with Avian Influenza29

Information of Pfizer in Russia

- Prevenar 13® Vaccination in Routine Practice Showed 73% Effectiveness in Reducing the Risk of Hospitalization due to Community-Acquired Pneumonia in Adults 65 Years of Age and Older45

Short Line

- Effectiveness of Live Attenuated vs Inactivated Influenza Vaccines in Children During the 2012–2013 Through 2015–2016 Influenza Seasons in Alberta, Canada90

Anniversaries

- N. Briko98
- V. Mefod'ev99

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/

Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологических вирусных инфекций

В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена, Р. Ф. Чанышева, А. В. Сергеева, О. А. Рассохина
DOI 10.31631/2073-3046-2018-17-4-4-12

ФГБ ОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, г. Нижний Новгород

Резюме

В статье обобщены и систематизированы научные данные о возбудителях новых респираторных инфекций, открытых в начале XXI века – метапневмо- (HMPV), бока- (HBoV) и коронавирусах (HCoV). Описаны некоторые эпидемиологические аспекты данных инфекций, в том числе особенности их сочетанных форм. Выделены группы микроорганизмов, с которыми они выступают в качестве ассоциантов: HMPV с респираторно-синцитиальными, рино-, адено-, коронавирусами; HBoV с рино-, респираторно-синцитиальными, рота-, норовирусами; HCoV с вирусами гриппа, адено- и респираторно-синцитиальными вирусами, а также с некоторыми бактериями: HMPV с *S. pneumoniae*, *H. influenzae* тип b; HBoV с *S. enteritidis*, *C. jejune*; HCoV с *M. pneumoniae*, *K. pneumoniae*. Проанализированы клинико-эпидемиологические особенности сочетанных форм инфекций: преобладание среднетяжелого течения, риск развития осложнений, групп риска (дети раннего возраста), сезонность (осенне–зимняя). Установлена сложность верификации данных инфекций от других вирусных инфекций на основе клинической картины.

Ключевые слова: респираторные инфекции, сочетанные инфекции

Для цитирования: В. В. Шкарин, О. В. Ковалишена, Р. Ф. Чанышева и др. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологических вирусных инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-4-12

Clinical and Epidemiological Features of New Polyethiologic Viral Infections

V. V. Shkarin, O. V. Kovalyshen, R. F. Chanysheva, A. V. Sergeeva, A. A. Rassokhin DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-4-12
Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod

The review article summarizes and systematizes scientific data on the pathogens of new respiratory infections discovered in the early XXI century – Human metapneumovirus (HMPV), Human bocavirus (HBoV), Human coronavirus (HCoV). Groups of microorganisms with which they act as associates are identified: other viruses (HMPV – HRSV, Rhinovirus, Adenovirus, HCoV; HBoV – Rhinovirus, HRSV, Rotavirus, Norovirus; HCoV – Influenza virus, Adenovirus and HRSV), and also some bacteria (HMPV – *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b; HBoV – *S. enteritidis*, *C. jejune*; HCoV – *M. pneumoniae*, *K. pneumoniae*). The clinical and epidemiological features of combined forms of infections are analyzed: predominance of moderate course, with risk of complications, risk groups (young children), seasonality (autumn–winter). The complexity of verification of these infections from other viral infections based on the clinical picture is established. Key words: respiratory infections, combined infections.

For citation: V. V. Shkarin, O. V. Kovalyshen, R. F. Chanysheva and dr. Clinical and Epidemiological Features of New Polyethiologic Viral Infections. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-4-12

Спектр инфекционной патологии и ее многочисленные проявления являются постоянным предметом изучения многих специалистов. Свидетельством ограниченности наших знаний и возможностей контролировать ситуацию является систематическое выявление новых инфекций. Практически ни одна из них не была своевременно предсказана [1]. В изданной нами в 2012 г. монографии в доказательной форме представлено более 200 новых инфекций, которые появились на Земле за 60 лет (1950 – 2010 гг.) [2]. В ней проанализированы различные эпидемиологические аспекты новых инфекций, за исключением их полиэтиологичности.

К настоящему времени открыто и изучено более 200 вирусов, вызывающих респираторные

инфекции у человека. При этом появление новых возбудителей – это, во-первых, закономерный процесс, который отражает естественный ход биологической эволюции, а, во-вторых, результат активного развития методов молекулярной диагностики. Большинство вновь открытых патогенов представлены вирусами [2]. В том числе, именно за счет «новейших» вирусов, которые были открыты в начале XXI века, и был расширен этиологический спектр острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). К таким возбудителям относятся метапневмовирус, бокавирус и коронавирус человека.

Считается, что от 20 до 33% всех острых респираторных инфекций в мире могут быть обусловлены сразу несколькими этиологическими агентами у одного пациента [3]. В зависимости от

видового разнообразия ассоциантов, их биологических свойств, особенностей взаимоотношения друг с другом и с макроорганизмом возможно изменение течения инфекционного процесса (например, в сторону утяжеления клиники), либо развитие атипичной клинической картины. В связи с этим, изучение структуры заболеваемости острых респираторных заболеваний приобретает чрезвычайную актуальность.

Целью данной статьи было обобщение клинико-эпидемиологических особенностей метапневмо-, бока- и коронавирусной инфекций по данным научных публикаций для акцентирования внимания специалистов на вопросы полиэтиологичности данных заболеваний.

Метапневмовирусная инфекция. В 2006 г. в Нидерландах был выделен новый возбудитель – метапневмовирус человека (HMPV), относящийся к РНК-содержащим вирусам. По данным различных источников, он является важной причиной острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей и поражает в первую очередь детей раннего возраста. Заболевание выявляется на большей части земного шара, в том числе и в России. Среди ОРВИ доля метапневмовирусной инфекции составляет около 12–25% [4].

Впервые в нашей стране циркуляция HMPV-инфекции была выявлена в осенне–зимний период 2002–2003 гг. среди 1259 детей (в возрасте от одного месяца до 14 лет), госпитализированных в стационары Москвы. Среди возбудителей ОРВИ доля HMPV составила 12,6% [5].

В Екатеринбурге в эпидсезон 2016–2017 гг. доля этого возбудителя была значительно ниже – 7,1% [6]. Почти такой же удельный вес HMPV среди возбудителей ОРВИ отмечен в Пензенской и Нижегородской областях [7, 8]. Самый низкий показатель (1%) отмечен среди жителей г. Новосибирска и Новосибирской области [9].

Инфекция протекает в основном в средней степени тяжести и сопровождается кашлем, насморком, лихорадкой, головными болями. Тяжелые формы заболевания встречаются в основном у детей первых лет жизни и пожилых лиц с иммунодефицитами [4]. Первый опыт изучения метапневмовирусной инфекции в нашей стране показал, что по тяжести течения подавляющее большинство случаев (92,2%) было отнесено к ОРВИ средней степени тяжести. При этом выявлен ряд осложнений: обструктивный бронхит в 13,7% случаев, пневмония – 2%, острый бронхит – 13,7% и отит – 3,9% [5]. На основании клинической картины верифицировать HMPV-инфекцию и дифференцировать её от других ОРВИ очень трудно.

Установлено, что метапневмовирус является частой причиной (второе место после респираторно-синцитиального вируса) острого бронхолита у детей первого года жизни и вирусиндуцированной одышки у детей раннего возраста, а также служит пусковым механизмом,

инициирующим обострение бронхиальной астмы у взрослых. Также метапневмовирусная инфекция может вызывать острый средний отит, обструктивный ларингит, пневмонию, фебрильные судороги [10 – 13].

Поскольку входными воротами для возбудителей вирусных инфекций является респираторный тракт, первичную иммунную реакцию обеспечивают макрофаги и секреторный иммуноглобулин А (IgA). В ряде исследований было установлено, что сочетанная инфекция (суперинфицирование) развивается чаще именно у детей с низким содержанием сывороточного и секреторного IgA [3]. Вместе с этим можно согласиться с мнением других авторов, что пока сведения носят фрагментарный характер и до настоящего времени нет четкого понимания патогенеза практически при всех сочетанных инфекциях [14].

Изучение иммунного ответа при HMPV-инфекции показывает, что к пятому году жизни почти все дети имеют антитела к этому вирусу. Имеются также данные о реинфекции у детей раннего возраста. Подобные наблюдения, а также случаи метапневмовирусной инфекции у взрослых, дают возможность предположить, что, несмотря на широкое распространение среди детей, реинфекции могут иметь место в последующие годы жизни вследствие снижения специфического иммунитета и/или заражения новыми вариантами вируса.

Хотя метапневмовирус идентифицирован относительно недавно, в настоящее время интенсивно развиваются исследования по созданию живых аттенуированных вакцин [15].

Каков же удельный вес сочетанных форм с участием метапневмовируса? В целом по оценкам различных авторов он колеблется в широких пределах, от единичных случаев до 25% по оценкам отечественных ученых, и до 45–70% – зарубежных [16, 17]. Скорее всего, это зависит в основном от числа обследованных и качества лабораторной диагностики.

В одной из диссертационных работ показано, что метапневмовирусная инфекция в нашей стране диагностируется у каждого четвертого ребенка как сочетанное заболевание, вызванное несколькими респираторными вирусами [16]. В другом исследовании показано, что среди больных детей в возрасте от одного месяца до 14 лет, госпитализированных в стационары Москвы по поводу острых респираторных заболеваний, сочетанная форма метапневмовируса наблюдалась у 19,3% пациентов с другими возбудителями ОРВИ: респираторно-синцитиальным вирусом (РС-вирусом), риновирусом, аденовирусом и коронавирусом [5].

По данным ряда исследователей, среди обследованных 2 655 пациентов с острыми респираторными инфекциями метапневмовирусная инфекция выявлена у 6% [7]. При этом сочетанные формы ОРВИ были представлены различными

ассоциантами в основном двух вирусных геномов (метапневмовирус и парагрипп, бокавирус и парагрипп). В одном случае в материале идентифицировано 3 различных вируса, вызывающих ОРВИ. В структуре сочетанности возбудителей выявлено: HMPV + риновирус, HMPV + аденовирус, HMPV + бокавирус, HMPV + вирус парагриппа, HMPV + риновирус + бокавирус (рис. 1). Практически те же результаты приводятся в другой работе кроме одного дополнения, что метапневмовирусная инфекция имеет место и в сочетании с вирусом гриппа [18].

Несмотря на сравнительно небольшое количество публикаций по сочетанности HMPV с другими возбудителями, на сегодня можно отметить весьма большой список патогенов, с которыми он выступает в качестве ассоцианта, в основном – с вирусами, а также в ряде случаев и с бактериями (*H. influenza* тип *b* (*Hib*), *S. pneumoniae*). В большинстве своем HMPV регистрируется с одним, в единичных случаях с двумя возбудителями, и пока мы имеем одну работу, в которой представлено одновременно с HMPV пять ассоциантов (см. рис. 1).

По степени частоты участия метапневмовируса в сочетании с другими вирусами приводятся разноречивые сведения. Так, в исследованиях отечественных ученых с учетом ранжирования первое место занимает риновирус, второе – бокавирус и третье – РС-вирус [9]. Риновирус также необходимо рассматривать как значимый респираторный патоген, часто встречающийся в сочетании с респираторно-синцитиальным и прочими вирусами – возбудителями ОРВИ [19]. Кроме того, риновирус вместе с бокавирусом является важным

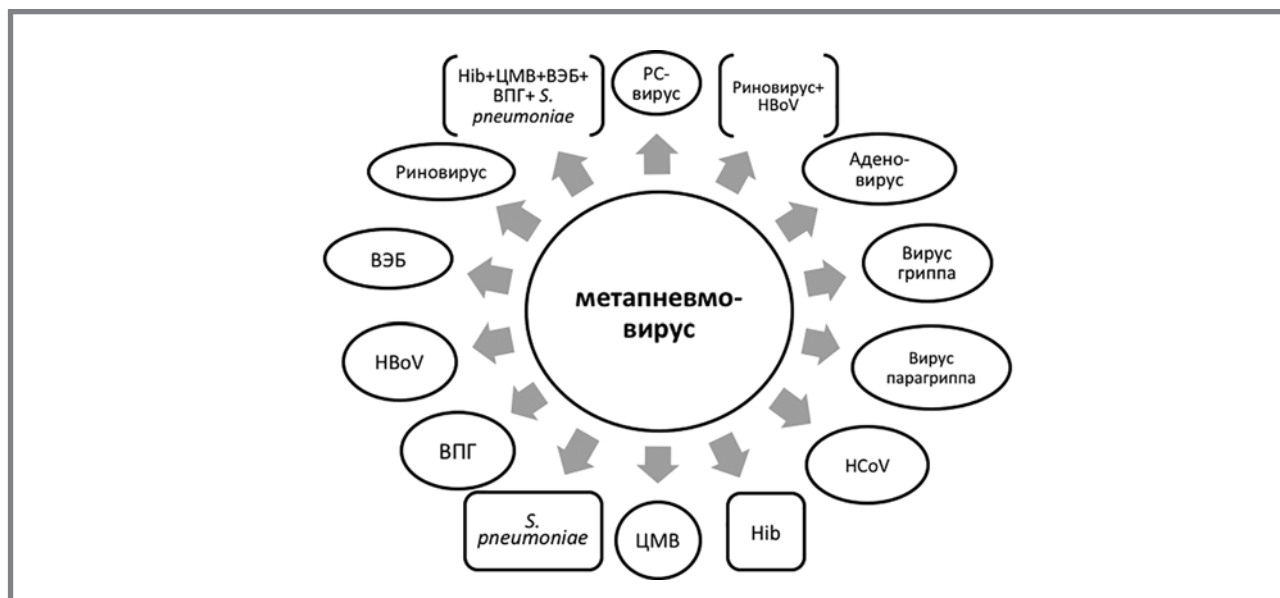
ассоциантом сочетанных инфекций респираторного тракта человека [20, 21].

По данным зарубежных авторов, доля сочетанной инфекции, вызванной HMPV и РС-вирусом, составляет 45–75% и сопровождается более тяжелым течением бронхолитита [17, 22].

С эпидемиологической точки зрения важно понимать роль метапневмовируса в возникновении заболевания в различных возрастных группах населения. Так установлено, что наибольшее видовое разнообразие ОРВИ приходится на возрастную группу детей до 7 лет, с максимумом в группе от 2 до 4 лет (дети, посещающие детские дошкольные учреждения) [9]. По мнению авторов, это можно объяснить тем, что в этом возрасте у ребенка происходит активное формирование иммунной системы. Общая ее незрелость, склонность к гипореспонсивному иммунному ответу, отсутствие иммунной памяти, преобладание Th2-пути иммунного ответа, не сформированность местной системы иммунного ответа для дыхательных путей (лимфоэпителиальной глоточной системы) – ключевые факторы для большей восприимчивости детей к острым респираторным инфекциям.

Начало нынешнего века свидетельствует о частом формировании сочетанных инфекций у детей, что в свою очередь, ведет к модификации симптоматики, возрастанию тяжести заболеваний, формированию затяжного течения, повышению летальности (до 30%). В качестве иллюстрации можно привести выписку из истории болезни ребенка М., 2 лет, поступившего в детское инфекционное отделение [23]: «Заболел остро, когда повысилась температура тела до 39,8 °С. На второй день болезни присоединилась рвота, однократно жидкий стул.

Рисунок 1.
Сочетанность метапневмовируса с другими патогенами
Combination of Metapneumovirus with other pathogens



Анамнез жизни: родился от 2-ой беременности, протекавшей с гестозом в первом триместре, вторых срочных родов, перенес ветряную оспу, острые респираторные инфекции с частотой 5–6 раз в год. Результаты обследования подтвердили мнение об инвазивной форме пневмококковой инфекции с развитием гнойного менингоэнцефалита. Наряду с этим, ряд данных свидетельствовал о возможности сочетанной инфекции. Так, ранний возраст ребенка, маркеры иммунодефицитного состояния, манифестация заболевания с диарейным синдромом позволяли предположить Hib-инфекцию; яркие катаральные симптомы, клиника острого бронхита – острую респираторную инфекцию; наличие лимфопролиферативного синдрома – активную форму герпес-вирусной инфекции. В связи с этим диагностический поиск был расширен. При бактериологическом исследовании ликвора выделены *S. pneumoniae* (10^8 КОЕ/мл), *H. influenzae* тип b (10^7 КОЕ/мл). Методом ИФА в крови обнаружено высокое содержание антител к цитомегаловирусу (ЦМВ), к вирусу простого герпеса (ВПГ) I и II типов, ядерному антигену вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ) с последующим нарастанием в динамике, методом ПЦР мазка из ротоглотки – РНК HMPV.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных был поставлен окончательный диагноз. Основной: острый гнойный менингоэнцефалит смешанной этиологии (*S. pneumoniae*, Hib), тяжелая форма, затяжное негладкое течение. Фон: хроническая герпесвирусная инфекция смешанной этиологии (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ) в стадии активации. Сопутствующий:

1. Метапневмовирусная инфекция: ринофарингит, бронхит.
2. Резидуально-органическое поражение ЦНС (внутренняя гидроцефалия, аномалия Денди-Уокера).

После интенсивного лечения антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами, церебро- и ангиопротекторами, мочегонными препаратами, глюкокортикоидами, иммунокорректирующими, антиоксидантами, препаратами метаболической реабилитации, пробиотиками и др. в течение 43 дней ребенок выписан из стационара по выздоровлению».

Данный тяжелый клинический случай сочетанной инфекции подчеркивает исключительную сложность его диагностики и выработки тактики весьма непростой комплексной и длительной терапии (43 дня). Такое возможно только в условиях клиники большого областного центра, имеющей высококвалифицированных врачей и соответствующую лабораторную базу, чего, к сожалению, нет в центральных районных больницах в большинстве регионов страны.

Таким образом, представленный клинический случай является классическим примером полиэтиологичной бактериально-вирусной инфекции

(с шестью возбудителями) с не вполне ясной ролью в этом процессе метапневмовирусной инфекции, которой в данном случае отведена «сопутствующая» роль.

Бокавирусная инфекция. В 2005 г/ в Швеции был выявлен новый патоген – бокавирус человека (HBoV) семейства *Parvoviridae*. В настоящее время известно 4 генотипа – HBoV1, HBoV2, HBoV3, HBoV4. Возбудитель (HBoV1) циркулирует практически во всех странах мира и с ним связаны около 19% всех респираторных вирусных инфекций [24–26].

Бокавирус обнаруживается во всех возрастных группах, с наибольшей частотой у детей от 6 мес. до 2–3 лет [20, 26, 27]. Наиболее часто встречается воздушно-капельный путь передачи, также возможен и фекально-оральный механизм [28]. Рост заболеваемости бокавирусной инфекцией чаще всего отмечается в осенне-зимний период, есть также сообщения о равномерном круглогодичном выявлении данного вируса [29].

HBoV способен бессимптомно персистировать в организме неопределенно долгое время и вызывать системную инфекцию [30–33]. В ряде работ обсуждается роль HBoV в развитии болезни Кавасаки, описанной в 1967г. японским педиатром Кавасаки [27, 34, 35].

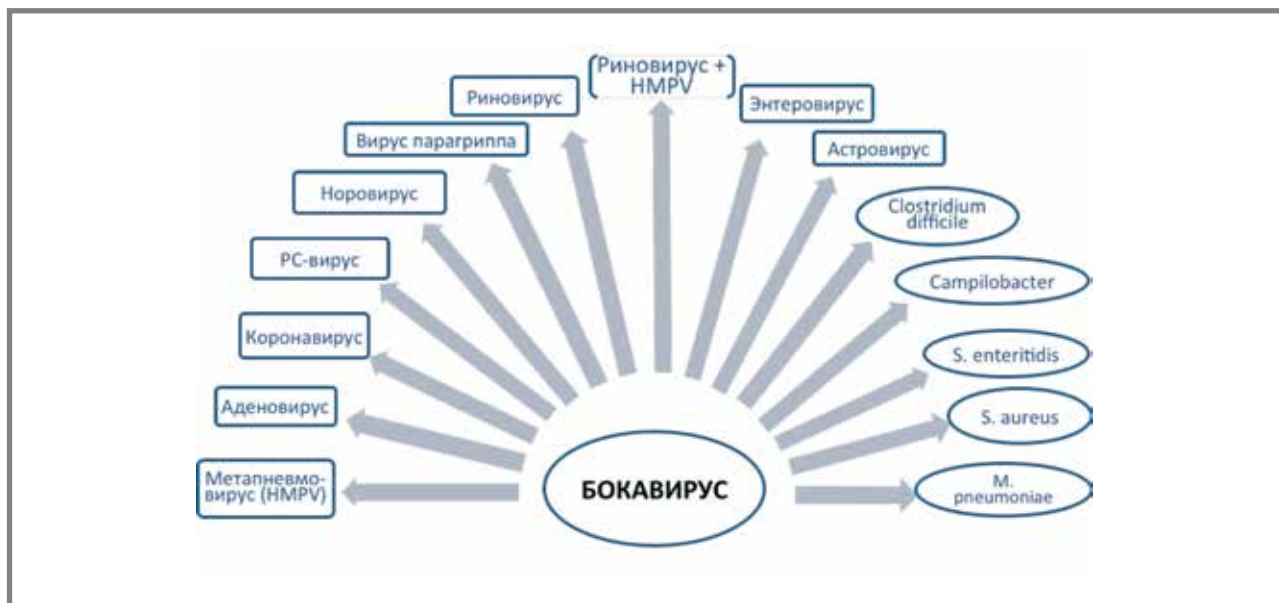
Пока далеко не ясны патогенетические механизмы развития инфекционного процесса, особенно в условиях сочетанности с другими возбудителями. Отсутствие вариативности в поверхностном белке HBoV позволяет предполагать, что у переболевших бокавирусной инфекцией развивается иммунитет за счет нейтрализующих антител [36]. Данное предположение согласуется с фактом, что HBoV-инфекция развивается преимущественно у детей раннего возраста.

Результаты исследований, проведенных в разных регионах мира, показали, что HBoV одновременно с респираторными заболеваниями может вызывать и острые гастроэнтериты и связано это с локализацией HBoV2 – HBoV4 в желудочно-кишечном тракте [26, 37–39]. При этом HBoV2 является единственным кишечным бокавирусом, который был изолирован из отделяемого носоглотки, а значит, может быть связан с респираторными заболеваниями [40, 41]. Высокая частота обнаружения бокавируса в фекалиях у детей с острым гастроэнтеритом, сочетание симптомов острого респираторного заболевания и острого гастроэнтерита и отсутствие других интестинальных патогенов подтверждает предположение о том, что новый вирус является как респираторным, так и кишечным патогеном.

В каких же сочетаниях с другими возбудителями встречается бокавирус? По данным литературы, значительное число случаев бокавирусной инфекции отмечается в сочетании с другими возбудителями ОРВИ – с частотой от 5 до 83% (рис. 2). Наиболее часто он обнаруживался вместе

Рисунок 2.

Сочетанность бокавирусной инфекции с другими заболеваниями
Combination of Bocavirus infection with other diseases



с РС-вирусом (1,3–53%), риновирусом (3–42%), аденовирусом [18, 20, 42].

В исследованиях, проведенных в г. Новосибирске и Новосибирской области из 164 больных с симптоматикой ОРВИ выявлены 11 различных возбудителей [9]. Среди них преобладали коронавирусы 1сегрогруппы (NL63 и 229E) – в 9% случаев, а также риновирусы – 8%. Реже встречались вирусы парагриппа типа 1 (4%), типа 3 (3%), РС-вирус (4%), аденовирус (2%), бокавирус (2%) и единичные случаи парагриппа типа 2 и 4, а также метапневмовирус, коронавирусы 2 сегрогруппы (НКУ1 и ОС43). При этом в 7% случаях была зафиксирована сочетанная инфекция. Абсолютное большинство сочетанных случаев было вызвано комбинацией из двух ассоциантов. В структуре сочетанных инфекций наиболее часто встречалась бокавирусная инфекция, вирусные инфекции, вызванные риновирусами и/или РС-вирусом, реже – аденовирус и коронавирусы 1 сегрогруппы.

Похожие результаты представлены и в других работах. Так, при обследовании в течение трехлетнего периода 704 пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар, выявлены сочетанные формы НВов-инфекции с парагриппом, рино-, корона-, РС-, метапневмовирусами, а также одновременно с сочетанной риновирусной+HMPV-инфекцией [7]. При этом следует отметить, что наиболее частое сочетание у бокавируса было с риновирусной инфекцией.

По другим данным бокавирус с меньшей частотой выявляется с метапневмовирусом, парагриппом А и В, коронавирусом [16, 43].

По данным зарубежных исследователей из общего числа НВов-положительных результатов анализов, взятых из носоглотки у детей с острыми респираторными инфекциями, в 62,5% случаев

обнаружили сочетанную инфекцию с рино- и РС-вирусами, вирусами гриппа А и В, коронавирусом [20].

Одновременно с НВов-положительными результатами фекалий у детей с острым гастроэнтеритом также установлена сочетанная бокавирусная инфекция, но уже с другими ассоциантами – возбудителями кишечных инфекций. В одной из работ представлены случаи респираторной и кишечной симптоматики с преобладанием респираторных признаков (29%) и случаи выявления НВов при гастроэнтеритах в сочетании с респираторными симптомами (до 2,1%) [44]. У данной группы больных вирус обнаруживался в фекалиях в 2–9,1% случаев. Сочетанная инфекция с другими возбудителями (*Rotavirus*, *S. Enteritidis*, *Campylobacter jejune*, *S. aureus*, *Clostridium difficile*, *Norovirus*) колебалась от 4 до 58,3%.

В другом проспективном исследовании у 1435 детей (средний возраст 2,7 года) с острым гастроэнтеритом в 2,1% случаев обнаружен НВов, причем в большинстве своем в сочетании с ротавирусом, сальмонеллой, кампилобактером и золотистым стафилококком [27].

В другом исследовании, проведенном в Бразилии в 2003–2005 гг., получены аналогичные данные по выявлению НВов у детей с острыми кишечными инфекциями (средний возраст 3,5 лет), [45]. Позитивными на бокавирус оказались только 2% обследованных детей. Всего же различные патогены, включая НВов, были выявлены в 30,5% случаев, из них ротавирусы составили 11,9%, аденовирусы – 4,8%, норовирусы – 3,4%, астровирусы – 0,3%, энтеробактерии – 8,1%.

Весьма убедительные данные по сочетанности бокавирусной инфекции с другими заболеваниями приведены в публикации отечественных

авторов [30]. Под наблюдением находилось 628 детей в основном в возрасте до 3 лет, госпитализированных в специализированное отделение инфекционной клинической больницы с диагнозом: ОРВИ, осложненная бронхообструктивным синдромом и/или стенозирующим ларингитом и ларинготрахеитом. Методом ПЦР у 20% детей был обнаружен HBoV, из которых в 56% случаев выявлена сочетанная инфекция. В основном бокавирусная инфекция была представлена в сочетании с риновирусом (37% случаев), а также с вирусом парагриппа (16%), метапневмовирусом (9%), коронавирусом (15%), РС-вирусом (9%) и единичные случаи с другими патогенами: аденовирусом, энтеровирусом, микоплазмой. По данным этих авторов течение HBoV-инфекции характеризовалось, как правило, умеренно выраженным поражением верхних отделов респираторного тракта (ларингит, ларинготрахеит, стеноз гортани) и вовлечением нижних дыхательных путей с развитием бронхита, бронхиолита и пневмонии, осложнивших течение болезни в 10% случаев. У 70% детей сочетание расценивалось как среднетяжелое.

Практически аналогичные данные приводятся и в других исследованиях [46]. Так при совместном выявлении бока- и аденовирусов заболевание чаще сопровождалось лакунарной ангиной (31,3%), а при наличии риновирусов выявлялась дыхательная недостаточность 1 степени (17,2%). При сочетании бока- и РС-вирусов заболевание протекало в форме обструктивного бронхита (29,5%) с экспираторной одышкой.

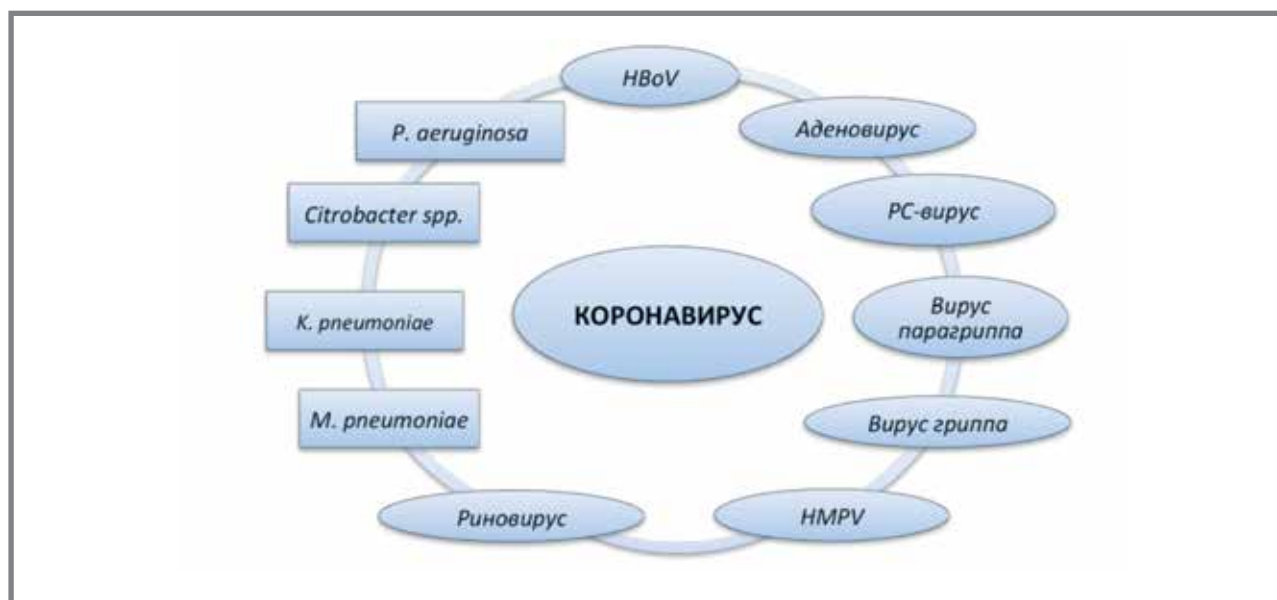
Коронавирусная инфекция. Коронавирус, вызывающий атипичную пневмонию или тяжелый острый респираторный синдром (SARS) был выявлен 2002 году. В 2012 г. в Саудовской Аравии

обнаружен уже новый коронавирус MERS-CoV, который вызывает более тяжелое заболевание с высокой летальностью (36%) [47]. Происхождение этого вируса до конца неизвестно, однако имеется предположение, что он возник среди летучих мышей и верблюдов. Большинство случаев заболеваний MERS-CoV объясняется передачей инфекции между людьми. Однако источником и резервуаром-хозяином этой инфекции являются верблюды, хотя точная их роль в передаче вируса и конкретные пути и факторы передачи пока обсуждаются. Типичные симптомы включают высокую температуру, кашель и одышку. Пневмония является обычным явлением. Отмечаются также гастроэнтерологические симптомы, включая диарею.

Учитывая пока «младенческий» возраст этой инфекции, мы пока имеем единичной работы, касающиеся сочетанности данного возбудителя с другими патогенами. Тем не менее, даже немногочисленные публикации свидетельствуют о частой сочетанности данного возбудителя с довольно большим числом других патогенов (рис. 3). В работах ряда авторов сочетанность коронавируса с бокавирусом выявлена в 15% случаев среди больных ОРВИ [30]. В другой публикации приведены случаи сочетанности коронавирусов с аденовирусом, а также с бокавирусом [7]. В настоящее время не существует ни конкретного лечения, ни вакцины от данного заболевания.

К настоящему моменту сочетания коронавируса (HCoV) в основном отмечаются с одним возбудителем. Однако с большой долей уверенности можно утверждать о сочетанности с двумя, тремя и более патогенами. Теоретически это вполне возможно с учетом данных, например, по метапневмо- и бокавирусу.

Рисунок 3.
Сочетание коронавирусной инфекции с другими возбудителями
Combination of Coronavirus infection with other pathogens



В одной из работ показано, что коронавирусы *HKU1* и *NL63* обнаруживается в 10% образцов, собранных от пациентов с симптомами острой респираторной инфекции, а также довольно часто встречаются в составе сочетанных инфекций [48]. Аналогичные результаты приводятся и в других работах [49]. Исследования отечественных ученых, также подтверждают, что на долю коронавирусной инфекции приходится 10% случаев острых респираторных инфекций, из которых абсолютное большинство составляют коронавирусы 1 серогруппы (*NL63* и *229E*), являющиеся к тому же важным компонентом сочетанных инфекций [9].

Следует отметить, что наиболее часто коронавирусная инфекция регистрируется у детей младшего возраста (до 2 лет) и наблюдается преимущественно в виде сочетанных форм [50]. По данным этих авторов соотношение моно- и микст-инфекции составляло 1:4, из последних преобладали ассоциации с вирусом гриппа или аденовирусной инфекции, а при бронхите – с гриппом и респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. Частота бронхитов была наиболее высокой в случае одновременного участия коронавируса с РС-, парагриппозными вирусами и с микоплазменной пневмонией, а более редкой – при корона-гриппозных ассоциациях. Частота поражения легких также была максимальной при острых респираторных заболеваниях, обусловленных сочетанием коронавируса с парагриппом и микоплазменной пневмонией. Заболевания, в основном, протекали в среднетяжелой форме и начинались как с катаральных симптомов в носоглотке, так и с диспепсических проявлений на фоне нормальной или субфебрильной температуры с последующим ее повышением на 3–4 день. Клинические проявления микст-инфекции имели черты обеих сочетающихся инфекций.

В последние годы появились сообщения о внутрибольничных инфекциях, обусловленных коронавирусами. Во время пребывания в стационаре у большинства детей (89,6%) имело место инфицирование тем или иным респираторным возбудителем с преобладанием коронавирусной инфекции (22,0%) [51]. В этиологии острых респираторных заболеваний при поступлении в стационар удельный вес коронавирусной инфекции составлял в среднем 12% (с учетом моно- и микст-инфекции),

при доминировании гриппа и реже острых респираторных заболеваний аденовирусной и респираторно-синцитиальной вирусной этиологии, еще реже – микоплазменная инфекция и парагрипп. Коронавирусная внутрибольничная инфекция отмечалась чаще в октябре-ноябре и феврале-марте. Кишечный синдром наблюдался довольно часто: у детей первого года жизни – в 75% случаев, а в более старшем возрасте – в 50% случаев. Показано, что тяжесть и выраженность клинической симптоматики внутрибольничных инфекций, в том числе и коронавирусной этиологии, зависели от уровня соответствующих специфических антител в крови и секретах верхних дыхательных путей. Анализ причин летальных исходов от острых респираторных заболеваний у 154 детей показал, что в их развитии основополагающую роль играет суперинфицирование с доминированием госпитальных патогенов, наиболее частым из которых является сочетание аденовируса с грамотрицательной бактериальной флорой (*K. pneumoniae*, *Citrobacter spp.* или *P. aeruginosa*).

Заключение

Проведенный анализ научных публикаций свидетельствует о многочисленных проблемах, связанных с сочетанностью инфекций, вызванных HMPV, HBoV и HCoV. Установленная частота распространения сочетанных форм, тяжесть и длительность течения, развитие осложнений определяют необходимость оптимизации лечебно-диагностического процесса. Особенно это касается проведения дальнейших исследований по уточнению причинной роли всех трех представителей «новых» инфекций (HMPV, HBoV, HCoV) при их сочетанности с другими возбудителями вирусного и бактериального происхождения, поскольку крупных исследований в этом направлении на территории Российской Федерации до сих пор не проводилось. Кроме того, как и проблема сочетанной патологии в целом, научной проработки требуют вопросы: учета и регистрации сочетанных случаев «новых» респираторных инфекций, оптимизации всех компонентов эпидемиологического надзора, а также разработка комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий с учетом особенностей сочетанности возбудителей в каждом конкретном случае.

Литература

1. Малеев В. В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе. Инфекционные болезни. 2015; 13 (2): 5–9.
2. Шакин В. В., Ковалишена О. В. Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы. Нижний Новгород: Издательство НГМА; 2012.
3. Калюжин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. Москва: МИА; 2014.
4. Mullins J. A., Erdman D. D., Weinberg G. A., Edwards K., Hall C. B., Walker F. J. et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 700–705.
5. Кондратьева Т. Ю., Яцышина С. Б., Демченко Е. А., Горелов А. В., Шипулин Г. А., Малеев В. В. и др. Первый опыт изучения метапневмовирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; 1: 21–23.
6. Алимов А. В., Поляков В. С., Слободенюк А. В., Маркарян А. Ю., Прокопьева Э. Р., Вялых И. В. Особенности этиологической структуры респираторных заболеваний в эпидсезон 2006–2017 гг. Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва; 2017: 260.
7. Малова И. А., Баранова И. П. Метапневмовирусная и бокавирусная инфекция у госпитализированных больных в эпидсезоны 2011–2014 гг. *Медицинские науки. Клиническая медицина*. 2015; 2 (34): 81–92.

8. Сергеева А. В., Послова Л. Ю. Распространенность острых респираторных вирусных инфекций в многопрофильном детском стационаре. Сборник трудов VIII Всероссийской НПК с международным участием «Молекулярная диагностика». Москва; 2014; 1: 342.
9. Сергеева Е. И., Иванова Е. В., Швалов А. Н., Терновой В. А., Михеев В. Н., Агафонов А. П. и др. Структура заболеваемости респираторными вирусными инфекциями в г. Новосибирске и Новосибирской области в эпидемический сезон 2011–2012 гг. Вестник РАМН. 2013; 6: 21–25.
10. Williams J.V., Crowe Jr J.E., Enriquez R., Minton P., Stokes Peebles Jr R., Hamilton R.G. et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J. Infect. Dis.* 2005; 192: 1149–1153.
11. Williams J.V. Human metapneumovirus: an important cause of respiratory disease in children and adults. *Curr. Infect. Dis.* 2005; 7: 204–210.
12. Xerapadaki P., Psarras S., Bossios A., Tsoia M., Gourgiotis D., Liapi-Adamidou G. et al. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *Clin. Virol.* 2004; 30: 267–270.
13. Блан Ю. Б., Старикович М. В. Иммунологические аспекты метапневмовирусной инфекции. *Педиатр.* 2010; 1(7): 111–114.
14. Каннер Е. В., Горелов А. В. Сочетанные острые респираторные инфекции у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2017; 3: 72–77.
15. Мажуль Л. А., Шилдген О., Исаева Е. И., Вязов С. О. Метапневмовирус человека как частая причина болезней дыхательных путей. *Вопросы вирусологии.* 2007; 3: 4–8.
16. Евсеева Е. Л. Клинико-эпидемиологические особенности метапневмовирусной инфекции у детей: Автореф. автореф. дис. ... (канд.) мед. наук. Москва; 2009.
17. Lazar I., Weibel C., Dziura J., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10 (7): 1318–1320.
18. Харламова Ф. С., Кладова О. В., Учайкин В. Ф., Чешик С. Г., Вартанян Р. В., Яблонская К. П. Метапневмовирусная и бокавирусная инфекции в структуре ОРВИ у детей. *Детские инфекции.* 2015; 2: 5–11.
19. Paranhos-Baccala G., Komurian-Pradel F., Richard N., Vernet G., Lina B., Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J. Clin. Virol.* 2008; 43 (4): 407–410.
20. Allander T., Jartti T., Gupta S., Niesters H.G.M., Lehtinen P., Österback R. et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 904–910.
21. Naghipour M., Cuevas L., Bakhshinejad T., Dove W., Hart C. Human bocavirus in Iranian children with acute respiratory infections. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (5): 539–543.
22. Maggi F., Pifferi M., Vatteroni M., Fornai C., Tempestini E., Anzilotti S. et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 2987–2991.
23. Симовьян Э. Н., Денисенко В. Б., Бовтало Л. Ф., Трофименко Е. С., Кравцова А. В. Гнойный менингоэнцефалит смешанной этиологии у ребенка двух лет: трудности диагностики и лечения. *Детские инфекции.* 2015; 4: 57–59.
24. von Linstow M.L., Hugh M., Hugh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: Results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct; 27 (10): 897–902.
25. Jartti T., Hedman K., Jartti L., Ruuskanen O., Allander T., Soderlund-Venermo M. Human bocavirus — the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012 Jan; 22 (1): 46–64.
26. Vicente D., Cilla G., Montes M., Pérez-Yarza E.G., Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(4): 636–637.
27. Lau S.K., Yip C.C., Que T.L., Lee R.A., Au-Yeung R.K., Zhou B. et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *Infect. Dis.* 2007; 196 (7): 986–993.
28. Каннер Е. В., Крутихина С. Б., Горелов А. В. Бокавирусная инфекция у детей на современном этапе. Обзор литературы. *Медицинский совет.* 2017; 5: 34–37.
29. Кондратьева Т. Ю. Бокавирус человека – недавно открытый вирус, ассоциирующийся с острыми респираторными заболеваниями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2008; 3: 31–40.
30. Вартанян Р. В., Швецова Ю. В., Бунин С. В., Яцишина С. Б., Малышев Н. А. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста. *Детские инфекции.* 2010; 3: 10–14.
31. Мажуль Л. А., Исаева Е. И., Злобин В. И., Вязов С. О. Бокавирус человека. *Вопросы вирусологии.* 2009; 3: 6–7.
32. Kantola K., Hedman L., Arthur J., Alibeto A., Delwart E., Jartti T. et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1–4. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (9): 1403–1412.
33. Краснова Е. И., Тюменцев А. И., Тикунова Н. В., Хохлова Н. И., Проворова В. В. Бокавирусная инфекция у детей с острым гастроэнтеритом. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45 (1): 40–47.
34. Catalano-Pons C., Giraud C., Rozenberg F., Meritet J.-F., Lebon P., Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13 (12): 1220–1222.
35. Kleines M., Scheithauer S., Rackowitz A., Ritter K., Häusler M. High prevalence of human bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease by use of a standard PCR protocol and a novel real-time PCR protocol. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45 (3): 1032–1034.
36. Keselbir D., Vazquez M., Weibel C., Shapiro E.D., Ferguson D., Landry M.L. et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J. Infect. Dis.* 2006; 194 (9): 1276–1282.
37. Chow B. D., Ou Z., Esper F. P. Newly recognized bocaviruses (HBoV, HBoV2) in children and adults with gastrointestinal illness in the United States. *J. Clin. Virol.* 2010 Feb; 47 (2): 143–147.
38. Han T. H., Kim C. H., Park S. H., Kim E. J., Chung J. Y., Hwang E. S. Detection of human bocavirus-2 in children with acute gastroenteritis in South Korea. *Arch. Virol.* 2009; 154 (12): 1923–1927.
39. Lee J. I., Chung J. Y., Han T. H., Song M. O., Hwang E. S. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (7): 994–997.
40. Santos N., Peret T.C., Humphrey C.D., Albuquerque M.C., Silva R.C., Benati F.J., et al. Human bocavirus species 2 and 3 in Brazil. *J Clin Virol.* 2010 Jun; 48 (2): 127–130.
41. Song J.R., Jin Y., Xie Z.P., Gao H.C., Xiao N.G., Chen W.X. et al. Novel human bocavirus in children with acute respiratory tract infection. *Emerg Infect Dis.* 2010 Feb; 16 (2): 324–327.
42. Foulongne V., Rodiere M., Segondy M. Human bocavirus in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12: 862–863.
43. Фадеева Т. В., Верещагина С. А., Габриэль Э. А., Коган А. С. Актуальные проблемы госпитальной инфекции: реинфицирование, суперинфицирование и резистентность возбудителей к антимикробным препаратам. *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН.* 2006; 5: 298–301.
44. Булгакова В. А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии. *Справочник педиатра.* 2011; 8: 28–37.
45. Albuquerque M. C., Rocha L. N., Benati F. J., Soares C. C., Maranhão A. G., Ramirez M. L. et al. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis. *Brazil. Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (11): 1756–1758.
46. Швец Е. Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009.
47. Memish Z. A., Alhakeem R., Stephens G.M. Saudi Arabia and the emergence of a novel coronavirus. *East. Mediterr. Health J.* 2013; 19 (1): 7–11.
48. Pyrc K., Berkhout B., Van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.* 2007; 81(7): 3051–3057.
49. Lu R., Yu X., Wang W., Duan X., Zhang L., Zhou W. et al. Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e38638.
50. Мурадян А. Я., Осидак Л. В., Румель Н. Б., Коренько И. Е. Значимость коронавирусной инфекции в острой респираторной патологии у детей. *Детские инфекции.* 2003; 3: 22–25.
51. Осидак Л. В., Дриневский В. П., Данини Г. В., Мурадян А. Я., Румель Н. Б. Внутрибольничные респираторные инфекции у детей и роль коронавирусов в их возникновении. *Детские инфекции.* 2003; 2: 16–21.

References

1. Maleev V.V. Problems of infectious pathology at the present stage. *Infektsionnyye bolezni.* [Infectious diseases]. 2015; 13 (2): 5–9 (in Russian).
2. Shkarin V. V., Kovalishena O. V. New infections: systematization, problems, prospects. *Nizhny Novgorod: NGMA;* 2012 (in Russian).
3. Kalyuzhin O. V. Acute respiratory viral infections: current challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. *Moscow: MIA;* 2014 (in Russian).
4. Mullins J. A., Erdman D. D., Weinberg G. A., Edwards K., Hall C. B., Walker F. J. et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 700–705.
5. Kondratyeva T. Yu., Yatsyshina S. B., Demchenko E. A., Gorelov A. V., Shipulin G. A., Maleyev V. V. et al. First experience of studying metapneumovirus infection. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* [Epidemiology and infectious diseases]. 2007; 1: 21–23 (in Russian).
6. Alimov A. V., Polyakov V. S., Slobodenyuk A. V., Markaryan A. Yu., Prokopyeva E. R., Vyalykh I. V. Features of etiological structure of respiratory diseases in epidemic seasons of 2006–2017. *Materialy XI syezda Vserossiyskogo nauchno-prakticheskogo obshchestva epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov.* [Proceedings of the XI Congress of the All-Russian society epidemiologists, microbiologists and parasitologists]. Moscow; 2017: 260 (in Russian).
7. Malova I. A., Baranova I. P. Metapneumovirus and bocavirus infection in hospitalized patients in epidemic seasons 2011–2014. *Meditssinskiye nauki. Klinicheskaya meditsina.* [Medical science. Clinical medicine]. 2015; 2 (34): 81–92 (in Russian).
8. Sergeeva A. V., Poslova L. Yu. The prevalence of acute respiratory viral infections in a multidisciplinary children's hospital. *Sbornik трудов VIII Vserossiyskoy NPK s mezhdunarodnym uchastiyem «Molekulyarnaya diagnostika».* [Proceedings of the VIII All-Russian NPK with international participation «Molecular diagnostics»]. Moscow; 2014; 1: 342 (in Russian).
9. Sergeeva E. I., Ivanova E. V., Shvalov A. N., Ternovoy V. A., Mikheev V. N., Agafonov A. P. et al. Structure of incidence of respiratory viral infections in Novosibirsk and Novosibirsk region in the epidemic season 2011–2012. *Vestnik RAMN.* [Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences]. 2013; 6: 21–25 (in Russian).
10. Williams J.V., Crowe Jr J.E., Enriquez R., Minton P., Stokes Peebles Jr R., Hamilton R.G. et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J. Infect. Dis.* 2005; 192: 1149–1153.

11. Williams J.V. Human metapneumovirus: an important cause of respiratory disease in children and adults. *Curr. Infect. Dis.* 2005; 7: 204–210.
12. Xepapadaki P., Psarras S., Bossios A., Tsolia M., Gourgiotis D., Liapi-Adamidou G. et al. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *Clin. Virol.* 2004; 30: 267–270.
13. Blau Yu. B., Starikov M. V. Immunological aspects of metapneumovirus infection. *Pediatr. [Pediatrician]*. 2010; 1(7): 111–114 (in Russian).
14. Kanner E. V., Gorelov A. V. Combined acute respiratory infections in children. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy. [Epidemiology and infectious diseases. Topical issue]*. 2017; 3: 72–77 (in Russian).
15. Mazhul L. A., Shildgen O., Isayeva E. I., Vyazov S. O. Human metapneumovirus as a frequent cause of respiratory diseases. *Voprosy virusologii. [Questions of Virology]*. 2007; 3: 4–8 (in Russian).
16. Evseyeva E. L. Clinical and epidemiological features of metapneumovirus infection in children: PhD of med. sci. diss. Moscow; 2009 (in Russian).
17. Lazar I., Weibel C., Dziura J., Ferguson D., Landry M.L., Kahn J.S. Human metapneumovirus and severity of respiratory syncytial virus disease. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10 (7): 1318–1320.
18. Kharlamova F. S., Kladova O. V., Uchaykin V. F., Cheshik S. G., Vartanyan R. V., Yablonskaya K. P. Metapneumovirus and bocavirus infection in the structure of acute respiratory viral infections in children. *Detskiye infektsii. [Childhood infections]*. 2015; 2: 5–11 (in Russian).
19. Paranhos-Baccala G., Komurian-Pradel F., Richard N., Vernet G., Lina B., Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J. Clin. Virol.* 2008; 43 (4): 407–410.
20. Allander T., Jartti T., Gupta S., Niesters H.G.M., Lehtinen P., Österback R. et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 904–910.
21. Naghipour M., Cuevas L., Bakhshinejad T., Dove W., Hart C. Human bocavirus in Iranian children with acute respiratory infections. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (5): 539–543.
22. Maggi F., Pifferi M., Vatteroni M., Fornai C., Tempestini E., Anzilotti S. et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in 3-year study of nasal swabs from infants in Italy. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 2987–2991.
23. Simovian E. N., Denisenko V. B., Bovtalo L. F., Trofimenko E. S., Kravtsova A. V. Purulent meningoencephalitis of mixed etiology in a child of two years: difficulties of diagnosis and treatment. *Detskiye infektsii. [Childhood infections]*. 2015; 4: 57–59 (in Russian).
24. von Linstow M.L., Hugh M., Hugh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: Results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Oct; 27 (10): 897–902.
25. Jartti T., Hedman K., Jartti L., Ruuskanen O., Allander T., Soderlund-Venermo M. Human bocavirus — the first 5 years. *Rev Med Virol.* 2012 Jan; 22 (1): 46–64.
26. Vicente D., Cilla G., Montes M., Pérez-Yarza E.G., Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(4): 636–637.
27. Lau S.K., Yip C.C., Que T.L., Lee R.A., Au-Yeung R.K., Zhou B. et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *Infect. Dis.* 2007; 196 (7): 986–993.
28. Kanner E. V., Krutikhina S. B., Gorelov A. V. Rotavirus infection in children at the present stage. Review. *Meditsinskiy sovet. [The medical council]*. 2017; 5: 34–37 (in Russian).
29. Kondratyeva T. Yu. Human bocavirus is a newly discovered virus associated with acute respiratory diseases. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2008; 3: 31–40 (in Russian).
30. Vartanyan R. V., Shvetsova Yu. V., Bunin S. V., Yatsishina S. B., Malyshev N. A. Bocavirus infection in children of early age. *Detskiye infektsii. [Childhood infections]*. 2010; 3: 10–14 (in Russian).
31. Mazhul L. A., Isayeva E. I., Zlobin V. I., Vyazov S. O. Human bocavirus. *Voprosy virusologii. [Questions of Virology]*. 2009; 3: 6–7 (in Russian).
32. Kantola K., Hedman L., Arthur J., Alibeto A., Delwart E., Jartti T. et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1–4. *J. Infect. Dis.* 2011; 204 (9): 1403–1412.
33. Krasnova E. I., Tyumentsev A. I., Tikunova N. V., Khokhlova N. I., Provorova V. V. Bocavirus infection in children with acute gastroenteritis. *Almanakh klinicheskoy meditsiny. [Almanac of clinical medicine]*. 2017; 45 (1): 40–47 (in Russian).
34. Catalano-Pons C., Giraud C., Rozenberg F., Meritet J.-F., Lebon P., Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13 (12): 1220–1222.
35. Kleines M., Scheithauer S., Rackowitz A., Ritter K., Häusler M. High prevalence of human bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease by use of a standard PCR protocol and a novel real-time PCR protocol. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45 (3): 1032–1034.
36. Kesebir D., Vazquez M., Weibel C., Shapiro E.D., Ferguson D., Landry M.L. et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J. Infect. Dis.* 2006; 194 (9): 1276–1282.
37. Chow B. D., Ou Z., Esper F. P. Newly recognized bocaviruses (HBoV, HBoV2) in children and adults with gastrointestinal illness in the United States. *J. Clin. Virol.* 2010 Feb; 47 (2): 143–147.
38. Han T. H., Kim C. H., Park S. H., Kim E. J., Chung J. Y., Hwang E. S. Detection of human bocavirus-2 in children with acute gastroenteritis in South Korea. *Arch. Virol.* 2009; 154 (12): 1923–1927.
39. Lee J. I., Chung J. Y., Han T. H., Song M. O., Hwang E. S. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (7): 994–997.
40. Santos N., Peret T. C., Humphrey C. D., Albuquerque M.C., Silva R. C., Benati F. J. et al. Human bocavirus species 2 and 3 in Brazil. *J. Clin. Virol.* 2010 Jun; 48 (2): 127–130.
41. Song J. R., Jin Y., Xie Z. P., Gao H. C., Xiao N. G., Chen W. X. et al. Novel human bocavirus in children with acute respiratory tract infection. *Emerg Infect Dis.* 2010 Feb; 16 (2): 324–327.
42. Foulongne V., Rodiere M., Segondy M. Human bocavirus in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12: 862–863.
43. Fadeeva T. V., Vereshchagina S. A., Gabriel E. A., Kogan A. S. Actual problems of hospital infection: reinfection, superinfection and resistance of pathogens to antimicrobials. *Byulleten VSNIS SO RAMN. [Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS]*. 2006; 5: 298–301 (in Russian).
44. Bulgakova V. A. Acute respiratory infections in children: rational choice of pharmacotherapy. *Spravochnik pediatra. [Pediatrician handbook]*. 2011; 8: 28–37 (in Russian).
45. Albuquerque M. C., Rocha L. N., Benati F. J., Soares C. C., Maranhão A. G., Ramirez M. L. et al. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis. *Brazil. Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (11): 1756–1758.
46. Shvets E. Yu. Clinical and epidemiological features and diagnostic bocavirus infection in children: PhD of med. sci. diss. Moscow; 2009 (in Russian).
47. Memish Z. A., Alhakeem R., Stephens G. M. Saudi Arabia and the emergence of a novel coronavirus. *East. Mediterr. Health J.* 2013; 19 (1): 7–11.
48. Pyrc K., Berkhout B., Van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J. Virol.* 2007; 81(7): 3051–3057.
49. Lu R., Yu X., Wang W., Duan X., Zhang L., Zhou W. et al. Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time RT-PCR assays. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): e38638.
50. Muradyan A. Ya., Osidak L. V., Rumel N. B., Korenyako I.E. The significance of coronavirus infection in acute respiratory disease in children. *Detskiye infektsii. [Childhood infections]*. 2003; 3: 22–25 (in Russian).
51. Osidak L. V., Drinevskiy V. P., Danini G. V., Muradyan A. Ya., Rumel N. B. Nosocomial respiratory infections in children and the role of coronaviruses in their occurrence. *Detskiye infektsii. [Childhood infections]*. 2003; 2: 16–21.

Сведения об авторах

- **Вячеслав Васильевич Шкарин** – член-корр. РАН, д. м. н., профессор-консультант кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины. shkarin-v@rambler.ru
- **Ольга Васильевна Ковалишена** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины и зам.директора по науке НИИ профилактической медицины ННГМА, исполнительный директор НП «НАСКИ». kovalishena@mail.ru
- **Римма Фанильевна Чанышева** – к. м. н., старший преподаватель
- кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины.
- rimma27@bk.ru
- **Анжелика Вячеславовна Сергеева** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины. sergeeva-av2013@yandex.ru.
- **Ольга Алексеевна Рассохина** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины. tschubukowa.olga@yandex.ru

About the Authors

- **Vyacheslav V. Shkarin** – corresponding member. RAS, Dr. of Sci. (Med.), professor-consultant of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine. shkarin-v@rambler.ru
- **Olga V. Kovalyshena** – Dr. of Sci., prof. Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence Medicine and Deputy Director for Science of the Research Institute of Preventive Medicine NizhGMA, Executive Director of NP «NASKI». kovalishena@mail.ru
- **Rimma F. Chanysheva** – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine.
- rimma27@bk.ru
- **Anzhelika V. Sergeeva** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine. sergeeva-av2013@yandex.ru.
- **Olga A. Rassokhina** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine. tschubukowa.olga@yandex.ru

Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: описательное исследование

О. А. Пасечник¹ (opasechnik@mail.ru), А. А. Зимогляд²,
И. В. Ярусова³, С. В. Витрив³, А. И. Блох¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-13-19

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ

²ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области

³КУЗОО Клинический противотуберкулезный диспансер, Омск

Резюме

Заболеваемость туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения.

В статье представлены результаты оценки распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) возбудителя в Омской области, а также клинко-эпидемиологическая характеристика контингента больных ШЛУ-ТБ. Распространенность ШЛУ-ТБ составляла 13,6 на 100 тыс. населения. Среди больных ШЛУ-ТБ преобладали лица молодого трудоспособного возраста 25–44 лет (63,2%), мужчины (80,9%), лица, не имеющие официального трудоустройства (75,6%), с давностью заболевания более 3 лет (57,0%), страдающие инфильтративным туберкулезом легких (69,2%), коинфицированные ВИЧ (31,8%). У 10,1% больных ШЛУ-ТБ выявлена одновременная устойчивость к семи противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда. Сделан вывод о необходимости оптимизации подходов к организации дополнительных мероприятий по профилактике лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, распространенность, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость

Для цитирования: Пасечник О. А., Зимогляд А. А., Ярусова И. В. и др. Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: описательное исследование. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 13–19. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-13-19

Prevalence of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: a Descriptive Study

O. A. Pasechnik¹ (opasechnik@mail.ru), A. A. Zimoglyad², I. V. Yarusova³, S. V. Vitriv³, A. I. Blokh¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-13-19

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

²Center for Hygiene and Epidemiology in the Omsk Region

³Clinical Antituberculosis Dispensary, Omsk

Abstract

Background. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is a threat to community health. Goal. The estimation of the prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Omsk region, along with the clinical and epidemiological description of patients with XDR-TB. Methodology. A retrospective descriptive epidemiologic research of tuberculosis morbidity in Omsk region in 2006–2017 was conducted. Results. The prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Omsk region in 2006–2017 was stable at 35.6 per 100ths population with Tinc.=1.0%. The prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Omsk region was 13.6 per 100ths population (n = 267). Among patients with XDR-TB the majority was of young working age 25–44 years (63.2%), male gender (80.9%), officially unemployed (75.6%), ill for at least 3 years (57.0%), suffering from infiltrative pulmonary tuberculosis (69.2%) and HIV-infected (31.8%). The resistance to seven first and second line antituberculosis drugs was found in 10.1% of patients with XDR-TB. Conclusions. The optimisation of approaches to the organization of additional measures for the prevention of extensively drug-resistant tuberculosis is needed.

Key words: tuberculosis, prevalence, multi drug resistance, extensively drug-resistant

For citation: Pasechnik O. A., Zimoglyad A. A., Yarusova I. V. et al. Prevalence of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: a Descriptive Study. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 13–19. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-13-19 (in Russian)

Введение

Глобальное бремя туберкулезной инфекции остается высоким, что связано с ежегодной

регистрацией около полумиллиона новых случаев лекарственно-устойчивых форм заболевания [1].

Широкая лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза (ШЛУ-ТБ) – это наиболее сложная форма лекарственной устойчивости, которая характеризуется резистентностью как минимум к четырем классам антибактериальных препаратов основной и резервной линий, применяемых для лечения (к изониазиду, рифампицину, любому фторхинолону и по меньшей мере к одному из трех инъекционных препаратов – канамицину, амикацину, капреомицину). Широкая лекарственная устойчивость может рассматриваться как приобретенная, возникающая в результате неадекватного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), нарушения режима и схем лечения, так и первичная – при непосредственном контакте с больным ШЛУ-ТБ. Случаи активной передачи ШЛУ-ТБ при бытовых контактах в семейных очагах, а также в условиях медицинских организаций описаны в ряде регионов мира [2–4]. Заболеваемость туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения, особенно в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции [5].

Омская область, как и большинство регионов Сибирского федерального округа, характеризовалась наличием умеренной тенденции к снижению заболеваемости и распространенности туберкулезной инфекции. Вместе с тем наблюдался рост заболеваемости туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, а также туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью [6, 7].

Хотя проблема туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью привлекает к себе все большее внимание в связи с низкой эффективностью лечения, а также высокой смертностью больных, данные об особенностях контингента таких больных и распространенности ШЛУ-ТБ в регионах России весьма ограничены.

Цель исследования – оценка распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Омской области, а также клинко-эпидемиологическая характеристика контингента больных ШЛУ-ТБ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование проявлений заболеваемости населения Омской области туберкулезом за более чем 10-летний период (2006–2017 гг.). Материалом для исследования послужили данные форм федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о больных туберкулезом» (Ф. № 33), «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» (Ф. № 8), данные микробиологического мониторинга лекарственной устойчивости циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* (МБТ).

Для медико-социальной характеристики больных туберкулезом с широкой лекарственной

устойчивостью возбудителя было проведено поперечное (одномоментное) эпидемиологическое исследование. Объектами исследования послужили 267 пациентов, состоявших под диспансерным наблюдением во фтизиатрических учреждениях Омской области с января 2016 г. по январь 2018 г.

Были рассмотрены биологические (пол, возраст), социальные (место проживания, место работы, пребывание в пенитенциарных учреждениях в анамнезе) и медицинские характеристики больных (структура клинических форм туберкулезной инфекции, наличие сочетанной инфекционной и сопутствующей патологии, спектр устойчивости к противотуберкулезным препаратам).

В работе были использованы наблюдательные дескриптивные методы эпидемиологического исследования. Выравнивание динамических рядов показателей осуществлялось по методу наименьших квадратов. Были рассчитаны интенсивные (распространенность, превалентность) и экстенсивные (доли) показатели. Обработка данных проводилась с использованием возможностей Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение.

На территории Омской области в 2017 г. показатель распространенности туберкулезной инфекции составил 136,6 на 100 тыс. населения (в РФ – 109,8), на диспансерном учете было зарегистрировано 2678 больных активными формами заболевания.

В 2006–2017 гг. динамика распространенности туберкулеза характеризовалась умеренной тенденцией к снижению с ежегодным темпом снижения 3,9% при среднее многолетнем показателе распространенности 249,5 на 100 тыс. населения.

В контингенте больных туберкулезом доля больных туберкулезом органов дыхания составила 93,2% (табл. 1).

Доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, имеющим наибольшую клиническую и эпидемиологическую значимость, составила 8,6%, а распространенность данной формы туберкулеза на территории Омской области была на уровне 11,7 на 100 тыс. населения. Распространенность туберкулеза внегочных локализаций составляла 9,3 на 100 тыс. населения ($n = 183$). Сочетанную патологию туберкулеза и ВИЧ-инфекции имели 29,2% бактериовыделителей ($n = 358$).

Среди больных туберкулезом 45,8% были бактериовыделителями (62,6 на 100 тыс. населения) (рис. 1).

Среди бактериовыделителей 713 больных выделяли микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью (36,4 на 100 тыс. населения), из них 17,4% были ВИЧ-инфицированными (6,3 на 100 тыс. населения).

В отличие от всех форм туберкулеза многолетний показатель распространенности туберкулеза с множественной лекарственной

Таблица 1.

Клинико-эпидемиологическая характеристика контингента больных туберкулезом в Омской области, 2018 г.
Clinical and Epidemiological Characteristics of the Contingent of Tuberculosis Patients in the Omsk Region, 2018

Характеристики Characteristics	Абс. Abs.	На 100 тыс. на- селения Per 100 000 population	Доля, %
Всего больных активным туберкулезом Total number of patients with active tuberculosis	2678	136,6	100
Туберкулез органов дыхания Pulmonary tuberculosis	2495	127,3	93,2
в т. ч. дети до 14 лет children under 14 years	69	3,5	2,6
подростки adolescents	17	0,9	0,6
Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibrous-cavernous tuberculosis	230	11,7	8,6
Активные формы туберкулеза в фазе распада The active form of tuberculosis in decay phase	847	43,2	31,6
Туберкулез внелегочных локализаций Extrapulmonary tuberculosis	183	9,3	6,8
Бактериовыделители МБТ Bacterial forms	1227	62,6	45,8
Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией Tuberculosis associated with HIV-infection	537	27,4	20,1
в т. ч. с бактериовыделением bacterial excretion	358	18,2	66,7
с множественной лекарственной устойчивостью Multidrug Resistant Mycobacterium tuberculosis	124	6,3	23,1
с широкой лекарственной устойчивостью Multiextensivelydrug Resistant Tuberculosis	7	0,4	1,3
Бактериовыделители МБТ с множественной лекарствен- ной устойчивостью Bacterial excretion of Mycobacterium tuberculosis with Multidrug Resistant	713	36,4	60,3
в т. ч. с широкой лекарственной устойчивостью including Multiextensivelydrug Resistant	267	13,6	21,8

устойчивостью возбудителя в Омской области был в целом относительно стабильным со средне многолетним показателем 35,6 на 100 тыс. населения (Т пр. = 1,0%). На фоне ежегодного уменьшения количества больных активным туберкулезом наблюдалось накопление больных-выделителей микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

Доля бактериовыделителей штаммов с множественной лекарственной устойчивостью среди больных ТБ возросла с 10,8 (2006 г.) до 26,6% в (2017 г.), а среди контингента больных-бактериовыделителей – с 30,7 до 58,1%.

За анализируемый период в Омской области было выявлено 1903 больных туберкулезом с первичной множественной лекарственной устойчивостью, средне многолетний показатель заболеваемости составил 7,9 на 100 тыс. населения, темп прироста заболеваемости – 1,6%.

В структуре бактериовыделителей отмечен рост доли больных, выделяющих микобактерии

с широкой лекарственной устойчивостью. С 2011 по 2017 г. доля таких больных выросла с 5,0 до 21,8%. К концу изучаемого периода распространенность ШЛУ-ТБ в Омской области составляла 13,6 на 100 тыс. населения (n = 267).

В данной эпидемиологической ситуации изучение эпидемиологических, медицинских и социальных особенностей больных, являющихся источниками микобактерий с широкой лекарственной устойчивостью и формирующих эпидемический процесс лекарственно-устойчивого туберкулеза, имеет большое значение (табл. 2).

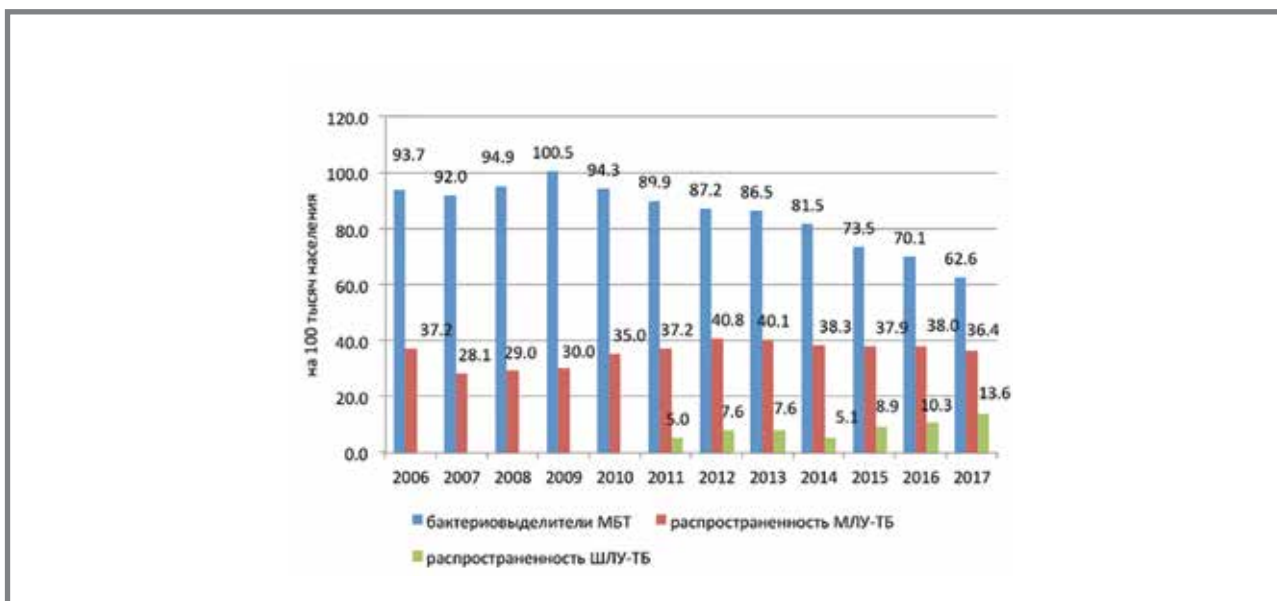
Среди исследуемого контингента больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя преобладали мужчины – 80,0% (n = 216), женщины составили 19,1% (n = 51).

В возрастной структуре наибольший удельный вес занимали возрастные группы 35–44 года (38,2%) и 25–32 года (25,1%). Средний возраст женщин – 39,2 года (25–80 лет), мужчин – 43,4 года (25–78 лет).

Рисунок 1.

Динамика распространенности туберкулеза с бактериовыделением МБТ, распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (Омская область)

Dynamics of the prevalence of tuberculosis with the bacteriovirus of MBT, the prevalence of tuberculosis with multiple and broad drug resistance of the pathogen (Omsk region)



Контингент больных был представлен преимущественно городскими жителями (61,0%).

Большинство больных имели признаки социальной дезадаптации – 75,6% больных трудоспособного возраста не имели официального трудоустройства. Ранее находились в учреждениях пенитенциарной системы за различные правонарушения 22,0% больных (n = 59). Потребителями наркотиков были 23,2% больных, злоупотребление алкоголем отмечено у 67,7%. Постоянная работа была только у 12,3% больных туберкулезом, из них трое были медицинскими работниками.

В контингенте больных ШЛУ-ТБ, состоявших на диспансерном учете, у 13,1% (n = 35) была выявлена первичная широкая лекарственная устойчивость. Имели различную длительность заболевания туберкулезом и неоднократно получали специфическую противотуберкулезную терапию в анамнезе – 86,9% больных, длительность заболевания туберкулезом у 30,0% больных составляла 1 – 2 года, у 44,0% – 3–10 лет, 12,7% – более 10 лет.

У всех больных был диагностирован туберкулез органов дыхания, среди клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез – 69,2% (n = 185), фиброзно-кавернозный туберкулез составлял 11,6% (n = 31), диссеминированный туберкулез – 7,9% (n = 21), очаговый туберкулез легких – 5,6%.

Коинфицированы ВИЧ были 85 больных (31,8%), вирусами гепатитов В и С (ГВ и ГС) соответственно 31 (11,6%) и 93 (34,8%) больных, причем сочетанная инфекционная патология ВИЧ-инфекции, ГВ и ГС была выявлена у двадцати больных ШЛУ-ТБ (7,5%).

137 больных (51,3%) указывали на наличие эпидемиологического контакт с больными туберкулезом в прошлом.

Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных ШЛУ-ТБ представлен на рисунке 2.

Помимо устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину у 83,5% больных наблюдалась устойчивость к стрептомицину (n = 223), у 57,3% – к канамицину (n = 153), 57,3% – к офлоксацину (n = 153), 45,3% – к этамбутолу (n = 121), 17,6% – к капреомицину (n = 47) в различных комбинациях. У 27 пациентов исследуемой когорты (10,1%) выявлена одновременная устойчивость к семи противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда – стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу, канамицину, офлоксацину, капреомицину.

Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии в Омской области общемировых тенденций, связанных с ростом распространенности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. В нашем исследовании распространенность МЛУ-ТБ составила 36,4 на 100 тыс. населения, в том числе ШЛУ-ТБ – 13,6 на 100 тыс. населения.

ШЛУ-ТБ является растущей угрозой для общественного здравоохранения и был выявлен более чем в 100 странах мира [1]. ШЛУ-ТБ значительно ограничивает возможности лечения, приводя к низкой его эффективности, продолжительному периоду бактериовыделения у больных, трансмиссии лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, высокой смертности, которая достигает 42–98%, особенно в регионах с распространенностью ВИЧ-инфекции [8, 9].

Таблица 2.

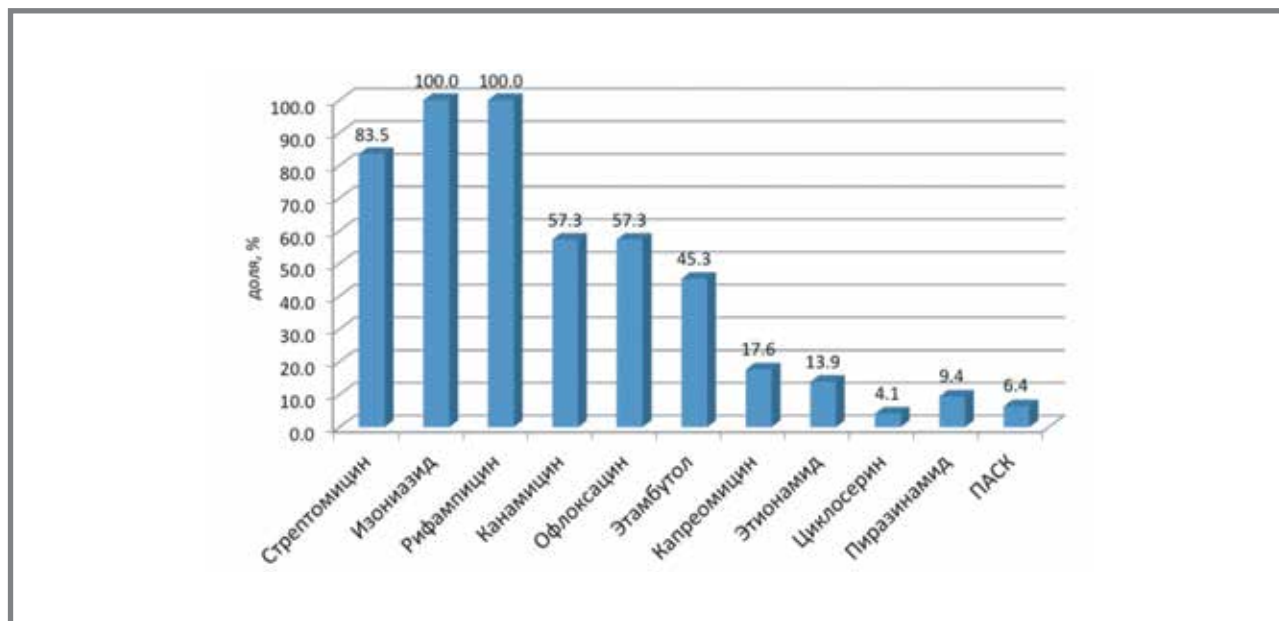
Клинико-эпидемиологическая и социальная характеристика больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

Clinical and Epidemiological Characteristics of the Contingent of Tuberculosis Patients in the Omsk Region, 2018

Характеристики Characteristic	Абс. (n = 267) Abs.	Доля, %
Возраст Age		
25–34	67	25,1
35–44	102	38,2
45–54	55	20,5
55 и старше and older	43	16,1
Пол		
мужчины men	216	80,9
женщины women	51	19,1
Социально-профессиональная группа Socio-professional group		
Работающие Working	33	12,3
Пенсионеры Pensioners	19	7,1
Не работающие Unemployed	202	75,6
Инвалиды Disabled	13	4,9
Клинические формы Clinical forms		
Инфильтративный туберкулез легких Infiltrative pulmonary tuberculosis	185	69,2
Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibrous-cavernous tuberculosis	31	11,6
Диссеминированный туберкулез легких Disseminated tuberculosis	21	7,9
Очаговый туберкулез легких Focal pulmonary tuberculosis	15	5,6
Прочие Other	15	5,6
Впервые выявленный туберкулез Newly diagnosed tuberculosis	35	13,1
Давность заболевания туберкулезом Duration of tuberculosis		
более 2 лет more than 2 years	80	30,0
3–5 лет 3–5 years	59	22,0
5–10 лет 5–10 years	59	22,0
более 10 лет more than 10 years	34	12,7
Коинфицирование ВИЧ HIV co-infection	85	31,8
Коинфицирование ВГВ Co-infection with HBV	31	11,6
Коинфицирование ВГС Co-infection with HCV	93	34,8
Потребители наркотиков Drug Users	62	23,2
Злоупотребление алкоголем Alcohol abuse	181	67,7
Пребывание в местах лишения свободы Being in prison	59	22,0

Рисунок 2.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ больных ШЛУ-ТБ (Омская область)

Spectrum of Drug Resistance of *Mycobacterium Tuberculosis* in Patients with Multiextensively drug Resistant Tb (Omsk region)

Уровень распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя различен, особенно высок он в странах Восточной Европы и Азии, в Корее он составил 7,4%, Индии – 5,6%, Румынии – 10,9%, Украине – 15,2%, Республике Беларусь – 29,2%, Литве – 27,9% от случаев МЛУ-ТБ [1]. В регионах Южной Африки за последнее десятилетие число случаев ШЛУ-ТБ увеличилось в 10 раз [5].

По данным ВОЗ, основными факторами, способствующими распространенности туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя являются неэффективное лечение туберкулеза в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции, отсутствие надлежащего тестирования для определения лекарственной устойчивости, слабые меры инфекционного контроля за трансмиссией возбудителя туберкулеза [1, 9].

Совершенствование подходов к ранней диагностике лекарственной устойчивости МБТ молекулярно-генетическими методами, а так же способов лечения с использованием резервных препаратов 3-го поколения, хирургических методов лечения (клапанной бронхоблокации) позволяют не только повысить эффективность лечения больных ШЛУ-ТБ, но и уменьшить резервуар лекарственно-устойчивого туберкулеза [10–12].

Выводы

1. На территории Омской области наблюдается умеренная тенденция к снижению распространенности туберкулезной инфекции, в том числе с установленным бактериовыделением.

В 2017 г. показатель распространенности туберкулеза с бактериовыделением составил 62,6 на 100 тыс. населения.

2. Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью оставалась стабильной в течение всего изучаемого периода со средне многолетним показателем 35,7 на 100 тыс. населения.
3. С 2011 г. распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя возросла в 2,7–13,6 на 100 тыс. населения.
4. Среди больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью преобладали лица молодого трудоспособного возраста 25–44 лет (63,2%), мужчины (80,9%), лица, не имеющие официального трудоустройства (75,6%), с давностью заболевания более 3 лет (57,0%), страдающие инфильтративным туберкулезом легких (69,2%), коинфицированные ВИЧ (31,8%).
5. Полученные результаты определяют необходимость оптимизации подходов к организации дополнительных мероприятий по профилактике лекарственно-устойчивого туберкулеза – раннее выявление лекарственной устойчивости МБТ, повышение эффективности лечения больных МЛУ/ ШЛУ-ТБ, совершенствование мер инфекционного контроля, медико-социального сопровождения больных.

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-013-00387.

Литература

1. ВОЗ. Глобальный доклад о борьбе с туберкулезом в 2017 году. Доступно на: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru.
2. Gandhi N.R., Weissman D., Moodley P., Ramathal M., Elson I., Kreiswirth B.N. et al. Nosocomial Transmission of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in a Rural Hospital in South Africa. *J. Infect. Diss.* 2013; 207 (1): 9–17.
3. Martinez L., Shen Y., Mupere E., Kizza A., Hill P.C., Whalen C.C. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in households and the community: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 185 (12): 1327–1339.
4. Yang C., Luo T., Shen X., Wu J., Gan M., Xu P. et al. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Shanghai, China: a retrospective observational study using whole-genome sequencing and epidemiological investigation. *Lancet Infect. Diss.* 2017; 17 (3): 275–284.
5. Jassa M., Bishai W.R. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Diss.* 2009; 9 (1): 19–30.
6. Пасечник О. А., Руднева С. Н., Татаринцева М. П. Динамика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Омской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 5: 139–140.
7. Пасечник О. А., Стасенко В. Л., Блох А. И. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространенностью ВИЧ-инфекции. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 5 (84): 31–35.
8. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E. M., Mastrapa B., Padanilam X., Pooran A. et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2014; 383 (9924): 1230–1239.
9. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global report on surveillance and response. Доступно на: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44286/9789241599191_eng.pdf.
10. Еримбетов К. Д., Бектурсинов Б. У., Зетов А. Ш. Эффективность клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (4): 47–51.
11. Ершова Е. С., Павлова М. В., Владимиров А. В., Ревякин Е. А. Эпидемическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулеза в Ханты-Мансийском автономном округе. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (4): 5–11.
12. Елисеев П. И., Детьен А., Дэйкомб Р., Филлипс П., Сквайерс С. Б., Марьяндышев А. О. Влияние внедрения молекулярно-генетических методов на сроки начала химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ в Архангельской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (12): 10–17.

References

1. WHO. Global tuberculosis report 2017. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru.
2. Gandhi N.R., Weissman D., Moodley P., Ramathal M., Elson I., Kreiswirth B.N., et al. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa. *J. Infect. Diss.* 2013; 207 (1): 9–17.
3. Martinez L., Shen Y., Mupere E., Kizza A., Hill P.C., Whalen C.C. Transmission of *Mycobacterium Tuberculosis* in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 185 (12): 1327–1339.
4. Yang C., Luo T., Shen X., Wu J., Gan M., Xu P. et al. Transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Shanghai, China: a retrospective observational study using whole-genome sequencing and epidemiological investigation. *Lancet Infect. Diss.* 2017; 17(3): 275–284.
5. Jassa M., Bishai W.R. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Diss.* 2009; 9 (1): 19–30.
6. Pasechnik O. A., Rudneva S. N., Tatarintseva M. P. Changes in tuberculosis epidemiological rates in Omsk region. *Tuberkulez i bolezni legkih. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2015; 5: 139–140 (in Russian).
7. Pasechnik O. A., Stasenko V. L., Blokh A. I. Epidemic manifestations of tuberculosis in regions of Siberia with various prevalence of HIV infection. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]* 2015; 5 (84): 31–35 (in Russian).
8. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E.M., Mastrapa B., Padanilam X., Pooran A., et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet*. 2014; 383 (9924): 1230–1239.
9. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global report on surveillance and response. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44286/9789241599191_eng.pdf.
10. Erimbetov K. D., Bektursinov B. U., Zetov A. S. Efficiency of valve bronchial block within comprehensive treatment of pulmonary tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases. Tuberkulez i bolezni legkih. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2018; 96 (4): 47–51 (in Russian).
11. Ershova E. S., Pavlova M. V., Vladimirov A. V., Revyakin E. A. Epidemic situation and treatment prospects of multiple resistant tuberculosis in Kanty-Mansiysky autonomous region. *Tuberculosis and Lung Diseases. Tuberkulez i bolezni legkih. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2018; 96 (4): 5–11 (in Russian).
12. Eliseev P. I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire S.B., Maryandyshev A.O. Impact of molecular genetic methods on the initiation of chemotherapy in multiple drug resistant tuberculosis patients in Arkhangelsk region. *Tuberkulez i bolezni legkih. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2017; 95 (12): 10–17 (in Russian).

Об авторах

- **Оксана Александровна Пасечник** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета Минздрава России. 644050, г. Омск, ул. Мира, 9; 8(3812) 650654; opasechnik@mail.ru).
- **А. А. Зимогляд** – врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии в Омской области 644116, г. Омск, ул. 27-я Северная, 42а.
- **И. В. Ярусова** – врач-бактериолог Клинического противотуберкулезного диспансера. 644058, г. Омск, ул. Целинная, 2; 8 (3812) 421311.
- **Витрив Станислав Васильевич** – заведующий бактериологической лаборатории Клинического противотуберкулезного диспансера. 644058, г. Омск, ул. Целинная, 2; 8 (3812) 421311.
- **Алексей Игоревич Блох** – ассистент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета Минздрава России. 644050, г. Омск, ул. Мира, 9; 8 (3812) 650654

About the Authors

- **Oksana A. Pasechnik** – Cand. Sci. (Med.), senior lecturer of Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation, 644050, Omsk, Mira str., 9; +7 (3812) 650-654 (office); opasechnik@mail.ru.
- **A. A. Zimoglyad** – epidemiologist of Center for Hygiene and Epidemiology in the Omsk Region. 644116, Omsk, 27 Severnaya Str., 42a (office).
- **I. V. Yarusova** – bacteriologist of Clinical antituberculous dispensary (644058, Omsk, Tselinnaya str., 24; 8 (3812) 421311 (office).
- **Stanislav V. Vitriv** – head of the bacteriological laboratory of Clinical antituberculous dispensary. 644058, Omsk, Tselinnaya str., 2; +7 (3812) 421311 (office).
- **Alexey I. Blokh** – assistant of Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation. 644050, Omsk, Mira str., 9; +7 (3812) 650-654 (office).

Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биопленок

О. А. Польша¹ (polygatschoa@yandex.ru), А. Н. Дабижева² (al77@inbox.ru),
Н. Н. Ворошилова¹ (reza08@mail.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25

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

² ФГУП «НПО «Микроген», Москва

Резюме

Актуальность. Биопленки бактерий, в частности возбудителей гнойно-септических и энтеральных заболеваний, играют большую роль в развитии инфекционного процесса, приводя в 60–70% к его хронической и рецидивирующей формам. Около 60% внутрибольничных инфекций обусловлены бактериальными биопленками. В биопленках сами бактерии составляют лишь 5–35% от всей ее массы, остальная часть – внеклеточный полимерный матрикс, состоящий из экзополисахаридов, ДНК и белков, который препятствует проникновению в биопленки антимикробных препаратов. Резистентность бактерий в биопленках к антибиотикам в 10–1000 раз превышает установленные концентрации для планктонных бактериальных клеток. Отличается проницаемость в биопленки разных антибиотиков. Бактерии *P. aeruginosa* обладают высокой, а также быстро приобретаемой резистентностью к большинству антибиотиков, а также способностью образовывать биопленки в очагах воспаления.

Цели исследования – сравнительное изучение антибактериальной активности антибиотиков и композиции бактериофагов литических групп KMV-likevirus, PB-1-likevirus, N4-likevirus и phiKZ-likevirus в отношении планктонных культур клинических и госпитальных штаммов *P. aeruginosa*; выявление и исследование частоты образования биопленок бактериями *P. aeruginosa* и превентивного действия на них композиции литических бактериофагов, а также ее способность разрушать бактериальные биопленки.

Материалы и методы. Объектом исследования служили: композиция бактериофагов *P. aeruginosa*, выделенных из различных источников внешней среды, состоящая из штаммов бактериофагов литических групп KMV (PaUfa -1), PB-1-(PaUfa -4), N4- (PaUfa -3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa -15)-likevirus, не содержащих гены лекарственной устойчивости, лизогенности и токсигенности, в концентрации 5×10^7 БОЕ/мл, аналогичной концентрации фагов в лечебно-профилактических препаратах бактериофагов и 277 клинических и госпитальных штаммов бактерий *P. aeruginosa*, выделенных (2016–2017 гг.), в городах Москва, Воронеж, Волгоград, Нижний Новгород, Краснодар, Санкт-Петербург.

Результаты и обсуждение. Изучение чувствительности 277 клинических и госпитальных штаммов бактерий *P. aeruginosa* к различным группам антибиотиков показало, что она находится в пределах 53,5–80%. Широта спектра антибактериальной активности композиции бактериофагов *P. aeruginosa* литических групп KMV (PaUfa -1), PB-1- (PaUfa -4), N4- (PaUfa -3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa -15)-likevirus планктонных культур госпитальных и клинических штаммов, составляла в среднем 89,97% (от 82 до 100%). Из изученных 42 клинических штаммов бактерий *P. aeruginosa* 33 штамма (78,6%) образовывали биопленки, у остальных 9 штаммов наблюдалось менее выраженная степень биопленкообразования. После предварительной превентивной обработки композицией бактериофагов биопленки штаммов бактерий *P. aeruginosa* 64,3% из них не образовывали, у 35,7% штаммов эта способность снижалась на 92,0–96,8%. Композиция литических бактериофагов KMV (PaUfa -1), PB-1-(PaUfa -4), N4- (PaUfa -3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa -15)-likevirus даже при однократной обработке разрушала биопленки различных штаммов *P. aeruginosa* с деструкцией от 23 до 100%. Высокая, антибактериальная активность (в среднем 89,97%) композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* KMV -(PaUfa -1), PB-1-(PaUfa -4), N4-(PaUfa -3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa -15)-likevirus в отношении планктонных культур бактерий *P. aeruginosa* падает в биопленках незначительно (0–77,0%), активность антибиотиков в биопленках снижается в 10–1000 и более раз (снижение проникновения на 90,0–99,999%).

Вывод. Композиция литических бактериофагов оказывает не только антибактериальное действие на планктонные культуры, и также превентивно действует на формирование бактериальных биопленок и разрушает их. Полученные данные подтверждают целесообразность применения препаратов бактериофагов *P. aeruginosa* для лечения и профилактики гнойно-септических и энтеральных заболеваний синегнойной этиологии по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, композиция бактериофагов, биопленки, разрушение биопленок, бактерии *P. aeruginosa*, бактериофаги *P. aeruginosa*, бактериофаги

Для цитирования: Польша О. А., Дабижева А. Н., Ворошилова Н. Н. Влияние композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* на формирование и разрушение бактериальных биопленок. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 20–25. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25

Effect of the Composition of Lytic Bacteriophages of *P. aeruginosa* Formation and Destruction of Bacterial Biofilms

O. A. Polygach¹ (polygatschoa@yandex.ru), A. N. Dabizheva² (al77@inbox.ru), N. N. Voroshilova¹ (reza08@mail.ru).

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25

¹ Subsidiary of «Microgen», Ufa, Bashkortostan

² The Federal State Unitary Enterprise «Scientific and Production Association for Immunological Preparations «Microgen» of the Russian Federation

Abstract

Relevance. Biofilms of bacteria, in particular, pathogens of purulent-septic and enteral diseases, play an important role in the development of the infectious process, resulting in 60–70% of its chronic and recurrent forms. About 60% of nosocomial infections are caused by bacterial biofilms. In biofilms, the bacteria themselves make up only 5–35% of its total mass, the rest is an extracellular polymer matrix consisting of exopolysaccharides, DNA and proteins, which prevents the penetration of antimicrobial agents into biofilms. Resistance of bacteria in biofilms to antibiotics is 10–1000 times higher than the established concentrations for planktonic bacterial cells. The permeability in biofilms of different antibiotics differs. Bacteria *P. aeruginosa* have a high, as well as rapidly acquired resistance to most antibiotics, as well as the ability to form biofilms in the foci of inflammation.

Goal of the study are a comparative study of the antibacterial activity of antibiotics and the bacteriophage composition of lytic groups of KMV-likevirus, PB-1 likevirus, N4-likevirus and phiKZ-likevirus against plankton cultures of clinical and hospital strains of *P. aeruginosa*, detection and study of the frequency of biofilm formation by bacteria *P. aeruginosa* and the preventive action of lytic bacteriophage compositions on them, as well as its ability to destroy bacterial biofilms.

Materials and methods. The object of the study was the composition of bacteriophages of *P. aeruginosa* isolated from various sources of the external environment consisting of strains of bacteriophages of lytic groups KMV (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa -3, 6, 7) and phiKZ- (PaUfa-15)-like viruses, which do not contain genes for drug resistance, lysogenicity and toxigenicity, at a concentration of 5×10^7 PFU/ml, analogous to phage concentration in therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages and 277 clinical and hospital strains of *P. aeruginosa* bacteria, allocated (2016–2017), in the cities of Moscow, Voronezh, Volgograd, Nizhny Novgorod, Krasnodar, St. Petersburg.

Results and discussion. A study of the sensitivity of 277 clinical and hospital strains of *P. aeruginosa* bacteria to various groups of antibiotics showed that it is within the range of 53.5–80%. The width of the spectrum of antibacterial activity of the composition of bacteriophages of *P. aeruginosa* lytic groups CMV (PaUfa -1), PB-1- (PaUfa -4), N4- (PaUfa -3, 6, 7) and phiKZ- (PaUfa -15)-likevirus planktonic cultures of hospital and clinical strains, was 89.97% (from 82 to 100%). Of the 42 clinical strains of *P. aeruginosa* bacteria, 33 strains (78.6%) formed biofilms, the remaining 9 strains showed less pronounced biofilm formation. After preliminary preventive treatment with a composition of bacteriophages of biofilm of strains of *P. aeruginosa* bacteria, 64.3% of them did not form of biofilm, in 35.7% of strains this ability decreased by 92.0–96.8%. The composition of the lytic bacteriophages KMV (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) and phiKZ- (PaUfa-15)-ikevirus, even in a single treatment, destroyed biofilms of various strains *P. aeruginosa* with destruction from 23 to 100%. High antibacterial activity (an average of 89.97%) of the composition of the lytic bacteriophages *P. aeruginosa* KMV- (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) and phiKZ- (PaUfa-15)-like virus in the plankton cultures of *P. aeruginosa* bacteria falls insignificantly in biofilms (0–77.0%), the activity of antibiotics in biofilms is reduced by 10–1000 or more (decrease in penetration by 90.0–99,9999%).

Conclusion. The composition of lytic bacteriophages exerts not only an antibacterial effect on planktonic cultures, but also acts proactively on the formation of bacterial biofilms and destroys them. The obtained data confirm the expediency of using *P. aeruginosa* bacteriophage preparations for the treatment and prevention of purulent-septic and enteral diseases of the synaenomic etiology according to clinical and epidemiological indications.

Key words: antibiotic resistance, bacteriophage composition, biofilms, destruction of biofilms, bacteria *P. aeruginosa*, bacteriophages *P. aeruginosa*, the bacteriophage

For citation: Polygach O. A., Dabizheva A. N., Voroshilova N. N. Effect of the Composition of Lytic Bacteriophages of *P. aeruginosa* Formation and Destruction of Bacterial Biofilms Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 20–25. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-20-25 (in Russian)

Введение

Биопленки бактерий, в частности возбудителей гнойно-септических и энтеральных заболеваний, играют большую роль в развитии инфекционного процесса, поскольку в 60–70% случаев приводят к его хронической и рецидивирующей формам [1, 2]. Около 60% внутрибольничных инфекций обусловлены бактериальными биопленками и чаще всего их образование связано с использованием изделий медицинского назначения (дренажей, катетеров, стенов, имплантов, эндоскопов, эндотрахеальных трубок, зондов и прочих) [3].

В биопленках сами бактерии составляют лишь 5–35% от всей ее массы, остальная часть – внеклеточный полимерный матрикс, состоящий из экзополисахаридов, ДНК и белков, который препятствует проникновению в биопленки антимикробных препаратов. Кроме того, бактерии в биопленках при размножении интенсивно обмениваются генетической информацией, в том числе генами антибиотикоустойчивости.

Резистентность бактерий в биопленках к антибиотикам в 10–1000 раз превышает установленные концентрации для планктонных бактериальных клеток [1, 4]. Проницаемость антибиотиков в биопленки различна: к хорошо проникающим относят тетрациклины, макролиды, фторхинолы, рифампины, хлорамфиникол и сульфамиламиды. Плохо или вообще не проникают в биопленки β-лактамы, карбапенемы и др.), аминогликозиды, фосфомицин [1]. Под действием антибиотиков биомасса биопленки может снижаться на 30–70% [5]. Отрицательным фактором, усугубляющим течение инфекционного процесса является тот факт, что фагоциты макроорганизма не способны поглощать бактерии в биопленках, и таким образом запускать механизм иммунного ответа [4].

Бактерии *P. aeruginosa* представляют одну из важнейших проблем здравоохранения вследствие изначально высокой, а также быстро приобретаемой резистентности клинических штаммов

к большинству антибиотиков, а также способностью образовывать биопленки в очагах воспаления, что значительно затрудняет антибактериальную терапию или делает ее неэффективной.

Для борьбы с биопленками разрабатываются различные способы, в том числе связанные с использованием ферментов [6, 7], белков [8], композиционных антибактериальных покрытий [9], также применяют сочетание антибиотиков – одного, способного проникать через матрикс биопленки, и второго – чувствительного к бактерии [10].

Антимикробные препараты на основе литических бактериофагов *P. aeruginosa* в виде жидких водорастворимых лекарственных форм высокоактивны в отношении планктонных форм, выделенных от больных клинических и госпитальных штаммов бактерий *P. aeruginosa*, в том числе антибиотикорезистентных. D. R. Harper с соавт. и R. Pei с соавт. [11, 12] показали, что ферменты бактериофагов, в частности эндопептидазы, полисахаридные деполимеразы, способны деградировать внеклеточный матрикс, при этом бактериофаги могут инфицировать и лизировать бактериальные клетки в составе биопленок. Однако проницаемость бактериофагов в бактериальные биопленки *P. aeruginosa*, деструкция сформированных биопленок и превентивное препятствование формированию биопленок, изучены недостаточно.

Цели исследования – сравнительное изучение антибактериальной активности антибиотиков и композиции бактериофагов литических групп KMV-likevirus, PB-1-likevirus, N4-likevirus и phiKZ-likevirus в отношении планктонных культур клинических и госпитальных штаммов *P. aeruginosa*; выявление и исследование частоты образования биопленок бактериями *P. aeruginosa* и превентивного действия на них композиции литических бактериофагов, а также ее способность разрушать бактериальные биопленки.

Материалы и методы

Объектом исследования служили:

1. композиция бактериофагов *P. aeruginosa*, выделенных из различных источников внешней среды, состоящая из штаммов бактериофагов литических групп KMV (PaUfa-1), PB-1 (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus, не содержащих гены лекарственной устойчивости, лизогенности и токсигенности, в концентрации 5×10^7 БОЕ/мл, аналогичной средней концентрации фагов в лечебно-профилактических препаратах бактериофагов;
2. 277 клинических и госпитальных штаммов бактерий *P. aeruginosa*, выделенных (2016–2017 гг.), в городах Москва, Воронеж, Волгоград, Нижний Новгород, Краснодар, Санкт-Петербург.

Питательными средами для культивирования бактерий и бактериофагов *P. aeruginosa* служили

МПБ (мясопептонный бульон) и 1,5% МПА (мясопептонный агар).

Спектр антибактериальной активности композиции бактериофагов *P. aeruginosa* определяли методом Аппельмана [13] (ОФС.1.7.1.0002.15) в разведении 10^{-1} с использованием 277 клинических и госпитальных бактериальных штаммов *P. aeruginosa*. Учет результатов проводили через 24 часа.

Для оценки антибиотикочувствительности 277 клинических и госпитальных бактериальных штаммов *P. aeruginosa*, использовали 1,5% МПА, метод дисков и основной набор № 9 антибиотических дисков, рекомендованных для бактерий *P. aeruginosa* производства ФБУН НИИ «Эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

Получение биопленки бактерий *P. aeruginosa* и оценку интенсивности ее формирования и разрушения под действием бактериофагов проводили по методике [8] в 96-луночных планшетах фирмы Costar. Для окрашивания использовали раствор кристаллвиолета, экстракцию после отмывки проводили 96% этиловым спиртом. В качестве контролей использовали стерильный МПБ и бактериальную суспензию в МПБ. По интенсивности окрашивания экстрагированного красителя в 96% спирте, его оптической плотности (OD) (анализатор Multiscan Ascent, длина волны 540 нм), количественно оценивали сформировавшиеся биопленки и их разрушение. Для каждого значения рассчитывали среднее из пяти повторностей.

Для оценки воздействия бактериофагов на биопленки использовали 14 штаммов клинических бактерий *P. aeruginosa*, чувствительных к бактериофагам в тесте по Аппельману 10^{-1} и способным образовывать биопленки.

Результаты и обсуждение

Изучение чувствительности 277 клинических и госпитальных штаммов бактерий *P. aeruginosa* к антибиотикам с использованием дисков (набор № 9) показало, что 80% штаммов чувствительны к карбопенемам (меропинем, ипипенем), 69,96% к цефтазидиму, 65,3 % к цефепиму, к гентамицину – 59,0%, амикацину – 56,5%, ципрофлоксацину – 53,0% и тикарциллину – 53,5%.

Установлено, что широта спектра антибактериальной активности композиции бактериофагов *P. aeruginosa* литических групп KMV (PaUfa-1), PB 1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus, определенная методом Аппельмана (табл. 1) в отношении планктонных культур госпитальных и клинических штаммов составляла в среднем 89,97% (от 82 до 100%).

Сравнительное изучение антимикробной активности композиции литических бактериофагов и антибиотиков в отношении планктонных форм клинических и госпитальных штаммов бактерий *P. aeruginosa* показало, что композиция литических бактериофагов *P. aeruginosa* превосходила

Таблица 1.

Спектр антибактериальной активности композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* в отношении госпитальных и клинических штаммов бактерий гомологичного вида

The Antibacterial Activity Spectrum of the Composition of Lytic Bacteriophages of *P. aeruginosa* in Relation to Hospital and Clinical Strains of Bacteria of Homologous Type

Композиция литических бактериофагов Composition of Lytic Bacteriophages	Спектр антибактериальной активности бактериофагов – количество фагочувствительных клинических штаммов бактерий <i>P. aeruginosa</i> (%), выделенных в различных городах России The Bacteriophage Antibacterial Activity Spectrum is the Number of Phagosensitive Clinical Strains of <i>P. aeruginosa</i> Bacteria (%) Isolated in Various Cities of Russia					
	Москва Moscow	Воронеж Voronezh	Волгоград Volgograd	Нижний Новгород Nizhny Novgorod	Краснодар Krasnodar	Санкт-Петербург Saint Petersburg
PaUfa -1,3,4,6,7,15	88,4	85,7	97,6	86,1	82	100

по антибактериальному действию (активность 82–100%, в среднем 89,97%) все изученные антибиотики (активность 53,0 – 80,0%, в среднем 62,5%).

Для изучения частоты формирования биопленок использовали 42 клинических штамма бактерий *P. aeruginosa*. Установлено, что 33 штамма бактерий *P. aeruginosa* (78,6%) из 42 образовывали биопленки, о чем свидетельствует величина оптической плотности (OD) биопленки, которая после отмывки ее и экстракции спиртом, составляла от 0,2 до 0,415. У остальных 9 штаммов наблюдалось менее выраженная степень биопленкообразования OD < 0,2, данные контроля OD(МПБ) = 0,07.

Изучение превентивного влияния композиции литических бактериофагов на образование биопленки штаммами бактерий *P. aeruginosa* показало, что композиция бактериофагов, состоящая из представителей литических генетических групп KMV (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3,6,7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus, позволяет полностью

или в значительной мере подавлять образование бактериальных биопленок. Так, 64,3% штаммов бактерий *P. aeruginosa* после предварительной превентивной обработки композицией бактериофагов биопленки вообще не образовывали (100% превентивная эффективность), а степень формирования биопленок остальными 35,7% штаммами была снижена на 92,0–96,8%.

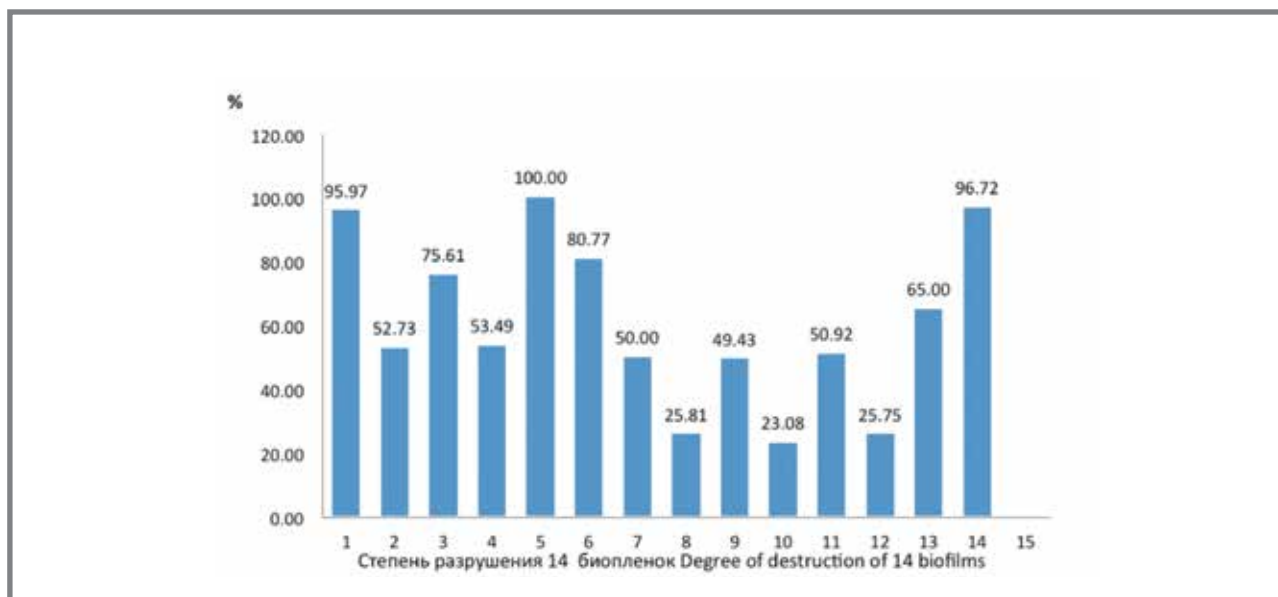
Результаты исследования разрушающего влияния бактериофагов на сформированные биопленки 14 клинических штаммов *P. aeruginosa* выявили, что композиция литических бактериофагов KMV (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa-15)-ikevirus даже при однократной обработке разрушала все 14 биопленки с интенсивностью деструкции от 23 до 100%.

Полученные данные свидетельствуют, что высокая антибактериальная активность (в среднем 89,97%) композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* KMV (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4),

Рисунок 1.

Степень разрушения сформированных биопленок (%) бактерий *P. aeruginosa* композицией литических бактериофагов KMV (PaUfa -1), PB-1- (PaUfa -4), N4- (PaUfa -3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa -15)-likevirus

The Degree of destruction of the Formed Biofilms (%) of *P. aeruginosa* Bacteria with the Composition of Lytic Bacteriophages KMV (PaUfa -1), PB-1- (PaUfa -4), N4- (PaUfa -3, 6, 7) and phiKZ- (PaUfa -15) -likevirus



N4- (PaUfa -3,6,7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus в отношении планктонных культур бактерий *P. aeruginosa* снижается в биопленках незначительно (0–7,0%) на фоне разрушающего с деструкцией (от 23 до 100%) биопленки действия бактериофагов и препятствующего на 92,0–100% образованию биопленок. Полученные данные, еще раз подтверждают целесообразность применения препаратов бактериофагов *P. aeruginosa* для лечения и профилактики гнойно-септических и энтеральных заболеваний синегнойной этиологии по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Выводы

1. Широкое распространение явления биопленкообразования в патогенезе гнойно – септических и энтеральных заболеваний в значительной мере относится и к бактериям *P. aeruginosa* – частота образования биопленок у этих бактерий достигает 78,57%.
2. Спектр антибактериальной активности композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* KMV (PaUfa-1), PB-1-(PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus в отношении планктонных форм бактерий *P. aeruginosa* значительно превосходит (82–100%) все изученные антибиотики (активность 53,0–80,0%).
3. Превентивное антибактериальное действие композиции бактериофагов, состоящей из представителей литических генетических групп KMV- (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3,

6, 7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus, позволяет подавлять интенсивность образования бактериальных биопленок на 92,0–100%. Полученные данные подтверждают целесообразность применения препаратов бактериофагов *P. aeruginosa* для профилактики синегнойной инфекции по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

4. Композиция литических бактериофагов KMV (PaUfa-1), PB-1-(PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus даже при однократной обработке разрушала все сформированные биопленки с интенсивностью деструкции от 23 до 100%.
5. Высокая, антибактериальная активность (в среднем 89,97%) композиции литических бактериофагов *P. aeruginosa* KMV (PaUfa-1), PB-1- (PaUfa-4), N4- (PaUfa-3, 6, 7) и phiKZ- (PaUfa-15)-likevirus в отношении планктонных культур бактерий *P. aeruginosa* снижается в биопленках незначительно (0–77,0%), активность антибиотиков в биопленках снижается в 10–1000 и более раз (снижение проникновения на 90,0–99,9999%).

Полученные данные подтверждают целесообразность применения препаратов бактериофагов *P. aeruginosa* для лечения и профилактики гнойно-септических и энтеральных заболеваний синегнойной этиологии по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Литература

1. Голуб А. В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; Том 14 (1): 23–29.
2. Тец В. В., Тец Г. В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 4: 60–64.
3. Шкодкин С. В., Жернакова Н. И., Идашкин Ю. Б., Тафинцева Г. А., Любушкин А. В., Мирошниченко О. В. Некоторые аспекты нозокомиальной инфекции. Научные ведомости. Медицина. Фармация. 2013; 4 (147). Выпуск 21: 5–11.
4. Мальцев С. В., Мансурова Т. Ш. Что такое биопленки? Практическая медицина. Педиатрия. сентябрь 2011; 5 (53): 7–10.
5. Тец В. В., Артеменко Н. К., Заславская Н. В., Тец Т. В. Биопленки возбудителей уроинфекций и использование фторхинолов. Рациональная фармакотерапия в урологии. 2008; Том 10 (4): 110–114.
6. Степанова Т. В., Романова Ю. М., Алексеева Н. В., Навольнев С. О., Навольнева О. С., Гинцбург А. Л. Разработка средств борьбы с биопленками: изучение воздействия полисахаридных лиаз на матрикс биопленок, образуемых *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia*. Медицинский алфавит. Лаборатория. 2010; 1: 47–51.
7. Сарсенбаев С.Е. Современные подходы к лечению псевдомонадозов. Наука и новые технологии. 2011; 3: 84–86.
8. Алексеева Н. В., Степанова Т. В., Толордава Э. Р., Романова Ю. М. Разработка средств борьбы с биопленками: влияние препарата «Лапрот» (на основе человеческого лактоферрина) и антибиотика ципрофлоксацина на рост и процесс образования биопленок бактериями *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. Медицинский алфавит. Лаборатория. 2010; 3: 6–11.
9. Тапальский Д. В., Осипов В. А., Сухая Г. Н., Ярмоленко М. А., Рогачев А. А., Рогачев А. В. Биосовместимые композиционные антибактериальные покрытия для защиты имплантов от микробных биопленок. Проблемы здоровья и экологии. 2013; 2 (36): 129–134.
10. Христиченко А. Ю., Джандарова Д. Т., Румянцев С. А. Изучение действия кларитромицина и этиотропных антибиотиков на биопленки. Москва. УДК 616-095.
11. Harper DR, Parracho HMRT, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M et al. Bacteriophages and biofilms. Antibiotics (Basel). 2014 Sep; 3 (3): 270–284. PMID: PMC4790368.
12. Pei R, Lamas-Samanamud G. R. Inhibition of biofilm formation by t7 bacteriophages producing quorum-quenching enzymes. Appl. Environ Microbiol. 2014 Sep; 80 (17): 5340–5348.
13. Общая фармакопейная статья Бактериофаги. ОФС.1.7.1.0002.15. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том II.

References

1. Golub AV, Bacterial biofilms – a new goal of therapy? Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2012; 14 (1): 23–29.
2. Tets VV, Tets GV. Microbial biofilms and problems of antibiotic therapy. Atmosphere. Pulmonology and allergology. 2013; 4: 60–64.
3. Shkodkin SV, Zhernakova NI, Idashkin Yu. B., Tafintseva GA, Lyubushkin AV, Miroshnichenko OV Some aspects of nosocomial infection. Scientific bulletins. Medicine. Pharmacy. 2013; 4 (147). Issue 21: 5–11.
4. Maltsev SV, Mansurova TSh. What is a biofilm? Practical medicine. Pediatrics. September 2011; 5 (53): 7–10.
5. Tets VV, Artemenko NK, Zaslavskaya NV, Tets TV Bioblocks of pathogens of uroinfections and use of fluoroquinolones. Rational pharmacotherapy in urology. 2008; Vol. 10 (4): 110–114.
6. Stepanova TV, Romanova Yu.M., Alekseeva NV, Navolnev SO, Navolneva OS, Gintsburg AL Development of means for fighting biofilms: study of the effect of polysaccharide lyases on the matrix of biofilms, formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. Medical alphabet. Laboratory. 2010; 1: 47–51.
7. Sarsenbaev SE. Modern approaches to the treatment of pseudomonadoses. Science and new technologies. 2011; 3: 84–86.

8. Alekseeva NV, Stepanova TV, Tolordava E.R., Romanova YuM. Development of means for fighting biofilms: the effect of the drug «Laproth» (based on human lactoferrin) and antibiotic ciprofloxacin on the growth and formation process biofilm bacteria *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. Medical alphabet. Laboratory. 2010; 3: 6–11.
9. Tapalsky DV, Osipov VA, Sukhaya GN, Yarmolenko MA, Rogachev AA, Rogachev AV Biocompatible composite antibacterial coatings for protection of implants from microbial biofilms. Problems of health and ecology. 2013; 2 (36): 129–134.
10. Khristichenko AY, Dzhandarova DT. Study of the action of clarithromycin and etiotropic antibiotics on biofilms.
11. Harper DR, Parracho HMRT, Walker J., Sharp R., Hughes G., Werthén M et al. Bacteriophages and biofilms. Antibiotics (Basel). 2014 Sep; 3 (3): 270–284. PMID: PMC4790368.
12. Pei R., Lamas-Samanamud G. R. Inhibition of biofilm formation by t7 bacteriophages producing quorum-quenching enzymes. Appl. Environ Microbiol. 2014 Sep; 80 (17): 5340–5348.
13. General pharmacopoeial article Bacteriophages. OFS.1.7.1.0002.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. Volume II.

Об авторах

- **Ольга Александровна Полягач** – сотрудница филиала АО «НПО «Микроген» в г.Уфа «Иммунопрепарат», polygatschoa@yandex.ru
- **Александра Николаевна Дабизева** – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, АО «НПО «Микроген», al77@inbox.ru
- **Наталья Николаевна Ворошилова** – д. м. н., профессор, филиал АО «НПО «Микроген» в г.Уфа «Иммунопрепарат», reza08@mail.ru

About the Authors

- **Olga A. Polygach** – employee of the branch of JSC «NPO «Microgen» in Ufa «Immunopreparat», polygatschoa@yandex.ru
- **Alexandra N. Dabizheva** – Cand. Sci. (Med.), doctor allergist-immunologist, JSC «NPO «Microgen». al77@inbox.ru
- **Natalia N. Voroshilova** – Dr. Sci. (Med.), professor, employee of the branch of «NPO «Microgen» in Ufa «Immunopreparat». reza08@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

ВОЗ выпускает новый пересмотр Международной классификации болезней (МКБ-11)

ВОЗ выпускает новую версию своей Международной классификации болезней (МКБ-11). МКБ служит основой для отслеживания тенденций и ведения статистики в области здравоохранения во всем мире и содержит примерно 55 000 уникальных кодов травм, болезней и причин смертности. Благодаря МКБ, специалисты здравоохранения всей планеты имеют общий язык, позволяющий им обмениваться информацией по вопросам здоровья. «ВОЗ по праву гордится МКБ, – отметил Генеральный директор ВОЗ д-р Тедрос Адханом Гебрейесус. – Она дает нам возможность понимать многообразие причин, по которым люди болеют и умирают, и принимать меры для предотвращения страданий и спасения жизней». МКБ-11, подготовка которой велась свыше десяти лет, отличается от предыдущих версий целым рядом важных изменений. Она впервые выходит в электронном виде и имеет гораздо более удобный для читателя формат. В работе над новой версией МКБ приняло участие беспрецедентное число работников здравоохранения. Группа по МКБ при штаб-квартире ВОЗ получила более 10 000 предложений о внесении изменений в Классификацию. МКБ-11 будет представлена для принятия государствами-членами на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. и вступит в силу 1 января 2022 г.

Данный выпуск носит предварительный и ознакомительный характер и позволит странам выработать планы по использованию новой версии, подготовить ее переводы и провести общенациональную подготовку специалистов здравоохранения.

МКБ используется также медицинскими страховыми компаниями, которые на основании кодов МКБ определяют компенсационные выплаты; руководителями национальных программ здравоохранения; специалистами по сбору данных; и всеми, кто отслеживает тенденции в области глобального здравоохранения и принимает решения о распределении ресурсов в этой сфере. Новая МКБ-11

отражает прогресс в медицине и достижения научной мысли. Так, коды, касающиеся устойчивости к противомикробным препаратам, теперь больше соответствуют критериям Глобальной системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS). МКБ-11 также позволяет более эффективно регистрировать данные, касающиеся безопасности медицинской помощи, и таким образом идентифицировать и предупреждать нежелательные события, которые могут наносить вред здоровью, например небезопасные методы работы в больницах. В МКБ-11 также вошли новые главы, в частности по народной (традиционной) медицине: хотя методами народной медицины пользуются миллионы людей во всем мире, она до сих пор так и не была включена в эту систему классификации. Еще одна новая глава, посвященная сексуальному здоровью, объединяет расстройства, которые раньше были отнесены к другим категориям (например, гендерное несоответствие указывалось в категории психических расстройств) или описывались иначе. В раздел аддиктивных расстройств была добавлена игровая зависимость. «Ключевым принципом данного пересмотра было упрощение структуры кодов и электронного инструментария: таким образом специалисты здравоохранения смогут более легким и исчерпывающим образом регистрировать различные болезни», – отмечает д-р Роберт Якоб (Robert Jakob), руководитель группы ВОЗ по классификации, терминологии и стандартам. По словам д-ра Лубна Аль-Ансари (Lubna A. Al-Ansary), помощника Генерального директора по метрике и статистическим измерениям, «МКБ – краеугольный камень медико-санитарной информации, и в МКБ-11 будет представлен обновленный взгляд на типологию болезней».

Подготовил: Н. И. Брико.

Источник: [http://www.who.int/ru/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](http://www.who.int/ru/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))

Сравнительная характеристика инактивирующих агентов для создания вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом

С. С. Курашова¹, А. А. Ишмухаметов^{1,2}, М. С. Егорова¹, М. В. Баловнева¹,
Т. К. Дзагурова¹, Е. А. Ткаченко^{1,2}

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-26-29

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

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

Резюме

Представлены результаты применения различных способов инактивирования вируса Пуумала, включая ультрафиолетовые лучи (УФ), β-пропиолактон (БПЛ) и формалин. Иммуногенность вакцинных препаратов, полученных с использованием этих способов инактивирования вируса, не имела достоверных отличий в опытах на мышах BALB/c. Существенным преимуществом УФ и БПЛ по сравнению с формальдегидом является короткое время инактивирования вируса.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), вирус, вакцина, инаktivация, формалин, бета-пропиолактон, УФ-лучи, ПЦР в режиме реального времени

Для цитирования: Курашова С. С., Ишмухаметов А. А., Егорова М. С. и др. Сравнительная характеристика инактивирующих агентов для создания вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 26–29. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-26-29

Comparative Characteristics of Inactivation Agents for HFRS Vaccine Development

C. C. Kurashova¹, A. A. Ishmukhametov^{1,2}, M. S. Egorova¹, M. V. Balovneva¹, T. K. Dzagurova¹, E. A. Tkachenko^{1,2}

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-26-29

¹Federal State Budget Institution of Science «Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences», Moscow

²Sechenov First Moscow State Medical University, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract

The results of various methods of Puumala virus inactivation, including ultraviolet rays (UV), β-propiolactone (BPL) and formalin are presented. Immunogenicity of vaccine preparations obtained using these virus inactivation methods did not differ significantly in the experiments on BALB/c mice. Essential advantage of UV and BPL in relation to formaldehyde is the short time of virus inactivation.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), virus, vaccine, inactivation, formalin, β-propiolactone, UV rays, real-time PCR

For citation: Kurashova C. C., Ishmukhametov A. A., Egorova M. C. et al. Comparative Characteristics of Inactivation Agents for HFRS Vaccine Development. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 26–29. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-26-29

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусный нетрансмиссивный зооноз, широко распространенный в Евразии, занимающий в России одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека [1]. Более 95% заболеваемости ГЛПС в РФ ассоциировано с вирусом Пуумала, остальные случаи, регистрируемые на европейской территории, вызываются двумя подтипами Куркино и Сочи хантавируса Добrava/Белград, на Дальнем Востоке – вирусами Хантаан, Амур и Сеул. До сих пор не существует эффективных методов лечения хантавирусных инфекций, которые были бы направлены на элиминацию

возбудителя. Наиболее действенным методом борьбы с ГЛПС могла бы стать вакцинопрофилактика. Важным условием эффективности вакцин является выбор инактиватора и оптимальных условий инаktivации, позволяющих лишить вирус инфекционности при максимальном сохранении его иммуногенных свойств.

Для инаktivации вирусов используют различные физические и химические методы. Из физических методов наиболее распространенными являются: γ-лучи [2, 3], УФ-лучи [4], воздействие температуры [5]. В практике создания инаktivированных вакцин в течение десятилетий наиболее широко применяются такие химические инаktivаторы

как формальдегид и β -пропионлактон (БПЛ), которые используются при производстве лицензированных вирусных вакцин [6]. Выбор способа инактивации основывается на механизме действия инактиватора и свойствах инактивируемого вируса.

Наиболее общепринятым инактивирующим агентом является формальдегид. Для термолабильных хантавирусов с целью сохранения максимальной антигенной активности было предложено использовать схему инактивации, которая включает экспозицию вирусосодержащего субстрата при температуре 6 ± 2 °C в присутствии 0,025% раствора формалина в течение 30 суток. Несмотря на ряд преимуществ, этот метод не вполне технологичен, и в ряде случаев для полной уверенности в инактивации требуется дополнительно не менее 30 суток [7].

Цель работы – выбор наиболее безопасного и технологичного метода инактивации хантавирусов на примере вируса Пуумала.

Материалы и методы

Вакцинный материал был получен на основе штамма PUU-TKD-VERO вируса Пуумала (ПУУ) по ранее описанной технологии [8].

Процесс получения вакцины включает: репродукцию вируса в культуре клеток, сбор вирусосодержащего субстрата, концентрирование, хроматографическую очистку, инактивирование, сорбцию инактивированного вируса на гидроокиси алюминия. Были испытаны вакцинные препараты, инактивированные различными способами: А препарат – УФ (расстояние от лампы до емкости с вирусосодержащим препаратом 24 см, высота слоя инактивируемого препарата – 2 см);

Б препарат – БПЛ в концентрации 1:4000 при температуре 6 ± 2 °C; В препарат – формалин в концентрации 1:4000 при $t = 6 \pm 2$ °C.

Вакцинные препараты вводили в/м взрослым (20–25 г) мышам BALB/c по 0,5 мл в мышечную ткань бедра. Для каждого варианта использовали по 7 мышей. Иммунизировали мышей по схеме: 3 иммунизации с двухнедельным интервалом, забор крови через 2 недели после последней иммунизации. Кровь забирали тотально. Каждая проба сыворотки крови трехкратно исследована в реакции нейтрализации в культуре клеток Vero-E6. Результат представлен в виде среднегеометрического значения титров антител по 50% редукции числа ФОЕ. Для количественной оценки РНК в вакцинном материале использовали ПЦР в режиме реального времени со штаммоспецифичными праймерами Ufa F_R, и зондом Ufa Z.

Результаты и обсуждение

В результате изучения кинетики инактивации вакцинных препаратов было показано (рис. 1), что вирус Пуумала с исходным титром 5,8 lg ФОЕ/мл инактивировался: А – при облучении УФ – в течение 3 минут; Б – при использовании БПЛ при 6 ± 2 °C – в течение 1 часа; В – в присутствии формалина (0,025%) при 6 ± 2 °C – в течение 30 суток.

Вирус полностью инактивировался при 22 °C в течение 2-х недель, при 6 ± 2 °C через 30 суток. Таким образом, при температуре 6 ± 2 °C время инактивации вируса в присутствии 0,025% формалина практически совпадает с таковым в результате термоинактивации.

При введении мышам BALB/c испытуемых вакцинных препаратов (А, Б, В) каких-либо побочных

Рисунок 1.
Динамика инактивации вируса Пуумала
Dynamics of Inactivation of the Puumala Virus

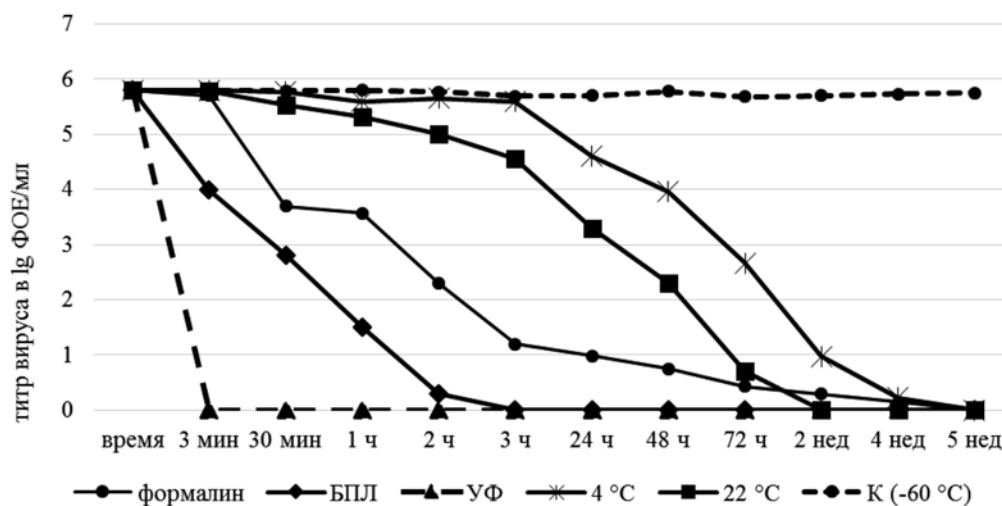


Таблица 1.

Содержание РНК в вакцинном материале после инактивации
RNA Content in the Vaccine Material after Inactivation

Штамм Strain	Способ инактивации Inactivation Method	Значение C_t^*
PUU-TKD-VERO	УФ ultraviolet, 3 мин minutes	23
	БПЛ β -propionylactone, 3 часа hours ($6 \pm 2^\circ\text{C}$)	25
	Формалин Formalin, 30 x twenty-four hours суток ($6 \pm 2^\circ\text{C}$)	26
	$+22^\circ\text{C}$ – 2 недели weeks	26
	$6 \pm 2^\circ\text{C}$ – 4 недели weeks	23
	К – (без инактивации, without inactivation)	21

* Значение порогового цикла
Threshold cycle value

эффектов, как местного, так и общего характера не наблюдалось. Среднегеометрическое титров нейтрализующих антител в ответ на введение вакцинных препаратов составили: А (УФ) – $7,41 \pm 0,03$; Б (БПЛ) – $8,17 \pm 0,01$; В (формалин) – $7,93 \pm 0,16$.

По результатам ПЦР в режиме реального времени не было выявлено существенной разницы между образцами вирусных препаратов, инаktivированных разными способами (табл. 1).

Поскольку БПЛ в первую очередь взаимодействует с ДНК или РНК, предполагается, что иммуногенные эпитопы белка будут незначительно повреждены, в отличие от инаktivирования формальдегидом [9–11]. Другим важным преимуществом БПЛ по сравнению с формалином является его способность гидролизироваться в водных растворах из-за быстрого гидролиза, который позволяет ему реагировать с гидроксильными, аминокислотными, сульфгидрильными и фенольными группами в течение нескольких часов с образованием не токсичных, не канцерогенных продуктов [12]. Избыточный БПЛ можно нейтрализовать добавлением тиосульфата [13]. Важным моментом эксперимента является то, что значение порогового цикла C_t при постановке ПЦР в режиме реального времени не выявило отличий инаktivированных препаратов от контрольного нативного образца.

Выводы

1. Применение вакцинных препаратов вируса Пуумала, инаktivированных различными способами: А – УФ, Б – БПЛ, В – формалином, не выявило статистически достоверных различий в их иммуногенности, несмотря на более высокие титры нейтрализующих антител после иммунизации вакциной Б.
2. Наиболее перспективными являются инаktivаторы: УФ и БПЛ по сравнению с формалином, поскольку имеют ряд преимуществ: время инаktivации значительно короче, в меньшей степени повреждаются белки.
3. Результаты свидетельствуют о том, что вероятное функциональное изменение геномного материала, в частности при использовании УФ и БПЛ [6] не влияет на выявление вирусной РНК вируса Пуумала с помощью видоспецифичных праймеров.

Несмотря на очевидные преимущества УФ и БПЛ, в настоящее время формальдегид более широко используется для инаktivации патогенов, возможно, из-за исторического многолетнего опыта использования его, что упрощает пути для лицензирования вакцин. Тем не менее, как показал эксперимент, УФ и БПЛ можно рассматривать в качестве доступных, более технологичных и безопасных методов инаktivации, в частности, в производстве инаktivированных хантавирусных вакцин.

Литература

1. Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К., Ишмухаметов А. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России: успехи и актуальные проблемы на современном этапе. Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития. Сборник научных трудов. 2016; 331–344.
2. Martin, S. S., Bakken, R. R., Lind, C. M., Garcia, P., Jenkins, E., Glass, P. J., & Fine, D. L. Comparison of the immunological responses and efficacy of gamma-irradiated V3526 vaccine formulations against subcutaneous and aerosol challenge with Venezuelan equine encephalitis virus subtype IAB. Vaccine. 2010; 28 (4): 1031–1040.
3. Alsharif M., Müllbacher A. The γ -irradiated influenza vaccine and the prospect of producing safe vaccines in general //Immunology and cell biology. 2010; 88 (2): 103–105.
4. Budowsky, E. I., Kostyuk, G. V., Kost, A. A., & Savin, F. A. Principles of selective inactivation of viral genome. Archives of virology. 198; 68 (3): 239–247.
5. Nims R. W., Plavsic M. Polyomavirus inactivation—a review //Biologicals. 2013; 41(2): 63–70.
6. Sanders B., Koldijk M., Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines //Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control. Berlin, Heidelberg; Springer, 2015; 45–80.
7. Ткаченко Е. А., Ишмухаметов А. А., Дзагурова Т. К., Синюгина А. А., Коротина Н. А., Набатников П. А. и др. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Ремедиум. 2015; 6: 47–53.
8. Бархалева О. А., Воробьева М. С., Ладыженская И. П., Ткаченко Е. А., Дзагурова Т. К. Вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Биопрепараты. 2011; 1: 27–30.

9. Colburn N. H., Richardson R. G., Boutwell R. K. Studies of the reaction of β -propiolactone with deoxyguanosine and related compounds. *Biochemical pharmacology*. 1965; 14 (7): 1113–1118.
10. Maté U., Solomon J. J., Segal A. In vitro binding of β -propiolactone to calf thymus DNA and mouse liver DNA to form 1-(2-carboxyethyl) adenine. *Chemico-biological interactions*. 1977; 18 (3): 327–336.
11. Roberts J. J., Warwick G. P. The reaction of β -propiolactone with guanosine, deoxyguanylic acid and RNA. *Biochemical pharmacology*. 1963; 12 (12): 1441–1442.
12. Hartman F. W., LoGrippo G. A. Beta-propiolactone in sterilization of vaccines, tissue grafts, and plasma. *Journal of the American Medical Association*. 1957; 164 (3): 258–260.
13. Lawrence S. A. beta-Propiolactone: viral inactivation in vaccines and plasma products. *PDA journal of pharmaceutical science and technology*. 2000; 54 (3): 209–214.

References

1. Tkachenko E. A., Dzagurova T. K., Ishmukhametov A. A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia: successes and actual problems at the present stage. *Biomedicine of the XXI century: achievements and perspective directions of development. Collection of scientific papers*. 2016; 331–344 (in Russian).
2. Martin, S. S., Bakken, R. R., Lind, C. M., Garcia, P., Jenkins, E., Glass, P. J., Fine, D. L. Comparison of the immunological responses and efficacy of gamma-irradiated V3526 vaccine formulations against subcutaneous and aerosol challenge with Venezuelan equine encephalitis virus subtype IAB. *Vaccine*. 2010; 28 (4): 1031–1040.
3. Alsharif M., Müllbacher A. The γ -irradiated influenza vaccine and the prospect of producing safe vaccines in general // *Immunology and cell biology*. 2010; 88 (2): 103–105.
4. Budowsky, E. I., Kostyuk, G. V., Kost, A. A., Savin, F. A. Principles of selective inactivation of viral genome. *Archives of virology*. 198; 68 (3): 239–247.
5. Nims R. W., Plavsic M. Polyomavirus inactivation – a review. *Biologicals*. 2013; 41 (2): 63–70.
6. Sanders B., Koldijk M., Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines // *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015; 45–80.
7. Tkachenko E. A., Ishmukhametov A. A., Dzagurova T. K., Sinugina A. A., Korotina N. A., Nabatnikov P. A. et al. Manufacturing techniques and methods of control inactivated Vero cells-derived vaccine against HFRS developed in Russia. *Remedium*. 2015; 6: 47–53 (in Russian).
8. Barkhaleva O. A., Vorobyeva M. S., Ladizhenskaya I. P., Tkachenko E. A., Dzagurova T. K. Vaccine against hemorrhagic fever with kidney syndrome. *Biopreparations*. 2011; 1: 27–30 (in Russian).
9. Colburn N. H., Richardson R. G., Boutwell R. K. Studies of the reaction of β -propiolactone with deoxyguanosine and related compounds. *Biochemical pharmacology*. 1965; 14 (7): 1113–1118.
10. Maté U., Solomon J. J., Segal A. In vitro binding of β -propiolactone to calf thymus DNA and mouse liver DNA to form 1-(2-carboxyethyl) adenine. *Chemico-biological interactions*. 1977; 18 (3): 327–336.
11. Roberts J. J., Warwick G. P. The reaction of β -propiolactone with guanosine, deoxyguanylic acid and RNA. *Biochemical pharmacology*. 1963; 12 (12): 1441–1442.
12. Hartman F. W., LoGrippo G. A. Beta-propiolactone in sterilization of vaccines, tissue grafts, and plasma // *Journal of the American Medical Association*. 1957; 164 (3): 258–260.
13. Lawrence S. A. β -Propiolactone: viral inactivation in vaccines and plasma products. *PDA journal of pharmaceutical science and technology*. 2000; 54 (3): 209–214.

Об авторах

- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН».
- **Евгений Александрович Ткаченко** – д. м. н., профессор, руководитель института ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН». +7985 784 30 50; evgeniytkach@mail.ru.

About the Authors

- **Aidar I. Ishmukhametov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, General Director of «Federal Research Center for Research and Development of Immunobiological Preparations named after M. P. Chumakov Institute».
- **Evgeny A. Tkachenko** – Dr. Sci. (Med.), professor, leader of of «Federal Research Center for Research and Development of Immunobiological Preparations named after M. P. Chumakov Institute». +7985 784 30 50; evgeniytkach@mail.ru.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О ситуации по гриппу птиц

По данным Всемирной организации здоровья животных (OIE) отмечено, что с 2013 г. наблюдается вторая панэпизоотическая волна гриппа птиц. По итогам 2017 г. зарегистрировано 2840 очагов этой инфекции в 61-й стране мира, в том числе во Франции (447 очагов), Южной Кореи (445 очагов), Тайване (205 очагов), Германии (194 очага), Италии (95 очагов).

Ситуацию осложняет циркуляция различных подтипов вируса, что затрудняет контроль и ликвидацию вспышек. В январе 2018 г. 8 стран (Афганистан, Камбоджа, Тайвань, Ирак, Япония, Южная Корея, Саудовская Аравия и Южная Африка) и два континента (Африка и Азия) были поражены вспышками среди домашней птицы. По состоянию на 01.06.2018 только на приграничных с Россией территориях зарегистрировано более 80 очагов этой инфекции, в том числе в Японии и Южной Кореи (по 14 очагов, в Тайване – 73, Китае – 5).

По сравнению с первой волной (с 2005 по 2012 гг.) развивающаяся в настоящее время ситуация отмечена утроением числа циркулирующих подтипов вируса гриппа птиц (12 против 4). Текущей панэпизоотией охвачены все континенты. Погибло около 120 млн голов птицы. В 68 стра-

нах отмечена хотя бы одна вспышка гриппа птиц. Такие штаммы, как H5N1, H5N2 и H5N8 сегодня являются обычными для этих стран. Ни в одном из этих случаев запрета на употребление мяса птицы и птицепродуктов не вводилось.

В мае–июне 2018 г. в Российской Федерации случаи гриппа птиц наблюдались в 5-ти регионах страны, преимущественно в личных подсобных хозяйствах. Случаев птичьего гриппа среди людей не зарегистрировано.

В каждом случае Роспотребнадзором немедленно организуется проведение комплекса мер с целью предупреждения возможности преодоления межвидового барьера между птицей и человеком. Весь объем лабораторных исследований проводится Государственным научным центром вирусных биотехнологий «Вектор» Роспотребнадзора. Никаких изменений вируса, несущих риски для здоровья человека на сегодняшний день не выявлено. Ситуация по гриппу птиц в Российской Федерации не представляет угрозы здоровью населения.

Источник: http://rospotrebнадzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=10289

Влияние внедрения клинических рекомендаций по кардиологии в США и РФ на смертность от ишемической болезни сердца

А. А. Герасимов (a.a.gerasimov@list.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-30-37

Сеченовский Университет, Москва

Резюме

Актуальность. В 2017 году в РФ умерло 1 млн 824 тыс. человек, включая 457 тыс. от ишемической болезни сердца. ИБС является причиной более чем четверти смертей в РФ. Цель исследования — оценка влияния внедрения во врачебную практику клинических рекомендаций по кардиологии в США и РФ на динамику смертности от ИБС и отдельных её исходов в различных возрастных группах.

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ смертности от ИБС и отдельных её исходов в различных возрастных группах в США и РФ в периоды до и после внедрения клинических рекомендаций. Проведен анализ и сравнение тенденций смертности от ИБС по возрастным группам между исследуемыми странами в 1990–2014 гг. Рассчитан удельный вес основных исходов ИБС в США и РФ в 2016 г. Результаты и обсуждение. Смертность от ИБС в РФ в 1990–2014 гг. в различных возрастных группах находилась на высоком уровне и превышала аналогичный показатель в США в 2,6–3 раза, составляя от $9,6 \pm 0,6$ до $4192,0 \pm 34,7$ на 100 тыс. населения. После внедрения клинических рекомендаций (КР) в РФ во всех возрастных группах темп снижения смертности был более выраженным. В 2016 г. в США более 90% смертей от ИБС было обусловлено тремя нозологиями: инфарктом миокарда, атеросклеротической болезнью сердца и атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью. Среди основных причин смертности в структуре ИБС в 2016 г. РФ были выделены атеросклеротическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, другие формы острой и хронической ишемической болезни сердца. При этом, удельный вес острых форм ИБС составлял более 60%. Заключение. После внедрения клинических выявлено увеличение темпов снижения смертности от ИБС в РФ и США, что может свидетельствовать о положительном влиянии КР на качество оказания медицинской помощи пациентам. Более высокий уровень смертности от ИБС в РФ в сравнении с США может быть обусловлен меньшей приверженностью врачей принципам терапии и диагностики различных форм ИБС, изложенным в клинических рекомендациях.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, доказательная медицина, клинические рекомендации, смертность, заболеваемость

Для цитирования: Герасимов А. А. Влияние внедрения клинических рекомендаций по кардиологии в США и РФ на смертность от ишемической болезни сердца. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 30–37. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-30-37

The Impact of the Introduction of Clinical Recommendations on Cardiology in the USA and Russia Federation on Mortality from Ischemic Heart Diseases

A. A. Gerasimov (a.a.gerasimov@list.ru)

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-30-37

Sechenov University, Moscow

Abstract

1 million 824 thousand people died in the Russian Federation in 2017, including 457 thousand from ischemic heart disease (IHD). IHD caused more than a quarter of deaths in Russia. Goal. The article analyzes the impact of implementation of clinical guidelines in cardiology in medical practice in the United States and the Russian Federation on the dynamics of mortality from ischemic heart disease and its outcomes in different age groups. Results. The results showed that the implementation of clinical guidelines (CG) increased the rate of mortality reduction from coronary heart diseases in Russia and the United States, which may indicate a positive impact CG on the quality of medical care. Conclusions. A higher level of mortality from coronary heart disease in Russia compared to the United States may be due to less commitment of doctors to the principles of therapy and diagnosis of various forms of coronary heart disease, set out in clinical guidelines.

Keywords: ischemic heart disease, myocardial infarction, evidence-based medicine, clinical guidelines

For citation: Gerasimov A. A. The Impact of the Introduction of Clinical Recommendations on Cardiology in the USA and Russia Federation on Mortality from Ischemic Heart Diseases. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 30–37. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-30-37 (in Russian)

Введение

Одной из наиболее актуальных медицинских проблем современного здравоохранения является бремя ишемической болезни сердца (ИБС).

ИБС является ведущей причиной смертности в РФ с 2002 г., а доля этого заболевания в общей смертности составляет около 50% и растет с каждым годом [1–3]. Процесс обобщения данных о методах

профилактики, терапии и инвазивного лечения основных исходов ИБС, полученных в результате многочисленных международных и отечественных исследований, а также регистров болезней системы кровообращения в США и в РФ в различные временные периоды [4]. Документом, содержащим наиболее достоверные данные о самых современных, эффективных и безопасных методах терапевтического и инвазивного лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также подходах к диагностике этих заболеваний и их профилактике, являются клинические рекомендации (КР). Работа по разработке и внедрению КР в практику врачей в США была активно начата в начале 1990-х г. [5]. В 1995 г. Американским колледжем кардиологии и Американской ассоциацией кардиологов были изданы рекомендации по лечению пациентов с острым инфарктом миокарда [6]: в 1999 г. – по лечению хронической стабильной стенокардии [7], в 2001 г. – по проведению чрескожных коронарных вмешательств (пересмотр руководства по проведению чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, опубликованного в 1993 г.) [8].

В Российской Федерации работа над клиническими рекомендациями была начата почти на 10 лет позже – в 2005–2007 гг. В нашей стране одними из первых утвержденных клинических рекомендаций в области кардиологии были Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности – 2006 г. [9], в 2007 г. – Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ [10] и Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда. Руководство, обобщающее доказательную базу и принципы проведения чрескожных коронарных вмешательств, было издано Российским обществом кардиологов в 2006 г., основой для его разработки послужил документ, опубликованный Европейским обществом кардиологов в 2005 г. [11]. Несмотря на активное внедрение КР медицинскую практику в нашей стране, степень соответствия врачебной тактики принципам, изложенным в этих документах, остается низкой [1, 12–14]. Изучение динамики основных эпидемиологических показателей ИБС обусловлено необходимостью контроля эффективности использования КР на прикладном уровне, при постановке диагноза, терапии и вторичной профилактике [13].

Цель исследования — оценка влияния внедрения во врачебную практику клинических рекомендаций по кардиологии в США и РФ на динамику смертности от ИБС и отдельных её исходов в различных возрастных группах.

Материалы и методы

Выборка данных о смертности от ИБС в США и РФ за 1990–2014 гг. в различных половозрастных

группах была проведена с использованием базы данных ВОЗ по смертности (WHO Mortality Database). Сведения о смертности от различных исходов ИБС по полу и возрастным группам в США за 1999–2016 гг. были получены из базы данных о причинах смерти Центра по Контролю и Профилактике Заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Выборка данных о смертности от различных исходов ИБС в РФ за 1999–2016 по полу и возрастным группам проводилась из формы С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти».

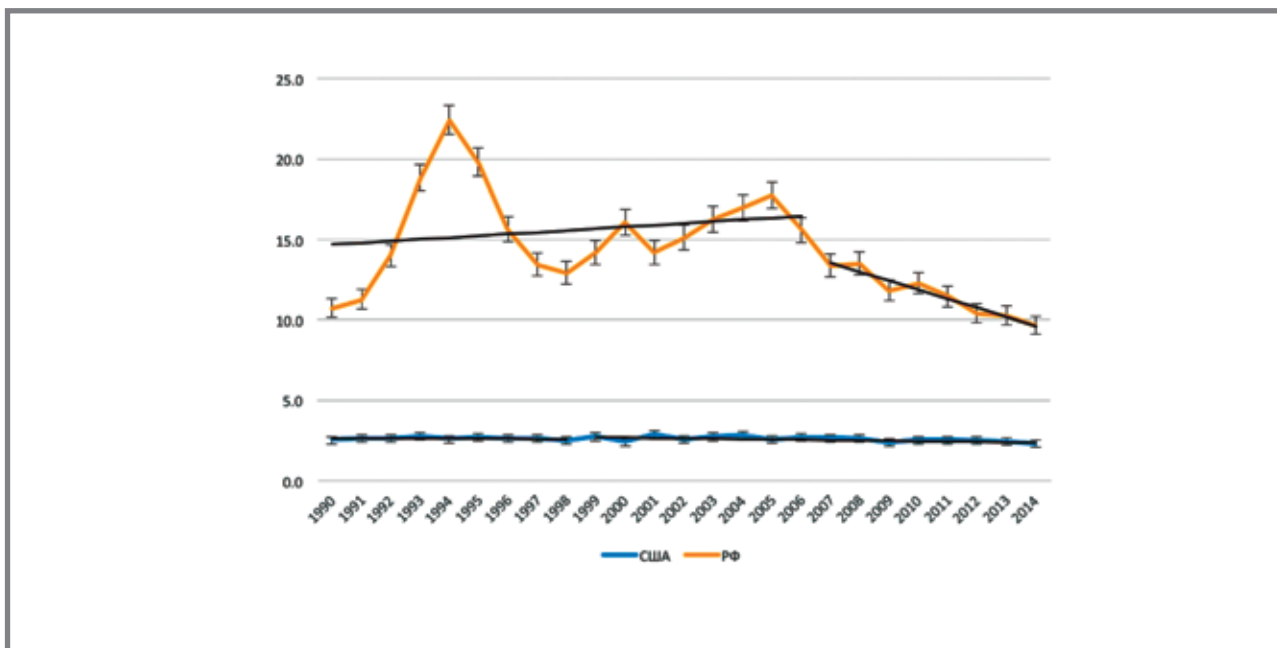
Была изучена динамика смертности от ИБС в США в 1990–1998 и 1999–2014 гг. и в РФ в 1990–2006 гг. и 2007–2014 гг. в различных возрастных группах, были рассчитаны тенденции и проведено сравнение темпов тенденций до и после внедрения клинических рекомендаций. Проводилось сравнение удельного веса исходов отдельных форм ИБС в структуре общей смертности от ИБС в США и РФ в 2016 г. Достоверность различий полученных значений была оценена методом доверительных интервалов при уровне значимости $P = 95\%$.

Результаты и обсуждение

Основные клинические руководства по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и, в частности ИБС, содержащие рекомендации по первичной и вторичной профилактике, лечению, в том числе инвазивному, и реабилитации были широко внедрены в практику врачей через 1–2 года после издания. Таким образом, анализ был проведен с учётом двух периодов: до и после внедрения КР в практику. В США границей «до» и «после» были 1998–1999 гг., в РФ – 2006–2007 гг.

При изучении динамики смертности от ИБС в США в различных возрастных группах (25–34, 35–54, 55–75 лет и лиц старше 75 лет), на фоне общей тенденции к снижению, особенно выраженной в старших возрастных группах ($T_{пр}$ от -0,21 до -5,13%), за весь изучаемый период, был отмечен подъем смертности в 1999 г. Причиной данного подъема могло послужить появление четко изложенных диагностических критериев, выделенных в отдельных разделах КР по каждой нозологии, издаваемых в США, и, как следствие, более качественная диагностика и выявление случаев. В связи с этим, исследование динамики смертности от ИБС в США было произведено за два временных периода – 1990–1998 и 1999–2014 гг. Изучение динамики смертности от ИБС в РФ за аналогичный период было проведено так же с выделением двух временных отрезков – 1990–2006 и 2007–2014 гг., условной границей между которыми послужило издание Российским обществом кардиологов первых отечественных клинических рекомендаций в 2006 г.

Среди населения в возрасте 25–34 лет РФ с 1990 по 2014 г. уровень смертности от ИБС был в 4,3–8,8 раз выше, чем в США.

Рисунок 1.**Смертность от ИБС среди мужчин и женщин 25–34 лет в РФ и США в 1990 – 2014 гг.****Mortality from IHD among men and women 25–34 years in the Russian Federation and the USA in 1990–2014**

С 1990 по 2014 г. смертность от ИБС в США в возрастной группе 25–34 лет не имела выраженной тенденции ($\text{Тпр}_{1990-1998} = -0,21\%$, $\text{Тпр}_{1999-2014} = -0,85\%$) и достоверно не изменилась ($p < 0,05$) – с $2,5 \pm 0,2$ ((1990 г.) до $2,2 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения (в 2014 г.).

В РФ динамика смертности от ИБС среди населения 25–34 лет была неравномерной, с 1991 по 1994 г. наблюдался резкий подъем до $22,4 \pm 0,9$ на 100 тыс. населения с последующим снижением в 1998 г. и дальнейшим ростом вплоть до 2005 г. ($17,7 \pm 0,8$ на 100 тыс. населения).

С 2006 г. наблюдалось снижение смертности с достижением к 2014 г. уровня $9,6 \pm 0,5$ на 100 тыс. населения, сопоставимого с 1990 г. – $10,7 \pm 0,6$ на 100 тыс. населения. Тенденция смертности от ИБС в 1990–2006 гг. не имела выраженной ($\text{Тпр} = 0,72\%$), в 2007–2014 гг. характеризовалась умеренным снижением ($\text{Тпр} = -4,87\%$).

Таким образом, смертность от ИБС в возрастной группе 25–34 лет в 2014 г. в РФ была в 4,3 раза выше, чем в США.

С 1990 по 2014 г. смертность от ИБС в США в возрастной группе 35–54 лет снизилась в 1,4 раза:

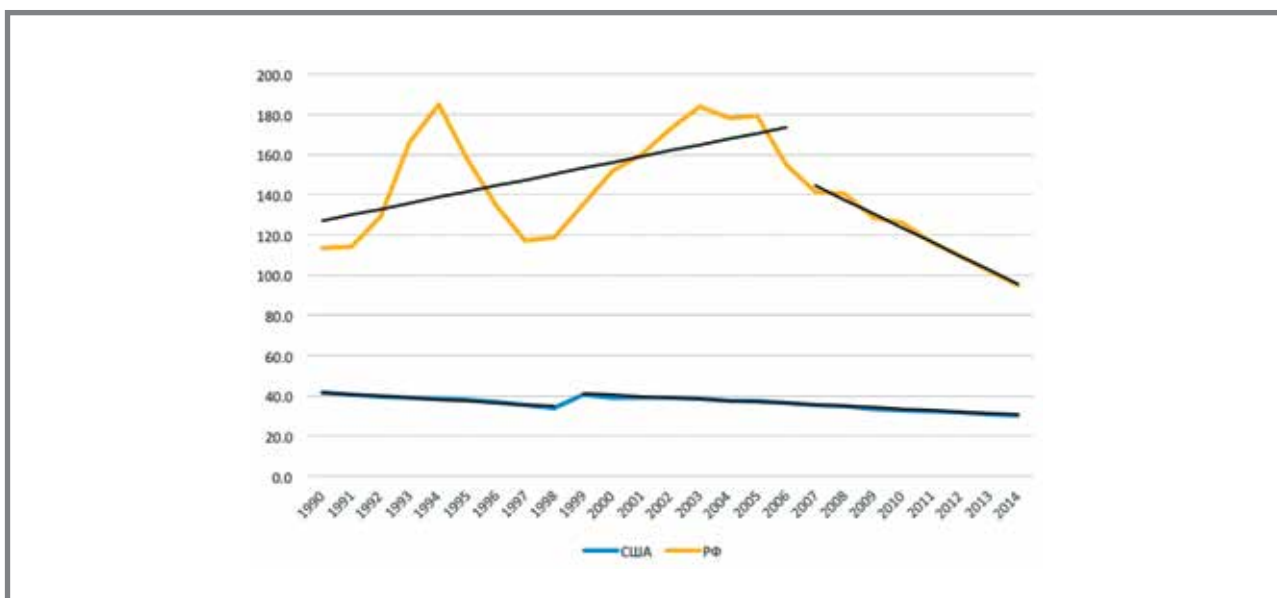
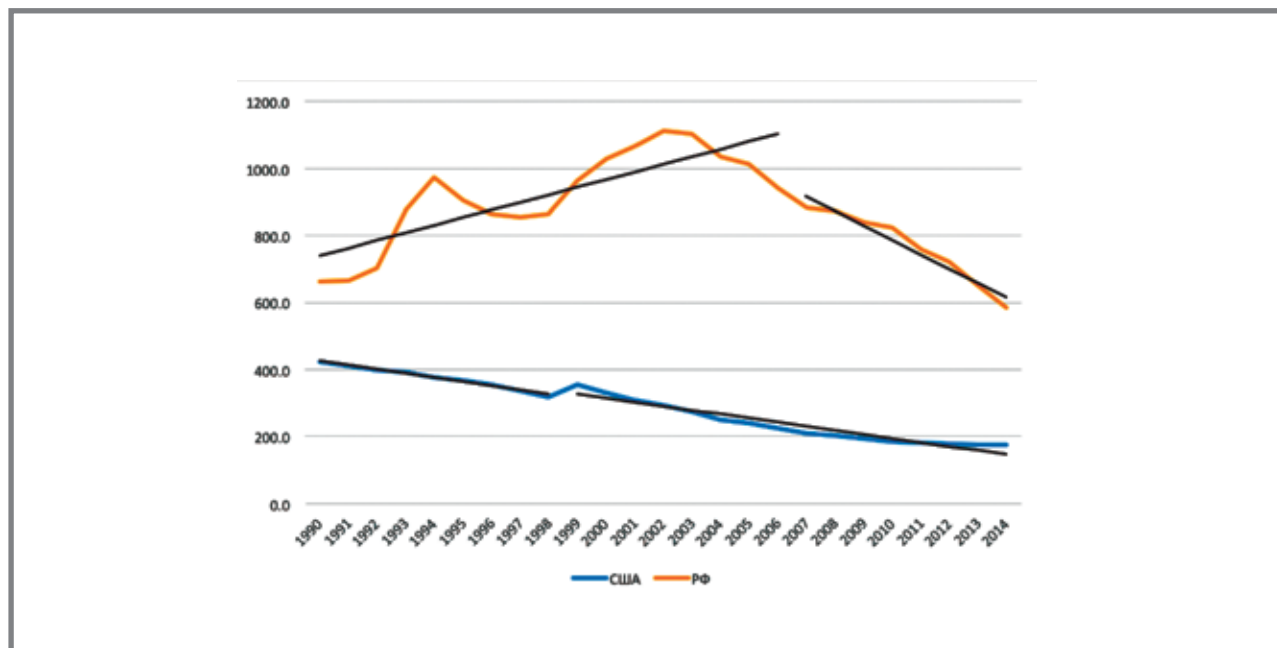
Рисунок 2.**Смертность от ИБС среди мужчин и женщин 35–54 лет в РФ и США в 1990–2014 гг.****Mortality from IHD among men and women 35–54 years in the Russian Federation and the USA in 1990–2014**

Рисунок 3.**Смертность от ИБС среди мужчин и женщин 55–74 лет в РФ и США в 1990–2014 гг.****Mortality from IHD among men and women 55–74 years in the Russian Federation and the USA in 1990–2014**

с $41,5 \pm 0,7$ на 100 тыс. населения (1990 г.) до $30,2 \pm 0,5$ на 100 тыс. населения (2014 г.) ($p < 0,05$), и имела умеренную тенденцию к снижению ($T_{пр_{1990-1998}} = -2,30\%$, $T_{пр_{1999-2014}} = -1,97\%$).

Смертность от ИБС в РФ среди населения 35–54 лет снизилась в 1,2 раза, однако динамика была неравномерной, с 1992 по 1994 г. наблюдался резкий подъем смертности до $185,1 \pm 1,9$ на 100 тыс. населения с последующим снижением в 1998 г. и дальнейшим ростом вплоть до 2005 г. ($179,6 \pm 1,6$ на 100 тыс. населения). С 2006 г. наблюдалось снижение смертности до

$94,5 \pm 1,4$ на 100 тыс. населения к 2014 г.). В период до введения в практику КР (1990–2006 гг.) отмечался рост смертности с умеренной тенденцией ($T_{пр} = 1,94\%$), а в 2007–2014 гг. смертность от ИБС имела выраженную тенденцию к снижению ($T_{пр} = -5,86\%$). Смертность от ИБС среди населения 35–54 лет. в 2014 г. в РФ была в 3,1 раз выше, чем в США.

Смертность от ИБС среди населения 55–74 лет в США снизилась в 2,5 раза – $423,0 \pm 3,0$ на 100 тыс. населения в 1990 г. до $172,6 \pm 1,4$ на 100 тыс. населения в 2014 г.

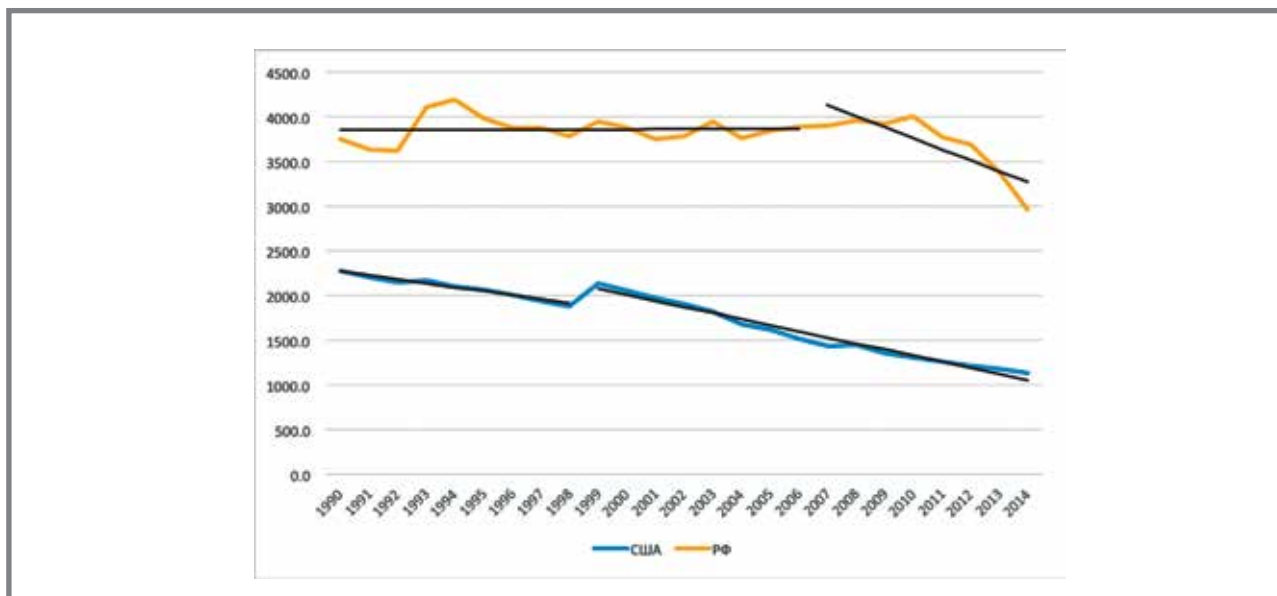
Рисунок 4.**Смертность от ИБС среди мужчин и женщин старше 75 лет в РФ и США в 1990–2014 гг.****Mortality from IHD among men and women over 75 years in the Russian Federation and the United States in 1990–2014**

Таблица 1.

Темпы прироста тенденций смертности от ИБС среди мужчин и женщин различных возрастных групп до и после введения в практику клинических рекомендаций по лечению и профилактике различных ССЗ в США и РФ
Rates of Increase in Mortality Trends from IHD among men and women of different age groups before and after the introduction of clinical recommendations for the treatment and prevention of various CVD in the US and Russia Federation

Страна A country	США USA		РФ Russian Federation	
	До введения КР Before the introduction of clinical recommendations (1990–1998 гг.), %	После введения КР After the introduction of clinical recommendations (1999–2014 гг.), %	До введения КР Before the introduction of clinical recommendations (1990–2006гг.)	После введения КР After the introduction of clinical recommendations (2007–2014гг.), %
Возрастная группа Age group				
25–34	-0,21	-0,85	0,72	-4,87
35–54	-2,30	-1,97	1,94	-5,86
55–74	-3,35	-5,13	2,47	-5,63
Старше 75	-2,17	-4,35	0,03	-3,35

($p < 0,05$). Динамика смертности от ИБС в 1990–1998 гг. имела умеренную тенденцию к снижению ($T_{пр} = -3,35\%$), и стала более выраженной в 1999–2014 гг. ($T_{пр} = -5,13\%$).

За изучаемый период смертность от ИБС в РФ в аналогичной по возрасту группе снизилась в 1,1 раза – с $661,6 \pm 5,1$ на 100 тыс. населения в 1990 г. до $583,1,9 \pm 4,3$ – в 2014 г, при этом динамика показателя смертности в 1990–2006 гг. характеризовалась умеренной тенденцией к росту ($T_{пр} = 2,47\%$), в 2007–2014 гг. имела выраженную тенденцию к снижению ($T_{пр} = -5,63\%$). Таким образом, смертность от ИБС среди всего населения в возрасте 55–74 лет в 2014 г. в РФ была в 3,4 раза выше, чем в США.

С 1990 по 2014 гг. смертность от ИБС в США среди лиц старше 75 лет снизилась в 2 раза, с $2273,8 \pm 13,7$ (1990 г.) до $1145,39 \pm 7,3$ на 100 тыс. населения (2014 г.) и имела умеренную тенденцию к снижению ($T_{пр, 1990-1998} = -2,17\%$, $T_{пр, 1999-2014} = -4,35\%$).

При сравнении смертности от ИБС в РФ среди населения старше 75 лет в 1990 и 2014 гг. было отмечено снижение в 1,3 раза – $3743,7 \pm 31,6$ случаев на 100 тыс. населения (1990 г.) и $2956,2 \pm 20,9$ на 100 тыс. населения (2014 г.). Однако смертность от ИБС с 1990–2006 гг. не имела выраженной тенденции ($T_{пр} = 0,03\%$) и достоверно не изменилась. В 2007–2014 гг. смертность от ИБС приобрела умеренную тенденцию к снижению ($T_{пр} = -3,35\%$). Таким образом, смертность от ИБС среди населения старше 75 лет в 2014 г. в РФ была в 2,6 раза выше, чем в США.

В структуре смертности от ИБС в 1999–2006 гг. в соответствии с МКБ можно выделить следующие формы: инфаркт миокарда, включая острый и повторный (I21-22), атеросклеротическую болезнь сердца (I25.1), атеросклеротическую

сердечно-сосудистую болезнь (I25.0), ишемическую кардиомиопатию (I25.5), хроническую ишемическую болезнь сердца неуточненную (I25.9), острую ишемическую болезнь сердца неуточненную (I24.9) и другие формы хронической (I25.8) и острой ишемической болезни сердца (I24.9).

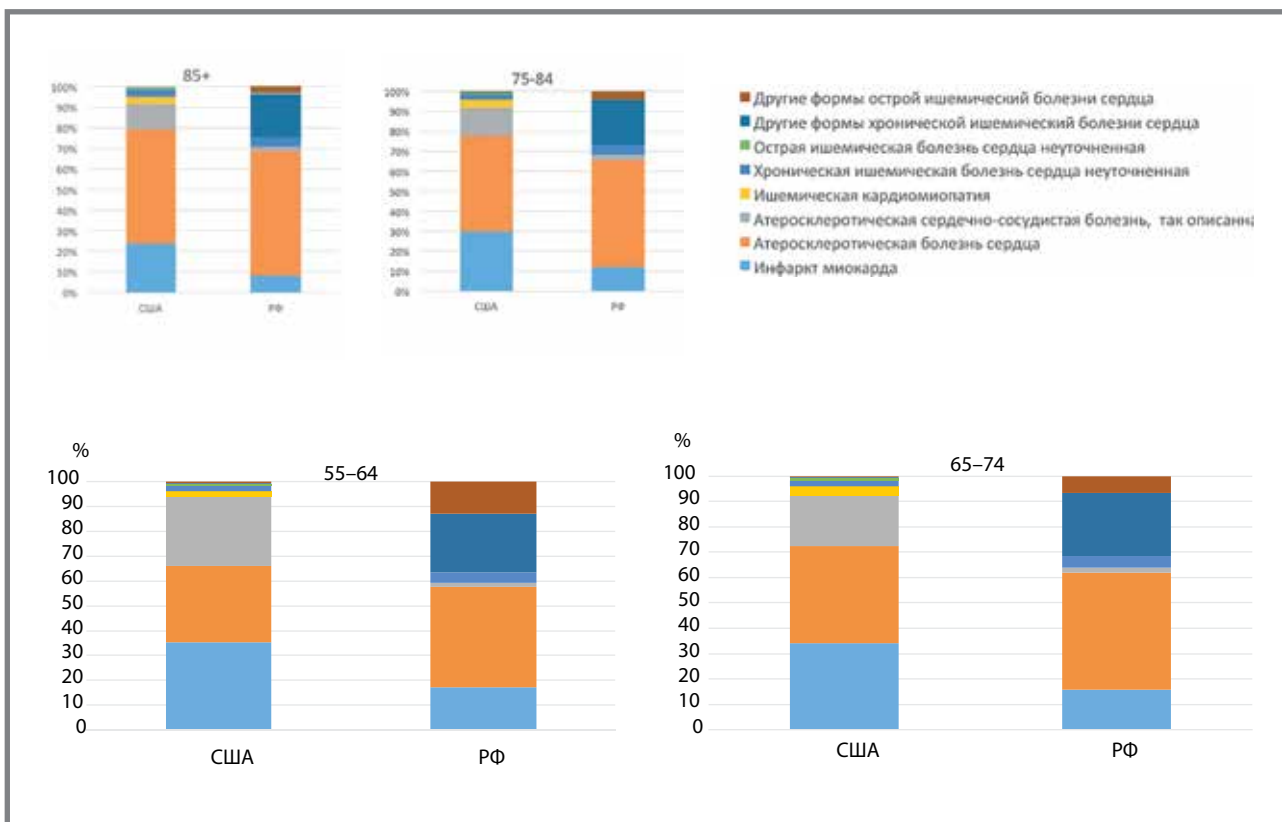
Среди лидирующих причин смерти в структуре ИБС в США можно выделить следующие 3 формы: инфаркт миокарда (I21-22), атеросклеротическую болезнь сердца (I25.1) и атеросклеротическую сердечно-сосудистую болезнь (I25.0). В РФ наибольший удельный вес имеют инфаркт миокарда (I21-22), атеросклеротическая болезнь сердца (I25.1), другие формы хронической ишемической болезни сердца (I25.8) и другие формы острой ишемической болезни сердца (I24). Стоит отметить, что диагноз «другие формы хронической ишемической болезни сердца» (I25.8) сочетает в себе любое состояние, обозначенное как хроническое или установленной продолжительности более 28 дней от начала, включая острый и повторный ИМ, с продолжительностью более 4 недель он развития заболевания. Таким образом, к этой категории можно отнести острые состояния, которые, в частности, не были своевременно купированы должным образом. Другие формы острой ишемической болезни сердца (I24) включают в себя коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда, коронарную недостаточность, и постинфарктный синдром.

И в РФ, и в США наиболее высокий удельный вес атеросклеротической болезни сердца отмечался в старших возрастных группах. В группе лиц старше 85 лет в 2016 г. и в РФ, и в США эта нозология была причиной более половины смертей (с 60,4 и 55,3% соответственно). При этом, уровень смертности от атеросклеротической болезни сердца в РФ был почти в 3 раза выше, чем в США – $3030,7 \pm 23,18$ и $1110,2 \pm 8,13$ на 100

Рисунок 5.

Удельный вес умерших от различных форм ИБС в общей смертности от ИБС среди мужчин и женщин возрастных групп 55–364, 65–74, 75–84 и старше 85 лет в США и РФ в 2016 г.

Specific gravity of the deceased from different forms of IHD in total mortality from IHD among men and women of age groups 55–364, 65–74, 75–84 and over 85 years in the USA and Russia Federation in 2016

**Рисунок 6.**

Удельный вес умерших от различных форм ИБС в общей смертности от ИБС среди мужчин и женщин возрастных групп 25–34, 35–44, 45–54 лет в США и РФ в 2016 г.

The proportion of deaths from various forms of IHD in Total Mortality from IHD among men and women in the age groups 25–34, 35–44, 45–54 years in the US and Russia Federation in 2016

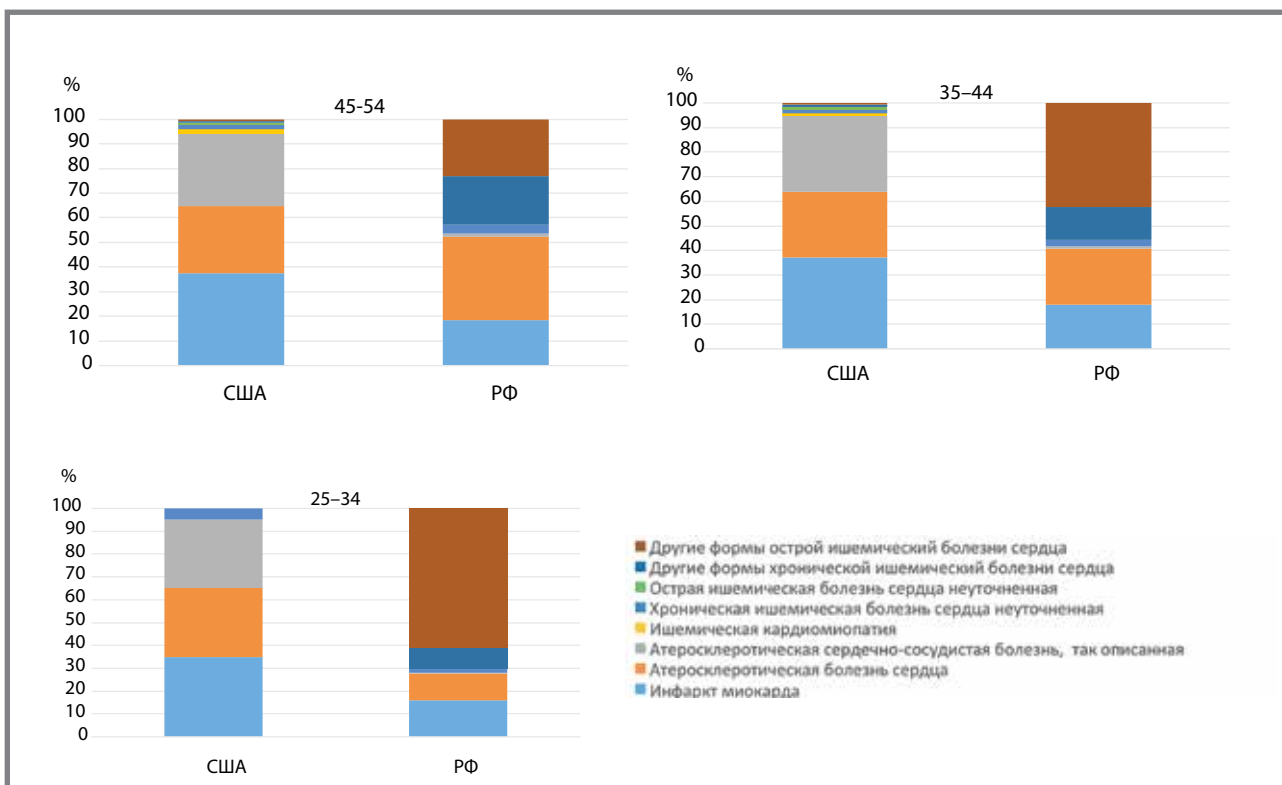


Таблица 2.

Удельный вес инфаркта миокарда в структуре смертности от ИБС в США и РФ в 2016 г.

Specific weight of myocardial infarction in the structure of mortality from IHD in the US and Russian Federation in 2016.

Страна A country	США USA %	РФ Russian Federation %
Возрастная группа Age group		
25–34	35,0	16,1
35–44	37,1	18,0
45–54	37,5	18,4
55–64	35,3	17,1
65–74	34,0	15,6
75–84	30,1	11,9
85+	24,0	8,0

тыс. населения соответственно. В возрастной группе 75–84 лет на долю этой патологии в РФ приходилось 53,7% и в США – 47,7%, в группе лиц 65–74 лет – 46,3 и 38% соответственно, среди населения 55–64 лет – 40,6% в РФ и 31% в США, в группе 45–54 лет 33,9 и 27% соответственно.

Удельный вес ИМ среди всех причин смерти от ИБС во всех исследуемых возрастных группах в РФ в 2016 г. был в 2–3 раза меньше, чем аналогичный показатель в США ($p < 0,05$). При этом смертность от ИМ в РФ во всех возрастных группах, кроме группы старше 85 лет, была выше в 1,4–1,6 раза ($p < 0,05$). Удельный вес смертности от ИМ в РФ среди лиц старше 85 лет составил 8%, в то время как в США – 24%. Смертность от ИМ в РФ в этой возрастной группе была на уровне $402,47 \pm 8,6$ на 100 тыс. населения, в США – $481,5 \pm 5,4$.

Удельный вес смертности от атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни в США составлял от 12,1 до 31% и был выше в младших возрастных группах. В РФ доля данной нозологии в смертности от ИБС не была столь значима и составляла от 0,4 до 2,6%.

Следует отметить, что другие формы острой и хронической ишемической болезни сердца, I24 и I25.8 соответственно, в структуре смертности от ИБС в США имели долю не более 1–2%, тогда как в РФ – 70% смертей в возрастной группе 25–34 лет. Удельный вес других форм хронической ишемической болезни сердца составлял 9,425% и был максимальным в группе лиц 65–74 лет. На другие формы острой ишемической болезни приходилось 3,4–60,8%. На долю остальных форм ИБС приходилось не более 7% смертельных исходов.

Заключение

Смертность от ИБС в Российской Федерации в 1990–2014 гг. находилась на высоком

уровне и превышала аналогичный показатель в США в возрастной группе 25–34 лет в 4,3 раза, 35–54 лет – в 3,1 раза, 45–75 лет в 3,4 раза и старше 75 лет – в 2,6 раза. С 2007 г. после внедрения КР в РФ во всех возрастных группах темп снижения смертности был более выраженным, чем в предыдущие годы, достигая 5,86% среди лиц 35–54 лет, что может свидетельствовать о положительном влиянии КР на качество оказания медицинской помощи пациентам.

В 2016 г. в США во всех возрастных группах более 90% смертности от ИБС было обусловлено тремя нозологиями: инфарктом миокарда, атеросклеротической болезнью сердца и атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью. Среди основных причин смертности в структуре ИБС в старших возрастных группах в РФ следует выделить атеросклеротическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и другие формы хронической ишемической болезни сердца. При этом, в возрастных группах младше 55–64 лет увеличивался удельный вес других форм острой ишемической болезни сердца, достигая 60,8% среди лиц 25–34 лет. Доля ИМ в структуре смертности от ИБС в различных возрастных группах в РФ составляла от 8 до 18,4%, в США – от 24 до 37,5%. Наибольший удельный вес ИМ отмечался в группе лиц 45–54 лет в обеих странах. При этом смертность от ИМ в РФ во всех возрастных группах, кроме группы старше 85 лет, была выше в 1,4 – 1,6 раза.

Соблюдение КР, как документа, содержащего четкие критерии постановки диагноза, а также самые современные и доказано эффективные и безопасные методы терапевтического и инвазивного лечения, включая своевременное проведение тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств, является одним из основополагающих принципов борьбы не только с развитием острого коронарного синдрома

и тяжестью его течения, но профилактике хронических форм ИБС и коронарной недостаточности. Подтверждением этого может являться в 2,6–4,3 раза более низкий уровень смертности от ИБС в США, по сравнению с РФ, с более низким удельным весом хронических форм.

Конфликт интересов

Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Кутишенко Н. П., Толпыгина, С. Н., Лукина Ю. В., Концевая А. В., Лишута А. С., Иванова Л. П. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (5s): 2–72.
2. Концевая А. В., Калинина, А. М., Колтунов, И. Е., Оганов Р. Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (2): 158–166.
3. Герасимов А. А., Полибин Р. В., Миндлина А. Я. Приверженность врачей амбулаторно-поликлинической организации клиническим рекомендациям при проведении профилактики повторного инфаркта миокарда. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 3: 25–30.
4. Оганов Р. Г. Основы доказательной медицины в кардиологии. Лечебное дело. 2007; 2: 3–11.
5. Самородская И. В., Степченко, В. И., Батрова Ю. В., Саверский А. В. Стандарты медицинской помощи в России и США. Менеджер здравоохранения. 2015; 4: 46–54.
6. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol. 1996; 28 (5): 1328–428.
7. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). Circulation. 1999; 99: 2829–2848.
8. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation. 2001; 103: 3019–3041.
9. Моисеев В. С., Терещенко С. Н., Павликова Е. П., Явелов И. С. Национальные рекомендации по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности. Медицинский альманах. 2006; 5
10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6: 415–500.
11. Task Force Members, Silber S., Albertsson P., Francisco F. Avilés, Paolo G. et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology// European Heart Journal. 2005: 804–847.
12. Суворов А. Ю., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д., Гинзбург М. Л. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (3): 247–252.
13. Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ефимов Г., Ковалишина О. В., Стасенко В. Л., и др. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи. Медицинский альманах. 2014; 4: 8–13.
14. Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В. Марков В., Эрлих А. Д. Как выполняются Национальные клинические рекомендации по лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в среднеурбанизированном городе Сибири по данным регистра Рекорд-2. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28 (3): 19–24.

References

1. Kutishenko N. P., Tolpygin, S. N., Lukin, Yu., kontsevaya A.V., Lichota A. S., Ivanova A. P., and others. the Efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2011; 7 (5s): 2–72 (in Russian).
2. Kontsevaya A. V., Kalinina M. A., Koltunov I. E., Oganov R. G. Socio-economic harm from acute coronary syndrome in the Russian Federation. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2011; 7 (2): 158–166 (in Russian).
3. Gerasimov A. A., Polibin R. V., Mindlina A. YA. The compliance of the outpatient physicians to the clinical guidelines for the prevention of the recurrent myocardial infarction. [Epidemiology of infectious diseases]. 2017; 3: 25–30 (in Russian).
4. Oganov, R. G. fundamentals of evidence-based medicine in cardiology. Medical business. 2007; 2: 3–11. (in Russian).
5. Samorodskaya I. V., Stepchenko, V. I., Butrova Y. V., Saversky A.V. Standards of medical care in Russia and the United States. Health manager. 2015; 4: 46–54 (in Russian).
6. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol. 1996; 28 (5): 1328–428.
7. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). Circulation. 1999; 99: 2829–2848.
8. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation. 2001; 103: 3019–3041.
9. Moiseev B. C., Tereshchenko S. N., Pavlikova E. P., Yavelov I. S. National recommendations for the diagnosis and treatment of acute heart failure. Cardiovascular therapy and prevention. 2006; 5 (in Russian).
10. National guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the ECG. Cardiovascular therapy and prevention 2007; 6: 415–500 (in Russian).
11. Task Force Members, Silber S., Albertsson P., Francisco F. Avilés, Paolo G. et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology// European Heart Journal. 2005: 804–847.
12. Suvorov, A., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Deev A. D., Ginzburg, M. L. Assessment of compliance with current clinical guidelines of cardiovascular therapy to improve outcomes in patients after a stroke (according to the register LIS-2). Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 11 (3): 247–252 (in Russian).
13. Briko N. I., brusina, Zueva L. P., Efimov, O. Kovalishin, V., Stasenko V. L., etc., the Criteria of epidemiological safety of medical care. Medical almanac. 2014; 4: 8–13 (in Russian).
14. Syrkina A. G., Belokopytova, N. V. Markov, V. Erlich A. D. how National clinical guidelines for the treatment of acute coronary syndrome with ST-segment elevation in the middle urbanized city of Siberia are implemented according to the Record-2 register. Siberian medical journal. 2013; 28 (3): 19–24 (in Russian).

Об авторах

- **Андрей Андреевич Герасимов** – аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 8 (926) 6019203; prostohunter@list.ru.

About the Authors

- **Andrey A. Gerasimov** – postgraduate student of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, First Moscow State Medical University them I. M. Sechenov Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). +7 (926) 6019203; prostohunter@list.ru.

Анализ динамики заболеваемости и факторов влияния на развитие пневмококковых инфекций у взрослого населения в Республике Саха (Якутия)

А. Н. Аргунова¹, Ж. В. Бондарева² (bondareva.zhv@gmail.com)

Е. С. Прокопьев³, О. М. Носихина⁴

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-38-45

¹ Медицинский институт Северо-Восточного Федерального университета им. М. К. Аммосова, г. Якутск

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток

³ Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), г. Якутск

⁴ Алданская центральная районная больница, г. Алдан

Резюме

Важность проблемы пневмококковой инфекции связана со значительной распространенностью, большим числом тяжелых осложнений, высокой летальностью и инвалидностью. В тоже время пневмококковую инфекцию можно предотвратить или снизить тяжесть клинических проявлений и осложнений за счет своевременной вакцинации. В статье представлены данные анализа показателей заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний и влияние вакцинации от пневмококковой инфекции на их динамику в группах риска взрослого населения Алданского района и г. Алдан Республики Саха (Якутия). В Алданском районе отмечается устойчивое превышение общероссийских показателей по заболеваемости пневмониями: в 2015 г. в 1,5 раза (499,3 на 100 тыс. населения) и в 2016 г. в 1,2 раза (500,8 на 100 тыс. населения). Показатели заболеваемости пневмониями в г. Алдан сопоставимы с общероссийскими данными. Показатель смертности от внебольничных пневмоний в Алданском районе в 2015 г. зарегистрирован на уровне 20,55 на 100 тыс. населения, в 2016 г. 18,5 на 100 тыс. населения, что выше общероссийских значений за эти годы в 4,3 и 3,8 раза соответственно. В г. Алдан уровень смертности от внебольничных пневмоний составил в 2015 г. 9,87 на 100 тыс. населения и в 2016 г. 15,8 на 100 тыс. населения и также превысил средние значения по Российской Федерации более чем в 2 раза. Вакцинация взрослого населения против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины Превенар 13 позволяет снизить заболеваемость пневмониями и респираторными инфекциями, сократить число случаев госпитализаций по поводу обострений или декомпенсаций основного заболевания среди взрослых пациентов с хроническими заболеваниями легких, с сердечной недостаточностью, с сахарным диабетом.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинопрофилактика, ПКВ-13

Для цитирования: Аргунова А. Н., Бондарева Ж. В., Прокопьев Е. С. Анализ динамики заболеваемости и факторов влияния на развитие пневмококковых инфекций у взрослого населения в Республике Саха (Якутия). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 38–45. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-38-45

Analysis of Morbidity Dynamics and Factors Influencing the Development of Pneumococcal Infections among the Adult Population of the Sakha Republic (Yakutia)

A. N. Argunova¹, Zh. V. Bondareva² (bondareva.zhv@gmail.com), E. S. Prokopiev³, O. M. Nosikhina⁴

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-38-45

¹ Medical Institute of M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk

² Pacific State Medical University, Vladivostok

³ Ministry of Healthcare of the Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk

⁴ Aldan Central Regional Hospital, Aldan

Abstract

The pneumococcal infection is an important issue due to its prevalence, numerous severe complications, high mortality rate and disability. However modern vaccination allows preventing of the pneumococcal infection and reduces the severity of clinical complications. This article presents the analysis of the morbidity and mortality indicators from community-acquired pneumonia and the effect of pneumococcal vaccination on its dynamic in the at-risk groups within the adult population of the Aldan area and the city of Aldan of the Sakha Republic (Yakutia). In the Aldan area pneumonia morbidity persistently exceeds the national Russian average: in 2015 – 1.5 times (499.3 per 100,000 population) and in 2016 – 1.2 times (500.8 per 100,000 population). The morbidity indicators in Aldan are comparable to the national values. The community-acquired pneumonia mortality rates in the Aldan area were 20.55 per 100,000 population in 2015, and 18.5 per 100,000 population in 2016; these values are, respectively, 4.3 and 3.8 times higher than the national average. In the city of Aldan the community-acquired pneumonia mortality rates were 9.87 per 100,000 population in 2015 and 15.8 per 100,000 population in 2016, which is more than double the national average in the Russian

Federation. Pneumococcal vaccinations of the adult population using the conjugate vaccine Prevenar 13 have been observed to lower the pneumonia morbidity and respiratory infections; the vaccinations also reduced the number of hospitalizations due to condition exacerbations or decompensations among adult patients with chronic lung disorders, cardiac insufficiency, and diabetes.

Key words: pneumococcal infection, vaccine prophylaxis, PCV13

For citation: Argunova A. N., Bondareva Zh. V., Prokopiev E. S. Analysis of Morbidity Dynamics and Factors Influencing the Development of Pneumococcal Infections among the Adult Population of the Sakha Republic (Yakutia). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 38–45. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-38-45 (in Russian)

Введение

Пневмококковая инфекция широко распространена и ее значимость в структуре общей заболеваемости населения продолжает увеличиваться. Эпидемический процесс при пневмококковых инфекциях проявляется спорадической и вспышечной заболеваемостью. В большинстве случаев пневмококковые инфекции имеют внебольничный характер [1]. Эта инфекция опасна для людей любого возраста, особенно для пациентов с хронической патологией дыхательной и сердечно-сосудистой систем, печени, почек, с иммунодефицитными состояниями. Кроме того, с возрастом вероятность развития инфекций увеличивается даже у здоровых и активных людей, что связано с ослаблением иммунных реакций при старении [2].

Важность проблемы пневмококковой инфекции связана со значительной распространенностью, большим числом тяжелых осложнений, высокой летальностью и инвалидностью. По данным ВОЗ, в 2015 г. от инфекций нижних дыхательных путей умерли 3,2 млн человек [3]. Внебольничная пневмония занимает первое место в структуре смертности от инфекционных заболеваний.

По данным ВОЗ и других источников, каждый год в мире от пневмококковой инфекции умирает около 600–800 тыс. взрослых [3, 4]. По информации ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, в Российской Федерации в 2015 г. заболеваемость взрослого населения внебольничными пневмониями составляла 337,09 на 100 тыс. населения (492 458 случаев), смертность – 4,78 на 100 тыс. населения (6976 случаев). В 2016 г. уровень заболеваемости внебольничными пневмониями вырос в 1,24 раза по сравнению с 2015 г. и составил 418,02 на 100 тыс. населения (612 012 случаев), смертность – 4,87 на 100 тыс. населения (7133 случая). Также по информации Роспотребнадзора, в 2016 г. наблюдался рост заболеваемости ОРВИ на 5,9% и гриппом в 1,8 раза.

В тоже время пневмококковую инфекцию можно предотвратить или снизить тяжесть клинических проявлений и осложнений за счет своевременной вакцинации [5–8]. Вакцинация снижает риск летальных исходов и является эффективным и экономически выгодным средством профилактики заболеваемости пневмококковой инфекцией, особенно на фоне роста резистентности возбудителей к антибиотикам. Согласно

позиции ВОЗ, пневмококковая инфекция признается самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней, а прививка – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость [2, 4].

С 2014 г. пневмококковая вакцинация включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации. К настоящему времени в России для профилактики пневмококковых инфекций зарегистрированы 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (Превенар 13). Полисахариды вызывают иммунный ответ по Т-независимому механизму, поэтому через несколько лет после вакцинации происходит снижение уровня защиты. В отличие от полисахаридных вакцин, конъюгированная с протеинами вакцина вызывает Т-зависимый иммунный ответ. Механизм защиты, создаваемый конъюгированной вакциной, заключается в формировании протеин-специфических Т- и полисахарид-специфических В-клеток памяти, которые позволяют создавать высокую концентрацию антител при контакте с пневмококковой инфекцией [9]. Превенар 13 (ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина) является инновационным высокотехнологичным комбинированным препаратом белково-полисахаридных конъюгатов 13 наиболее актуальных во всем мире и в России серотипов пневмококка [10, 11].

Целью настоящей работы стало изучение показателей заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний и влияние вакцинации от пневмококковой инфекции на их динамику в группах риска взрослого населения Алданского района и г. Алдан Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

Наблюдения проводились с 2015 по 2017 г. В исследовании были использованы данные формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», на основании которых выполнен анализ заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний населения Алданского района и г. Алдан (Республика Саха (Якутия). В изучении влияния вакцинации на заболеваемость приняли участие 652 взрослых пациента (324 мужчины и 328 женщин), вакцинированных против пневмококковой инфекции. Из них 408 человек также

получили дополнительно вакцинацию против гриппа. Все пациенты имели показания для вакцинации против пневмококковой инфекции. Вакцинация проводилась конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 в рамках Национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ МЗ РФ № 125н) в группах риска с целью профилактики пневмококковых инфекций. Вакцинация проводилась в амбулаторных условиях однократно, внутримышечно, в соответствии с инструкцией по применению препарата. На момент вакцинации у всех пациентов не наблюдалось обострения основного заболевания и симптомов респираторных инфекций. До вакцинации Превенар13 все участники исследования другими пневмококковыми вакцинами не прививались.

Периоды наблюдения составили 12 месяцев до вакцинации, 6 и 12 месяцев после нее. Оценивались данные за 2015–2017 гг. о количестве: обострений и декомпенсаций основного заболевания, госпитализаций по поводу обострения, внебольничных пневмоний, случаев ОРВИ.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 6.0. Статистическая достоверность оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В Республике Саха (Якутия) в 2016 г. уровень заболеваемости внебольничными пневмониями был выше общероссийского на 8% и составил 453,2 на 100 тыс. населения, что выше показателя 2015 г. в 1,4 раза (334,15 на 100 тыс. населения).

Анализ заболеваемости внебольничными пневмониями в Алданском районе и в г. Алдан (Республика Саха (Якутия) свидетельствует о неблагоприятной эпидемической обстановке в регионе (рис. 1). В Алданском районе отмечается устойчивое превышение общероссийских

показателей по заболеваемости пневмониями: в 2015 г. в 1,5 раза (499,3 на 100 тыс. населения) и в 2016 г. в 1,2 раза (500,8 на 100 тыс. населения). Показатели заболеваемости пневмониями в г. Алдан сопоставим с общероссийским. В 2015 г. уровень заболеваемости составил 395,2 на 100 тыс. населения и превысил средние цифры по Российской Федерации на 17%, а в 2016 г. был немного ниже общероссийских данных на 4,6% (399,9 на 100 тыс. населения). В целом в 2015–2016 гг. уровень заболеваемости внебольничными пневмониями в Алданском районе и г. Алдан оставался стабильно высоким, без существенной динамики.

Высокие показатели заболеваемости внебольничными пневмониями в Алданском районе и г. Алдан можно объяснить комплексным воздействием ряда природных и социальных факторов: климатическими, географическими особенностями территории, образом жизни населения, доступностью медицинской помощи, уровнем обращаемости населения в лечебно-профилактические учреждения [12]. Алданский район располагается в южной части Республика Саха (Якутия), на северо-востоке Евразии, характеризуется суровыми климатическими условиями с очень низкими зимними температурами и значительными перепадами температуры в зависимости от времени года.

В соответствии с физико-географическим (природным) районированием территории Российской Федерации, Алданский район относится к неблагоприятным для проживания регионам России, с интенсивным влиянием природных факторов на здоровье людей, с сильным напряжением адаптационных механизмов организма. Местные жители вынуждены длительно прибывать в закрытых помещениях, приспосабливаться к общему и местному охлаждению в зимний период. Сезонные изменения, связанные с низкими температурами в течение длительного времени, интенсивным потоком холодного воздуха в зимний период,

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости внебольничными пневмониями, на 100 тыс. населения

The dynamics of the incidence of community-acquired pneumonia, per 100 thousand of the population

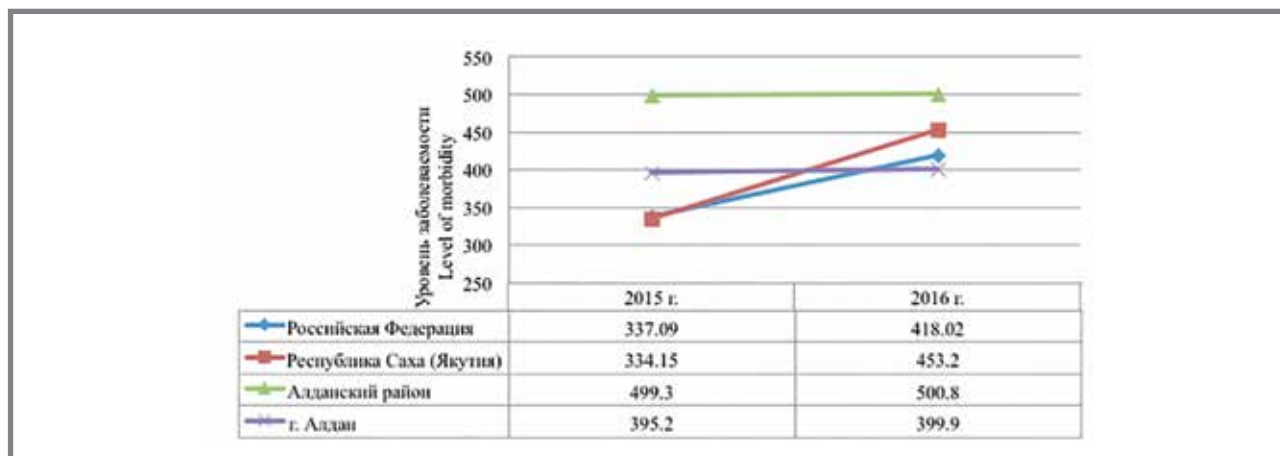
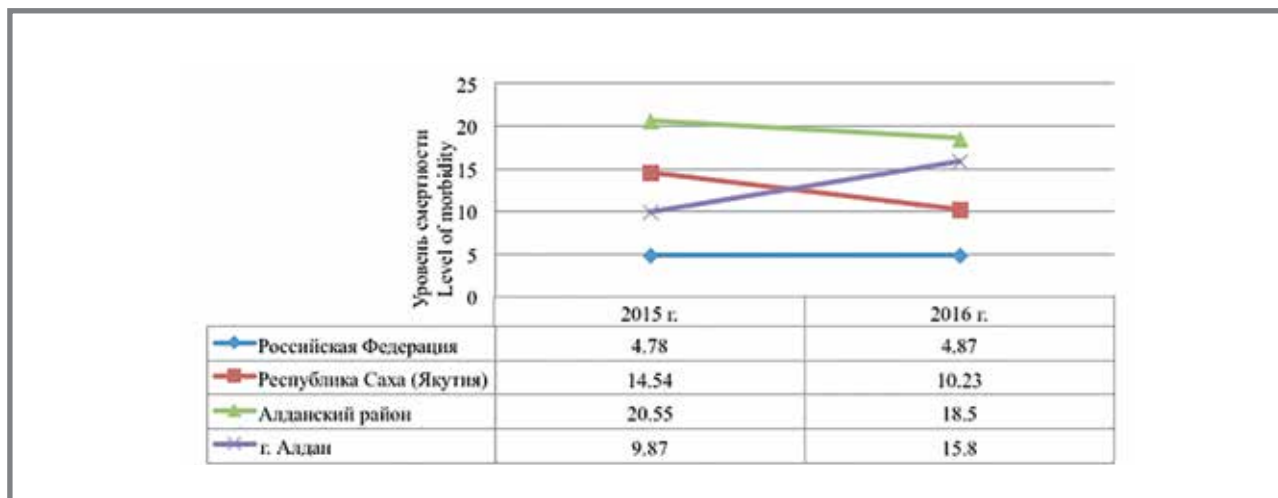


Рисунок 2.

Динамика смертности от внебольничных пневмоний, на 100 тыс. населения

The dynamics of mortality from community-acquired pneumonia, per 100 thousand of the population



оказывают нагрузку на органы дыхания, повышая теплотерии, влияя на эпителий дыхательных путей [12, 13]. Именно поэтому болезни органов дыхания жителей Республики Саха (Якутия) занимают одно из лидирующих мест в общей структуре заболеваемости. Кроме того характерна повышенная частота встречаемости затяжных и хронических форм бронхолегочной патологии [13].

Показатель смертности от внебольничных пневмоний на 100 тыс. населения в Алданском районе в 2015 г. зарегистрирован на уровне 20,55 на 100 тыс. населения, в 2016 г. – 18,5 на 100 тыс. населения, что выше общероссийского в 4,3 и 3,8 раза соответственно (рис. 2). В г. Алдан уровень смертности от внебольничных пневмоний составил в 2015 г. – 9,87 на 100 тыс. населения и в 2016 г. – 15,8 на 100 тыс. населения и также превысил средние значения по стране.

Значительное влияние на уровень заболеваемости и смертности от пневмоний оказывает вакцинация против пневмококковой инфекции.

В рамках проекта по оценке влияния вакцинации на заболеваемость взрослого населения выполнен анализ данных 652 пациентов, имеющих показания для иммунизации от пневмококковой инфекции и привитых конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 (г. Алдан, Якутия).

Основная часть обследованных пациентов (более 70%) относилась к среднему и пожилому возрасту (рис. 3). Распределение участников исследования по возрастному составу: 20 % вакцинированных были младше 50 лет, 37% в возрасте 50–60 лет, 34% в – 61–75 лет, 9% – старше 75 лет.

Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями, имеют очень высокий риск развития пневмококковой инфекции. К таким пациентам должно быть особое внимание как к группам высокого риска развития инфекционных заболеваний, в том числе гриппа и пневмонии. В нашем исследовании основными факторами риска являлись хронические заболевания легких (ХЗЛ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет

Рисунок 3.

Возрастная структура участников исследования

Age structure of study participants

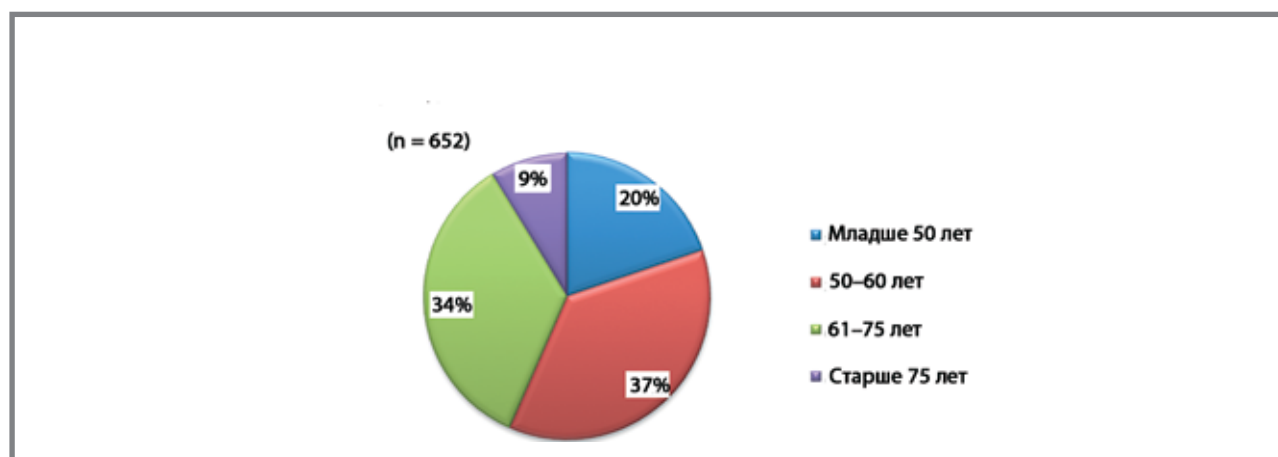
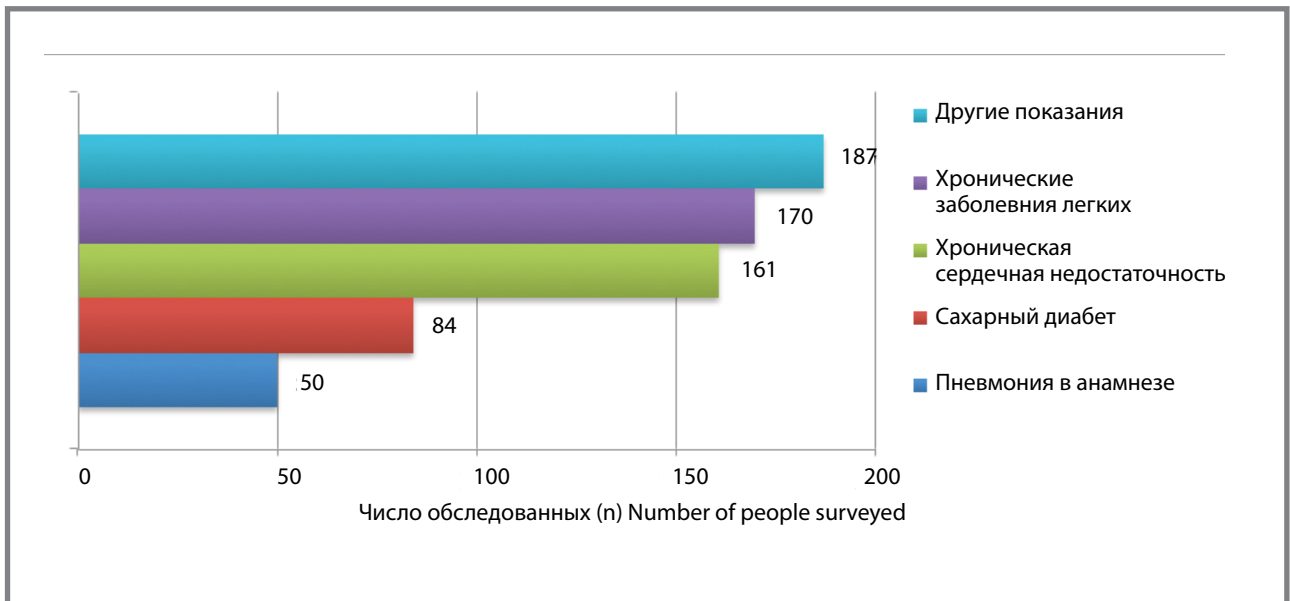


Рисунок 4.

Показания для вакцинации ПКВ13 у пациентов, включенных в исследование
Indications for vaccination of Prevnar 13 in patients enrolled in the study



(СД) (рис. 4). Надо отметить, что 62% пациентов, принимавших участие в исследовании, были привиты одновременно против гриппа и пневмококковой инфекции.

Итоги наблюдений за год после вакцинации представлены в таблице 1. При оценке уровня заболеваемости через 12 месяцев после вакцинации ПКВ13 у всей когорты вакцинированных снизилась заболеваемость ОРВИ в 1,9 раз ($p < 0,01$).

Также у наблюдаемых пациентов число обострений основного заболевания уменьшилась в 3,2 раза ($p < 0,001$), количество госпитализаций по поводу основного заболевания снизилось в 1,7 раз ($p < 0,05$), количество случаев пневмоний сократилось в 2,2 раза ($p < 0,001$). В результате иммунизации ПКВ13 достигнуто снижение заболеваемости и частоты госпитализаций у взрослого населения из групп риска. Особенно заметны

Таблица 1.

Количество случаев заболеваний и госпитализаций до и после иммунизации вакциной Превенар 13 (ПКВ13) среди обследованных пациентов, имеющих показания для вакцинации

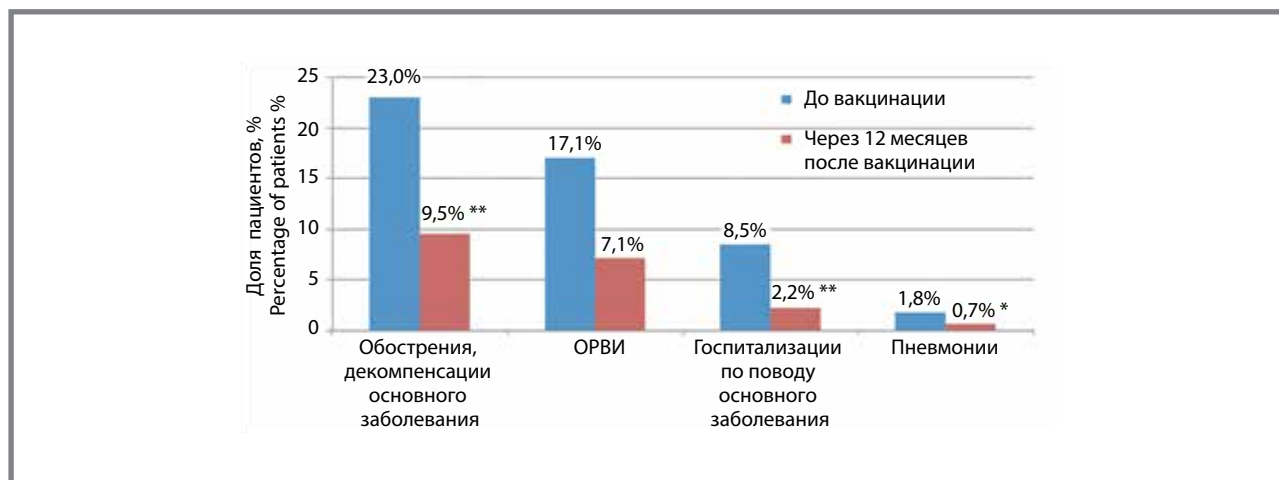
The number of cases of illness and hospitalizations before and after immunization with Prevnar 13 among the patients who had been tested for vaccination

Группа Group	Обострения, декомпенсации основного заболевания Exacerbations, decompensation of the underlying disease		ОРВИ ARVI		Госпитализации по поводу основного заболевания Hospitalization of the underlying disease		Пневмонии Pneumonia	
	до вакцинации ПКВ13 before vaccination Prevnar 13	через 1 год after 1 year	до вакцинации ПКВ13 before vaccination Prevnar 13	через 1 год after 1 year	до вакцинации ПКВ13 before vaccination Prevnar 13	через 1 год after 1 year	до вакцинации ПКВ13 before vaccination Prevnar 13	через 1 год after 1 year
Все иммунизированные ПКВ13, All immunized Prevnar 13 n = 652	240 (38,4%)	76 (11,6%)	144 (22%)	76 (11,6%)	53 (8,1%)	30 (4,6%)	11 (1,7%)	5 (0,76%)
Иммунизированные ПКВ13 и от гриппа, immunized Prevnar 13 and against flu n=408	94 (23,0%)	39 (9,5%)	70 (17,1%)	29 (7,1%)	35 (8,5%)	9 (2,2%)	8 (1,8%)	3 (0,7%)

Рисунок 5.

Сравнение частоты заболеваний и госпитализаций до и после иммунизации ПКВ13 в группе сочетанной вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции (n = 408)

Comparison of disease incidence and hospitalizations before and after immunization of Prevnar 13 in the group of concomitant vaccination against influenza and pneumococcal infection (n = 408)



Примечание: Критерий достоверности различий между показателями: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$. The criterion for the reliability of the differences between the indicators: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

снижение случаев развития пневмоний и уменьшение частоты обострений хронических заболеваний.

В группе пациентов, вакцинированных одновременно от пневмококковой инфекции и гриппа (рис. 5), также было продемонстрировано снижение обострений и декомпенсаций хронических заболеваний (в 2,4 раза, $p < 0,001$) и частоты госпитализаций (в 3,8 раза, $p < 0,001$). За год наблюдений в этой группе, по сравнению с пациентами, вакцинированными только от пневмококковой инфекции, более значимой была

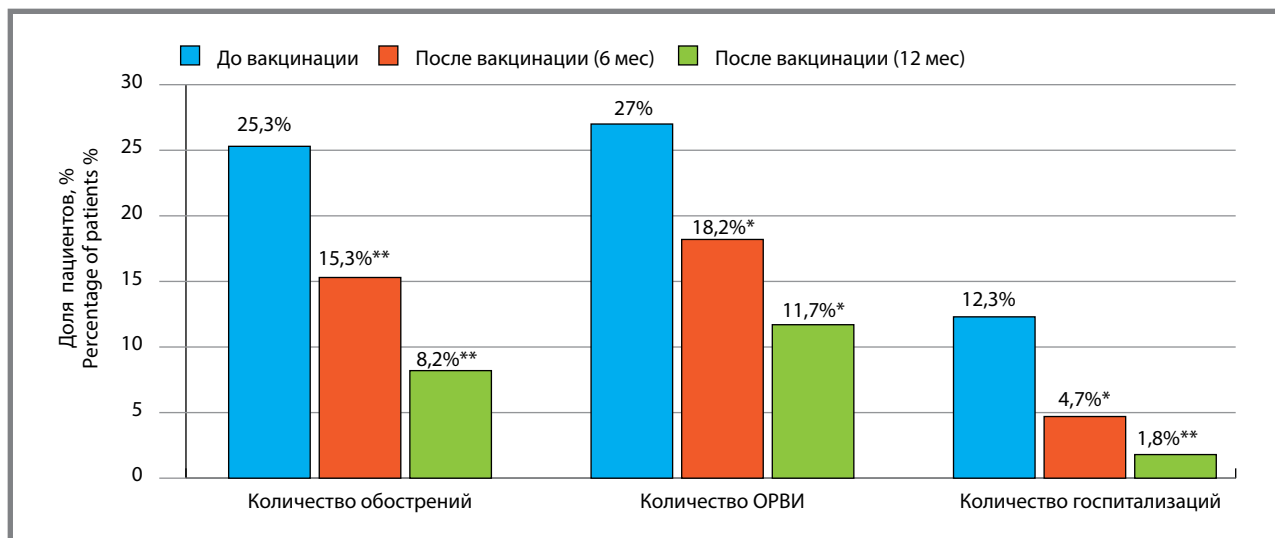
динамика заболеваемости ОРЗ и пневмониями: частота ОРВИ снизилась в 2,4 раза ($p < 0,001$), количество внебольничных пневмоний уменьшилось в 2,6 раза ($p < 0,01$).

Одной из основных причин обострения хронических заболеваний у пациентов с патологией бронхолегочной системы являются бактериальные или вирусные респираторные инфекции, причем около половины из них вызваны бактериями [3]. *S. pneumoniae* является одним из главных бактериальных триггеров обострения (до 27% случаев) [1].

Рисунок 6.

Динамика случаев обострения основного заболевания, ОРВИ, числа госпитализаций среди пациентов с хроническими заболеваниями легких до и после вакцинации ПКВ13 (n = 170)

The dynamics of cases of exacerbation of the underlying disease, SARS, the number of hospitalizations among patients with chronic lung diseases before and after vaccination Prevnar 13 (n = 170)



Примечание: Критерий достоверности различий между показателями: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$. The criterion for the reliability of the differences between the indicators: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

Пневмококковые инфекции представляют серьезную угрозу здоровью пациентов с хроническими заболеваниями легких, поэтому нам важно было оценить эффективность иммунопрофилактики ПКВ13 в этой группе риска.

При анализе данных в группе пациентов с хронической патологией бронхолегочной системы (170 человек), иммунизированных ПКВ13, наблюдалось стойкое снижение количества обострений основного заболевания через 6 месяцев после вакцинации в 1,7 раза ($p < 0,001$), через 12 месяцев – в 3,1 раза ($p < 0,001$) (рис. 6). Количество случаев ОРВИ у данной когорты пациентов снизилось в 1,5 раза через 6 месяцев после вакцинации ($p < 0,01$) и показало сокращение в 2,3 раза через 12 месяцев ($p < 0,01$). Было достигнуто снижение числа госпитализаций у данной группы в 2,6 раза через 6 месяцев и в 6,8 раз – через год после иммунизации ($p < 0,001$).

Результаты исследования демонстрируют снижение заболеваемости пневмониями и респираторными инфекциями, сокращение числа случаев госпитализаций по поводу обострений или декомпенсаций основного заболевания среди взрослых пациентов с хронической патологией. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности программы вакцинации против пневмококковой инфекции, проводимой в регионе.

Выводы

1. В Алданском районе и г. Алдан в 2015 – 2016 гг. заболеваемость внебольничными пневмониями сохранялась на высоком уровне, без существенной динамики, на уровне общероссийских показателей или несколько превышая их.
2. Уровень смертности от пневмоний на 100 тыс. населения в Алданском районе превысил общероссийские показатели в 4,3 раза в 2015 г. и 3,8 раза в 2016 г. В г. Алдан показатели смертности от внебольничных пневмоний превысили средние данные по стране в 2,1–3,2 раза.
3. В исследуемой группе взрослых пациентов, имеющих риск развития пневмококковой

инфекции, после применения ПКВ13 достоверно снижается количество инфекционных обострений, уменьшается количество случаев пневмонии, снижается число госпитализаций.

4. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с хроническими заболеваниями способствует уменьшению частоты обострений и декомпенсаций основного заболевания, снижению респираторных инфекций. Наибольшей эффективности по снижению уровня заболеваемости у пациентов из групп риска удается достичь при одновременной вакцинации от гриппа и от пневмококковой инфекции.

Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины Превенар 13 взрослого населения позволит снизить заболеваемость пневмониями, количество обострений и госпитализаций у пациентов с хроническими заболеваниями легких, с сердечной недостаточностью, с сахарным диабетом.

Наше исследование продемонстрировало эффективность иммунизации против пневмококковой инфекции в когорте вакцинированных. Однако для популяционного эффекта необходима массовая вакцинация среди жителей региона. Популяционный иммунитет особенно важен для лиц старших возрастных групп и лиц с хроническими заболеваниями, поскольку среди контингентов отмечается высокий риск развития пневмококковой инфекции. Включение иммунизации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь прививок и в региональные программы иммунизации позволит достичь популяционного эффекта вакцинации и снизить уровень заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний.

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

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Литература

1. Баранов А. А., Брико Н. И., Намазова-Баранова Л. С. Современная клинко-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. Лечащий врач. 2012; 4: 79–83.
2. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015.
3. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. February 2016.
4. World Health Organization (WHO). 10 facts on immunization. April 2012.
5. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 1: CD000422.
6. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2007; 82 (12): 93–104.
7. Ильина С. В., Белецкая О. А., Сабитов А. У. Результаты оценки эффективности и безопасности применения конъюгированных пневмококковых вакцин в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 6: 55–59.
7. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2014–2015. Morb. Mortal. Wkly Rep. 2014; 63 (32): 691–697.
9. Vos Q, Lees A, Wu Z.Q, Snapper C.M., Mond J.J. B-cell activation by T-cell-independent type 2 antigens as an integral part of the humoral immune response to pathogenic microorganisms. Immunol Rev 2000; 176: 154–70.
10. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н., Родионова О. В. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 42–46.
11. Костинов М. П., Чучалин А. Г., Коровкина Е. С. Инновационная вакцина против пневмококковой инфекции в профилактике обострений хронических заболеваний у взрослых. - Здоровоохранение Российской Федерации. 2015; 59 (5): 49–53.
12. Григорьева Е. А., Кирьянцева Л. П. Погодные условия как фактор риска развития болезней органов дыхания населения и меры по их профилактике на примере студенческой молодежи. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014; 51: 62–68
13. Луценко М. Т., Пирогов А. Б. Хронические заболевания легких в условиях севера России. Фундаментальные исследования. 2012; 4–1: 74–79.

References

1. Baranov A. A., Briko N. I., Namazova-Baranova L. S. Contemporary clinico-epidemiological characteristic of the pneumococcal infections. Lechashchiy vrach [Therapist]. 2012; 4: 79–83 (in Russian).
2. Vaccine Prophylaxis for Pneumococcal Infection. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii [Federal clinical guidelines]. Moscow; 2015 (in Russian).
3. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. February 2016.
4. World Health Organization (WHO). 10 facts on immunization. April 2012.
5. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 1: CD000422.
6. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2007; 82 (12): 93–104.
7. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2014–2015. Morb. Mortal. Wkly Rep. 2014; 63 (32): 691–697.
8. Ilyina S. V., Beletskaya O. A., Sabitov A. U. The efficiency and safety of using pneumococcal conjugate vaccines in the Russian Federation. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2013; 6: 55–59 (in Russian).
9. Vos Q, Lees A, Wu ZQ, Snapper C.M., Mond J.J. B-cell activation by T-cell-independent type 2 antigens as an integral part of the humoral immune response to pathogenic microorganisms. Immunol Rev 2000; 176: 154–70.
10. Ignatova G. L., Antonov V. N., Rodionova O. V. The effectiveness of using the conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease for 3 years. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 42–46 (in Russian).
11. Kostinov M. P., Chuchalin A. G., Korovkina Ye. S. The innovative vaccine against pneumococcus infection as prevention of exacerbations of chronic diseases in adults. Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii [Health of the Russian Federation]. 2015; 59 (5): 49–53 (in Russian).
12. Grigorieva E. A., Kir'yantseva L. P. Weather as a risk factor in respiratory morbidity and preventive measures among students. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of the Physiology and Pathology of Breathing]. 2014; 51: 62–68 (in Russian).
13. Lutsenko M.T., Pirogov A.B. Chronic respiratory diseases in conditions of North Russia. - Fundamental'nyye Issledovaniya [Basic Research]. 2012; 4–1: 74–79 (in Russian).

Об авторах

- **Аграфена Николаевна Аргунова** – к. м. н., доцент кафедры Госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии Медицинского института Северо-Восточного Федерального университета им. М. К. Аммосова. г. Якутск, ул. Стадихина, 81. an.argunova@s-vfu.ru
- **Жанна Викторовна Бондарева** – к. м. н., доцент Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, г. Владивосток. (bondareva.zhv@gmail.com).
- **Оксана Михайловна Носихина** – заместитель по лечебной части главного врача Алданской центральной районной больницы +7(41145) 32803.
- **Егор Спиридонович Прокопьев** – главный специалист-терапевт Минздрава Республики Саха (Якутия)

About the Authors

- **Agrafena N. Argunova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of the Northeastern Federal University. M. K. Ammosov. Yakutsk, st. Stadukhina, 81. an.argunova@s-vfu.ru.
- **Zhanna V. Bondareva** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of Pacific State Medical University, Vladivostok. bondareva.zhv@gmail.com.
- **Oksana M. Nosikhina** – deputy on the medical part of the chief doctor of the Aldan Central District Hospital +7 (41145) 32803.
- **Egor S. Prokopiev** – chief specialist-therapist of the Ministry of Healthcare of the Republic of Sakha (Yakutia).

ИНФОРМАЦИЯ КОМПАНИИ PFIZER В РОССИИ

Вакцинация Превенар 13® в рутинной практике показала 73% эффективность в отношении снижения риска госпитализации в связи с внебольничной пневмонией у взрослых в возрасте 65 лет и старше

Пресс-релиз (выдержки)

Компания Pfizer Inc. представила данные исследования эффективности в рутинной практике вакцинации Превенар 13® (конъюгированной пневмококковой тринадцативалентной вакциной, ПКВ13) – снижение на 73% риска госпитализации по поводу внебольничных пневмоний у взрослых в возрасте 65 лет и старше. Результаты опубликованы в журнале «Клинические инфекционные заболевания» (Clinical Infectious Diseases) 22 мая 2018 г.

Выбранный дизайн исследования – популяционное наблюдательное проспективное исследование случай-контроль с отрицательным контролем – считается надежным типом наблюдательного исследования для оценки эффективности вакцины в реальной практике. 88% участников исследования имели, по меньшей мере, один основной фактор риска пневмококковой пневмонии, в том числе хроническую obstructивную болезнь легких (53%), ишемическую

болезнь сердца (35%), застойную сердечную недостаточность (32%) и диабет (32%), 46% имели иммунодефицитные состояния, в том числе по причине хронической патологии почек (23%) и онкологической патологии (19%). Средняя длительность госпитализации при внебольничной пневмонии (ВБП) составляла 6 дней. 6,5% пациентов с ВБП умерло во время первоначальной госпитализации, еще 12,7% – в течение последующих 30 дней.

В РФ пневмококк лидирует как возбудитель бактериальных менингитов среди взрослых старше 25 лет: среди этиологически расшифрованных случаев показатель заболеваемости составил 0,18–0,22 на 100 тыс. населения для пневмококковых менингитов, в сравнении с 0,11–0,03 для менингококковых менингитов и 0,01 для гемофильных менингитов. Среди возрастной когорты 25 лет и старше летальность при пневмококковых менингитах составляет 20–29%.

Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и вакцинопрофилактика в Курганской области (1983–2017 гг.)

В. В. Погодина¹ (pogodina_v_v@mail.ru), М. С. Щербинина², С. М. Скрынник³, Н. Г. Бочков¹, Н. М. Колясникова¹, Н. А. Широкова⁴

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56

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

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

³ ГБУ «Курганская областная специализированная инфекционная больница»

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Курганской области»

Резюме

Актуальность. Уральский федеральный округ (УФО) относится к высокоэндемичным территориям по клещевому энцефалиту (КЭ) в РФ. Эпидемиологическая ситуация по КЭ детально изучена в Свердловской, Челябинской областях и незначительно в Курганской области. Отсутствуют сведения об эволюции КЭ в данном регионе, структуре популяционного иммунитета, состоянии вакцинопрофилактики. В статье представлена динамика эпидемиологической ситуации по КЭ в Курганской области за 30-летний период. Материалы и методы. Использованы отчеты экспедиций ИПВЗ АМН СССР за 1983–2007 гг., а также материалы лечебно-профилактических организаций области за 2007–2017 гг. Для изучения популяционного иммунитета применялись следующие методы: реакция торможения гемагглютинации (РТГА), реакция нейтрализации (РН), иммуноферментный анализ (ИФА). Детекция IgG проводилась с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Штаммы и изоляты РНК вируса КЭ (ВКЭ), выделенные в 1983–2007 гг., иммунотипировали в реакции диффузионной преципитации в агаре (РДПА) и генотипировали методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с генотипспецифическими зондами.

Результаты и обсуждения: Курганская область является высокоэндемичной территорией по КЭ. Заболеваемость на 100 тысяч населения составила: 1983 г. – 18,3, с максимальным подъемом в 1996 г. – 44,1, и снижением в 2000–2012 гг. – 13,5. Имунная прослойка населения на эпидемически значимых территориях по данным РТГА составляет 15–20% (РН 66%), в районах со спорадической заболеваемостью 8% (РН 21–50%), на неэндемичных территориях 3,0%. На современном этапе в области отмечено расширение нозоареала ВКЭ за счет ранее менее значимых восточных районов. На 01.01.2017 г. полнота охвата вакцинацией всего населения области достигла 39,3%. Клиническая эффективность вакцинации проявилась в увеличении лихорадочных форм заболевания КЭ и снижении менингеальных и очаговых. В 2004–2012 гг. число вакцинированных пациентов составило 20,3% от общего числа больных.

Эволюция КЭ на данной территории проявилась в расширении нозоареала инфекции, увеличении сроков сезонной активности клещей, изменении генетической структуры популяции ВКЭ до абсолютного доминирования сибирского подтипа.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, динамика заболеваемости, популяционный иммунитет, вакцинопрофилактика, сибирский подтип.

Для цитирования: Погодина В. В., Щербинина М. С., Скрынник С. М. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и вакцинопрофилактика в Курганской области (1983 – 2017 гг.). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 46–56. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56

Epidemiological Situation of Tick-Borne Encephalitis in the Kurgan Region (1983–2017)

V. V. Pogodina¹, M. S. Shcherbinina², S. M. Skrynnik³, N. G. Bochkova¹, N. M. Kolyasnikova¹, N. A. Shirokova⁴

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56

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

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ Kurgan regional hospital, Kurgan.

⁴ The Center of hygiene and epidemiology in the Kurgan, Kurgan.

Abstract

Relevance. The Ural Federal district (Ural Federal district) is a highly endemic tick-borne viral encephalitis (TBEV) territories in the Russian Federation. The epidemiological situation on the TBEV is studied in Sverdlovsk and Chelyabinsk regions and slightly

shown in the Kurgan region. There is no information about the evolution TBEV, the structure of immunity population, vaccine prevention in the Kurgan region. The article presents the dynamics epidemiological situation on TBEV in the Kurgan region over a 30-year period.

Materials and methods: Used expedition reports, viral encephalitis named after the Academy of medical Sciences of the USSR for 1983–2007, as well as materials of medical institutions of the Kurgan region 2007–2017.

For population immunity used: hemagglutination test (HAI-test), neutralization test (NT). To identify specific antibodies – IgG, IgM, antigen of TBEV, sets of reagents of ELISA from «Vector-Best» were used. To immunotypically and genotypically Strains and isolates RNA of TBEV isolated in 1983–2007, used precipitation in agar (RDPA) and by RT-PCR technique in real time with genotypespecific probes.

Results and discussions: Kurgan region is a highly TBEV endemic area. the morbidity rate – 18,3 per 100 thousand people 1983. Maximum elevation – 44.1 in 1996 to and decrease to 13.5 in 2000–2012. The immune part of the population according hemagglutination tests, on epidemiologically significant territories is 15–20%, (66% NT), in the regions with sporadic incidence is 8%, (21–50% NT), in non-endemic territories – 3%. At the present stage, the region marked the expansion of nosoreal TBEV due to the previously less significant Eastern regions. In Kurgan region vaccination coverage against TBE 39.3%. The clinical efficacy of vaccination was manifested in an increase in fever forms of TBE disease and a decrease in meningeal and focal forms of the disease. In the period 2004–2012 the number of vaccinated patients was 20.3% of the total number of patients.

Conclusions. Evolution of tick-borne encephalitis manifested the expansion of nosoreal TBEV, increase seasonal activity of ticks, the TBEV Siberian subtype is absolutely dominating.

Key words: tick-borne encephalitis, morbidity dynamics, population immunity, vaccine prevention, Siberian subtype.

For citation: Pogodina V. V., Shcherbinina M. S., Skrynnik S. M. et al. Epidemiological Situation of Tick-Borne Encephalitis in the Kurgan Region (1983–2017). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (4): 46–56. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56 (in Russian)

Введение

В последние десятилетия основная заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) в стране приходилась на Урал и Сибирь. В 1990-е годы на Урале регистрировалось 42,2% всей заболеваемости, в Западной Сибири – 32,2%, в Восточной Сибири – 17,4% [1].

В настоящее время (2014–2015 гг.) высокий уровень заболеваемости приходится на Сибирский федеральный округ, при снижении ее в Уральском федеральном округе (УФО) [2]. Снижение уровня заболеваемости в УФО можно связать с массовой вакцинопрофилактикой населения в Свердловской и Челябинской областях [3].

На рубеже XX–XXI веков наблюдается эволюция КЭ, отражающаяся в его эпидемиологических, эпизоотологических, клинических и вирусологических характеристиках и обусловленная природными и социально-экономическими факторами. К таким факторам относятся антропогенная трансформация природных ландшафтов, изменение климата, расширение нозоареала, увеличение сроков сезонной активности клещей, изменение групп высокого риска заражения, преимущественно за счет городского населения. Наблюдается патоморфоз, изменения структуры клинических форм заболевания под влиянием вакцинации, а также доминирование сибирского подтипа вируса КЭ (ВКЭ). Указанные изменения регистрируются в Свердловской и Челябинской областях [4–7].

Курганская область относится к высокоэндемичным по КЭ регионам УФО. Эпидемиологическая ситуация по КЭ в области изучена недостаточно и отражена лишь в отдельных публикациях [8, 9]. Отсутствуют сведения об уровне и структуре популяционного иммунитета, состоянии

вакцинопрофилактики. Не изучено проявление эволюции КЭ в данном регионе.

В материалах Роспотребнадзора по РФ было обращено внимание на Курганскую область, как на территорию с особо высоким уровнем заболевания КЭ среди вакцинированного населения [10, 11]. Описан необычный случай летального исхода КЭ у многократно привитого пациента [12]. Не ясны причины недостаточной эффективности вакцинального иммунитета на данной территории.

В связи с изложенным, изучение ситуации по КЭ в Курганской области является актуальным.

Цель исследования состоит в определении особенностей КЭ в Курганской области на основании анализа эпидемиологической ситуации за длительный период (1983–2017 гг.) с учетом вакцинопрофилактики и заболеваемости привитых.

Материалы и методы

Использованы отчеты экспедиции института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР за 1983–1990 гг. и результаты дальнейших совместных исследований со специалистами Курганской области; журналы регистрации инфекционной заболеваемости (форма Ф-60у); карты эпидемиологического обследования очага инфекции; статистическая форма отчетности о движении инфекционной заболеваемости (форма 2); статистическая форма отчетности о профилактических прививках (форма 5); статистическая форма отчетности о привитости населения против инфекционных заболеваний (форма 6); сертификаты профилактических прививок.

Для лабораторной диагностики КЭ и изучения популяционного иммунитета применялись следующие методы: реакция торможения гемагглютинации (РТГА), реакция нейтрализации (РН).

Титрование ВКЭ проводили путём заражения в мозг белых мышей массой 6–7 г или в культуре клеток СПЭВ по цитопатогенному действию, определяя IgИН по ЛД₅₀ и ТЦД₅₀. Штамм Айна сибирского подтипа ВКЭ брали в разведениях от 10⁻³ до 10⁻⁹.

Иммуноферментный анализ (ИФА) применяли для детекции антител IgG к ВКЭ с использованием наборов производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Кровь брали в строгом соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Определение вирусофорности клещей *Ixodes persulcatus* методом ИФА в различные годы:

- В 1983–1990 гг. использован прямой метод ИФА на твердофазовом носителе [13]. Порог чувствительности данного метода позволяет выявить антиген ВКЭ непосредственно в суспензии клещей при уровне инфекционности 10³ до 10⁴ БОЕ/мл [14].
- В 2000–2001 гг. проводили ИФА на тест-системах производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Для изоляции вируса КЭ использовали суспензии, приготовленные из пулов по 10 экземпляров или индивидуальных имаго *Ixodes persulcatus*.

Суспензиями и СПЭВ заражали белых мышей массой 5–6 г. Использование мышей для РН и выделения вируса проводилось с разрешения Этического комитета ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАН, 2016 г.

Изолированные штаммы для определения серотипа иммунотипировали в реакции диффузионной преципитации в агаре (РДПА), а также генотипировали методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с генотипспецифическими зондами [4, 7].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Microsoft® Office Excel 2007. Вычисляли значение средних величин ($\bar{M}$), стандартной ошибки (m) среднеквадратического отклонения.

Расчет коэффициентов распространения отдельных болезней или классов болезней среди всего населения или отдельных его групп на 100 тыс. населения.

Результаты и обсуждение

Характеристика природного очага ВКЭ Курганской области

Курганская область (Зауралье) расположена на юго-западе Западно Сибирской равнины Азиатской части России. Площадь территории – 71,5 тыс. кв. км. Климат, особенно на юго-востоке резко континентальный: зима продолжительная, холодная, лето теплое, с периодическими засухами. Территория расположена в лесостепной севера

и северо-запада и степной юго- и юго-востока зонах. Лесистость области составляет 27,4%, достигая 30–40% на севере и 5% – на юге, что в два раза ниже, чем в среднем по стране. В целом, мелколиственные покровы занимают 74% лесопокрывной площади, хвойные – 25% и 1% – кустарники. Растительные покровы представлены смешанными (березово-осиновыми) лесами с густым подлеском и незначительно – хвойными борами. В области обширная сеть рек, пресных и минерализованных озер. Животный мир представлен копытными, хищниками и многочисленными мелкими мышевидными и крупными грызунами. Преобразование естественных ландшафтов связано с хозяйственной деятельностью.

Главные отрасли производства: машино – и автостроение, фармацевтическое производство, производство стройматериалов, оборудования для газовой и химической промышленности; пищевая промышленность: мясная, мукомольная, маслосыродельная, молочная.

Численность населения области на 01.01.2016 г. – 854 128 человек.

Динамика заболеваемости

Регистрируемая до 60-х годов XX века на территории 4–5 районов спорадическая заболеваемость (0,1 – 0,6 случая на 100 тыс. населения) с 1954 г. начинает интенсивно расти, приобретая в 1980–1990 гг. характер 4–5-летнего чередования различной интенсивности пиков и критических ее спадов (18,9 – в 1985 г., 11,8 – в 1989 г., 21,7 – в 1993 г., 44,1 – в 1996 г. и 35,4 на 100 тыс. населения – в 1999 г.), доведя число эндемичных районов до 14-ти в 1997 г. и 19 – в настоящее время.

Высокие показатели заболеваемости могли быть связаны с отменой в качестве акарицидного средства стойкого хлорсодержащего органического препарата прямого действия на переносчиков – ДДТ (дуст), пагубно влияющего на экологию.

В XXI веке характер динамики заболеваемости при более низких показателях ее интенсивности сохранился.

В Курганской области пики заболеваемости пришлось на 2001, 2005 и 2011 гг. с последующим снижением заболеваемости до стабильно невысокого уровня. В Курганской области в 2017 г. отмечено некоторое повышение заболеваемости до 3,41 на 100 тыс. населения (табл. 1).

В динамике заболеваемости 2000-х годов отмечены два периода:

- 1-й период (2000–2012гг.) – долговременный период высоких показателей интенсивности эпидемического процесса – от 20,5 до 8,3 на 100 тыс. населения населения, со средним показателем 13,5 на 100 тыс. населения;
- 2-й период (2013 – 2017 гг.) – кратковременный

Таблица 1.

Структура заболеваемости клещевым энцефалитом в Курганской области в 2000–2017 гг. (данные статистической формы и журнала учета и регистрации инфекционной заболеваемости Ф-60)

Год Year	Заболело всего Ill Total	В том числе including							
	абс. abs.	мужчин Men's			Женщин Women				
		на 100 тыс. человек per 100 ths people	%	абс. abs.	на 100 тыс. чел. per 100 ths people	%	абс. abs.	на 100 тыс. чел. per 100 ths people	%
2000	116	10,6	7,2	74	14,4	63,7	42	7,2	36,3
2001	192	17,7	11,9	110	21,5	57,3	82	14,2	42,7
2002	110	10,2	6,8	82	16,2	74,5	28	4,9	25,5
2003	150	14,1	9,3	101	20,3	67,3	49	8,6	32,7
2004	160	15,9	9,9	105	22,7	65,6	55	10,1	34,4
2005	203	20,5	12,6	128	28,1	63,1	75	13,9	37,1
2006	86	8,8	5,3	50	11,1	58,1	36	6,7	41,9
2007	105	10,8	6,5	68	15,3	64,8	37	7,1	35,2
2008	96	10,0	5,9	59	13,4	61,5	37	7,1	38,5
2009	83	8,7	5,1	56	12,8	67,5	27	5,2	32,5
2010	146	15,4	9,1	91	21,1	62,3	55	10,7	37,7
2011	171	18,8	10,6	106	25,4	62,1	65	13,2	38,1
2012	74	8,3	4,4	45	10,9	60,8	29	6,0	39,1
2013	34	3,8	1,9	23	5,6	67,6	11	2,3	32,4
2014	23	2,6	1,3	16	4,0	69,6	7	1,5	30,3
2015	15	1,7	0,8	7	1,8	46,7	8	1,7	53,3
2016	17	7,0	1,0	12	3,1	70,6	5	1,1	29,4
2017	29	3,41	1,1	19	4,8	63,6	10	2,2	36,4
Всего Total	1810			1152			658		
Средне- многолетняя Average long-term		7,6	100,0		12,1	63,6		5,3	36,4

период спорадической заболеваемости со средним показателем 3,7 на 100 тыс. населения (табл. 1).

В связи с подъемом заболеваемости в Курганской области в 1980-е годы, эпидотделом МЗ РФ были направлены экспедиции Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР с задачей подтверждения достоверности лабораторной диагностики заболевания, изучение уровня иммунной прослойки, вирусофорности клещей, с использованием нового экспериментально разработанного метода ИФА.

Серологическое обследование пациентов, проведенное совместно с заведующей вирусологической

лабораторией санитарно-эпидемиологической станции Курганской области Рясовой Р. А., показало достоверность лабораторной диагностики (90%). Лабораторным подтверждением диагноза служила 4-х кратная сероконверсия антител в парных сыворотках, взятых с интервалом 10–14 и более дней, а также соответствующее снижение титров антител (негативная динамика). При стабильных титрах антител или обследовании только одной сыворотки, ее обрабатывали 2-меркаптанолом (2 МЕ) для выявления ранних антител.

Иммуноструктура населения изучена в 3-х районах Курганской области, различающихся по уровню

Таблица 2.

Многолетняя динамика общей и видовой вирусиформности клещей в Курганской области в 2000 – 2015 гг.
Long-term dynamics of general and species viral variability of mites in the Kurgan region in 2000 – 2015

Вид переносчика Forms of carrier	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
Общая вирусиформность Total virusforsch ticks	0,5	11,5	6,6	5,5	2,8	9,9	8,5	3,1	3,2	15,1	12,1	8,5	13,6	12,9	12,9	8,3	8,43
<i>I. persulcatus</i>	0,7	10,9	5,9	1,6	3,1	10,3	9,3	4,7	2,8	17,2	4,4	5,6	1,2	1,4	1,8	0,7	5,13
<i>Derm marginatus</i>	0,4	12,4	6,4	3,6	2,4	6,5	8,2	2,7	3,2	14,9	20,4	12,1	12,4	10,9	10,1	6,6	8,33

заболеваемости: в высокоэндемичном Шадринском районе, в Каргапольском – спорадическая заболеваемость, в Притобольном районе – заболеваемость не регистрировалась.

По данным РТГА антитела выявлены у 35,0% жителей г. Шадринска, у 20,0% сельского населения Шадринского района, у 8,0% – в Каргапольском районе, у 3,0% – в Притобольном районе. Максимальные показатели (27–32%) в Шадринском районе получены в возрастной группе 40–60 лет.

В 1983 г. были изолированы первые 8 штаммов вируса, из которых 6 принадлежали к сибирскому серотипу Айна. В связи с этим, штамм Айна был использован в РН, как доминирующий в Курганской области.

В Шадринском районе иммунная прослойка составляла 66%, в восточных районах области (Лебяжьевский, Варгашинский, Мокроусовский) – 21–50%.

В течение 5 сезонов (1983–1987 гг.) было исследовано более 6000 клещей, из них более 4000 клещей *I. persulcatus* и 2000 *D. reticulatus*, *D. marginatus*.

Вирусиформность *I. persulcatus* на эпидемически активных территориях (заболеваемость КЭ 40–80 на 100 тыс. населения) составила 2,5%, на территориях со спорадической заболеваемостью – 0,3%.

Вирусиформность клещей *D. reticulatus* на эндемичных территориях составляет 0,2%. Максимальный показатель зараженности *I. persulcatus* выявлены на территориях с островными лесами и ленточными борами – 22,5%.

Была показана корреляция между периодами подъема заболеваемости и повышением вирусиформности клещей (см. табл. 1, 2).

Периоды высокой обращаемости населения по поводу присасывания клещей, были обусловлены нападением самок клещей *D. reticulatus*, *I. persulcatus*. Они определяли раннее начало сезона активности (13-я календарная неделя – 23.03–03.04), бурное и быстрое достижения пиков (7 недель – до 09–15.05) у *Dermacentor spp.* и 10 недель (с 04.04 до 19.06) у *I. persulcatus*.

Отмечено два периода активности переносчика в течение сезона. Первый период (19 неделя) определялся активностью самок обоих родов, второй период (24 неделя) продолжительная и высокая активность самок *I. persulcatus*.

Роль самцов обоих родов в формировании весеннего сезона обращаемости ниже. Летне-осенняя обращаемость (31–43 недели) обусловлена нападениями *Dermacentor*.

Длительность сезонов активности переносчиков составляла 30 недель для горожан и 33 – для сельского населения с колебаниями в отдельные годы от 25 до 28 недель.

Гендерный анализ заболеваемости показал абсолютное преобладание мужского населения: в 2004–2017 гг. в 1,7 раза больше чем женского (в среднем заболевали 63,7% мужчин, 36,7% – женщины), в отдельные годы – в 1,8–2,0 раза. Заболеваемость мужчин была выше во всех возрастных группах: среди детей до 14 лет в 1,8 раза (64,2%), среди подростков 15–17 лет – 3,3 раза (76,6%) и среди взрослых старше 18 лет – 1,7 раза (61,7%). Это различие наблюдается также и по интенсивным показателям: при среднемноголетнем показателе заболеваемости 7,6 на 100 тыс. среди мужчин – 10,5 на 100 тыс., среди женщин – 5,2 на 100 тыс. В старшей возрастной группе (50 лет и более) гендерных различий не наблюдается (мужчины – 49,9, женщины – 50,1%) (табл. 3).

Вакцинопрофилактика

В Курганской области для профилактики клещевого энцефалита использовались вакцины II–III поколения. Вакцина II поколения, НПО «Вирион», г. Томск (1989–2004 гг.), вакцина III поколения «ЭнцеВир» культуральная концентрированная жидкая. В 2003–2004 гг. обе вакцины выпускались параллельно (Ильченко Т.Е. и соавт., 2006). В 2003 г. производство вакцины НПО «Вирион» было прекращено, с 2004 г. прекращена ее реализация. В Курганской области наряду с вакциной «ЭнцеВир» (последние приобретения вакцины были в 2009 и 2011 гг.) стала применяться сухая вакцина производства ФГУП «ИПВЗ» им. М. П. Чумакова» РАМН.

Таблица 3.

Возрастная и гендерная характеристики заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом населения различных возрастных групп Курганской области в 2004–2017 гг. (абсолютные и интенсивные (на 100 тыс. нас.) показатели)

Age and gender characteristics of the incidence of tick-borne viral encephalitis in the population of different age groups of the Kurgan region in 2004–2017 (absolute and intensive (per 100 ths people) indicators)

Годы Years	Возрастная группа Age group	Мужчины Men's		Женщины Women		Всего Total	
		Абс. Abs.	%ооо	Абс. Abs.	%ооо	Абс. Abs.	%ооо
2004–2012	Всего Total	666	17,1	401	8,7	1067	12,5
	Старше 18 лет	569	18,6	344	9,1	913	13,4
	15–17 лет	35	19,3	9	5,7	44	13,2
	0–14 лет	63	9,4	37	5,2	100	7,6
	старше 50 лет	209	18,3	221	12,4	430	14,7
	0–17 лет	98	11,5	44	5,4	142	8,6
2013–2017	Всего	77	3,9	38	1,6	115	2,6
	Старше 18 лет	68	4,4	34	1,8	102	3,0
	15–17 лет	1	1,6	2	3,3	3	2,5
	0–14 лет	8	2,0	2	0,5	10	1,2
	Старше 50 лет	36	5,5	23	2,3	59	3,5
	0–17 лет	9	1,9	4	0,9	13	1,5
2004–2017	Всего	743	10,5	439	5,2	1182	7,6
	Старше 18 лет	636	11,5	378	5,5	1014	8,2
	1–17 лет	36	10,5	11	4,5	47	7,9
	0–14 лет	71	5,7	39	2,9	110	4,4
	Старше 50 лет	243	11,9	244	7,4	487	9,1
	0–17 лет	107	6,7	48	3,2	155	5,1

Анализ прививочных сертификатов показывает, что лица, начавшие иммунизацию в 1983–1990 гг. препаратом НПО «Вирион», продолжали ревакцинацию до 2000 г. тем же препаратом, а позднее вакциной «ЭнцеВир». Лица, вакцинированные в 2003–2004 гг., прививались комбинацией всех трех препаратов. Нарушение схем иммунизации наблюдалось при смене препаратов и проявлялось в изменении интервалов между прививками, их сокращении на 1–2 года или удлинении до 4–5 лет. Отмечены пропуски 1–2 и более ревакцинаций, обусловленные социально-экономическими факторами.

За 2007–2015 гг. для иммунизации приобретено 187 тыс. доз жидкой и 576 770 доз сухой вакцин на сумму 71 млн 153 тыс. рублей.

В таблице 4, показана динамика охвата вакцинацией населения Курганской области (2013–2016 гг.).

На 01.01.2017 г. охват вакцинацией всего населения области достиг 39,3% (в 2013 г. – 33,6%). Рост охвата прививками отмечен во всех эпидемически значимых возрастных группах – среди детей 7–9 лет в 1,5 раза, детей 10–14 лет и подростков 15–17 лет и всех детей школьного возраста – в 1,3 раза, достигнув 22,5–47,6–52,7 и 42,1 на 100 тыс. контингента соответственно. Среди лиц 50-ти и старше лет показатели роста охвата были ниже, что объясняется преимущественной иммунизацией детей в соответствии с современной стратегией вакцинопрофилактики КЭ (см. табл. 4).

Таблица 4.

Полнота охвата прививками населения различных возрастных групп против клещевого энцефалита в Курганской области в 2013 и 2016 гг. (%)

Completeness of vaccination coverage of the population of different age groups against tick-borne encephalitis in the Kurgan region in 2013 and 2016 (%)

Год Year	Характеристика территории Description of the territory	Показатели привитости возрастных групп Indicators of grafting of age groups									
		3–6 лет.	7–9 лет	10–14 лет	15–17 лет	7–17 лет	3–17 лет	50–59 лет	60 и старше and older	Более 18 лет	3 года и более
2013	Всего Total										
	в том числе including										
	эндемичные территории endemic territories	2,0	14,9	36,1	39,6	30,7	–	40,8	28,7	34,0	33,6
	из них of them										
	-сельская зона rural area	3,8	26,9	54,3	51,8	46,6	–	56,6	40,6	47,6	43,5
	-городская зона urban area	0,8	3,4	16,9	24,0	14,5	–	26,6	16,2	20,5	19,3
	неэндемичные территории non-endemic areas	–	1,7	13,2	14,8	10,5	–	6,4	1,8	4,6	5,4
	-сельская зорна rural area	–	1,7	13,2	14,8	10,5	–	6,4	1,8	4,6	5,4
2016	Всего Total										
	в том числе including										
	эндемичные территории endemic territories	4,1	22,5	47,6	52,7	41,1	29,5	40,2	34,3	35,7	39,3
	из них of them										
	-сельская зона rural area	5,8	34,0	64,0	70,5	56,5	41,2	56,6	43,2	47,2	48,3
	-городская зона urban area	2,5	13,5	31,4	34,1	25,8	18,3	26,6	25,1	25,0	24,9
	неэндемичные территории non-endemic areas	–	2,7	16,2	24,6	10,9	8,0	6,4	1,4	2,6	3,7
	-сельская зорна rural area	–	2,7	16,2	24,6	10,9	8,0	6,4	1,4	2,6	3,7

В ряде регионов УФО превалирует заболеваемость городского населения до 82–87% [3]. В Курганской области в отличие от Свердловской, Челябинской областей, заболевает преимущественно сельское население. В связи с этим в анализируемые годы превалировал охват прививками сельского населения, и он составил в различных возрастных группах 48,3%, в городах – 24,9%.

Изучено состояние популяционного иммунитета у взрослого населения различных муниципальных районов Курганской области. Обследовали жителей, постоянно проживающих

на территории и вакцинированных против КЭ не менее трех раз. Выявлены различия в уровне специфического гуморального иммунитета по показателям числа серопозитивных лиц и напряженности иммунитета. Наиболее высокий уровень иммунитета отмечен в северо-западных районах, где число серопозитивных превышало 90%. В других районах, число серопозитивных лиц, было около 60%, при этом у населения отдельных районов титр специфических IgG был преимущественно 1:100–1:200, тогда как в других районах – 1:800–1:1600 и выше.

Таблица 5.
Показатели заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Курганской области среди вакцинированных в период 2004-2017 гг.
The incidence of tick-borne viral encephalitis in the Kurgan region among those vaccinated in the period 2004 –2017

Годы и периоды наблюдений Years and periods of observation	Всего Total	Заболело III Всего Total	Пол Sex	Из них клинической формой Of these, the clinical form											
				В том числе привитых Including vaccinated		лихорадочная febrile				менингеальная meningeal				очаговая focal	
						Заболело III	в т.ч. привитых Including vaccinated		заболело III	в т.ч. привитых		заболело III	в т.ч. привитых Including vaccinated		
				Лиц Person	%		Лиц Person	%		Лиц Person	%				
													Лиц Person	%	Лиц Person
1 период 1 period 2004–2012 гг.	Всего Total	1063	217	20,3	892	202	22,6	116	8	6,9	59	7	12,1		
	Мужчины Men's	666	143	21,5	563	134	23,8	73	5	6,8	31	4	12,9		
	Женщины Women	401	74	18,5	329	68	20,7	43	3	7,0	28	3	10,7		
2 период 2 period 2013 –2017 гг.	Всего Total	115	21	18,3	79	18	22,8	27	3	11,1	9	–	–		
	Мужчины Men's	77	19	24,7	52	16	30,8	17	3	17,6	7	–	–		
	Женщины Women	38	2	5,3	27	2	7,4	10	–	–	2	–	–		
Всего Total 2004 –2017 гг.	Всего Total	1182	238	20,1	971	220	22,6	143	11	7,7	68	7	10,3		
	Мужчины Men's	743	162	21,8	615	150	24,4	90	8	8,9	38	4	10,5		
	Женщины Women	439	76	17,3	356	70	19,7	53	3	5,7	30	3	10,0		

В таблице 5 показано общее число больных КЭ в 2004–2017 гг., с распределением по клинических формам заболевания. В период высокого уровня заболеваемости КЭ (2004–2012 гг.) из общего числа больных – 1063, зарегистрировано 217 (20,3%) случаев КЭ среди привитых. Число заболевших КЭ привитых варьировало по годам. Максимальное их число отмечено в 2010 г., когда из 146 больных КЭ 43 были привиты, что составило 29,45%. В годы спорадической заболеваемости КЭ (2013–2017 гг.), из 115 больных, зарегистрирован 21 привитой (18,3%).

Во все анализируемые годы (2004–2017 гг.), у больных как не вакцинированных, так и вакцинированных преобладали лихорадочные формы КЭ (табл. 5, 6). Следует отметить, что вакцинация привела к изменению структуры клинических форм КЭ в сторону более легкого течения.

В период 2007–2011 гг., у невакцинированных лихорадочная форма наблюдалась у 70,6% больных и 86,8% заболевших привитых. Существенно реже регистрировались менингеальные формы: у 20,8%, непривитых и у 8,1% привитых; очаговые – формы среди у 8,6% не привитых и у 5,1% привитых [12].

Гендерное распределение заболевших привитых, показывает, что чаще болели мужчины – 68,1% (см. табл. 5).

Генетические особенности популяции ВКЭ

Вакцинные штаммы имеют генетические отличия от сибирского подтипа вируса КЭ, доминирующего на территории России. Не смотря на генетические отличия вакцинных и природных штаммов, в Свердловской области при массовой вакцинации населения достигнут высокий эпидемиологический эффект.

Однако причиной «вакцинальных неудач» в отдельных случаях, может быть их недостаточная протективная активность против природных штаммов ВКЭ, приводящая к заболеванию привитых.

В Курганской области штаммы ВКЭ были изолированы в 1983–1990 гг., 2007 г. и 2010 г.

В 1983–1990 гг. было изолировано 23 штамма, из них 19 были отнесены к сибирскому серотипу (Айна), 3 штамма к дальневосточному серотипу и один штамм был политиповым (микст-штамм). Все штаммы были изолированы из клещей *I. persulcatus* на территориях Шумихинского, Шадринского и Каргапольского районов и один штамм дальневосточного подтипа был выделен из мозга погибшего больного на территории Далматовского района (штамм Курган-4).

В 2007 г. из клещей *I. persulcatus*, собранных на территориях Далматовского, Шадринского, Каргапольского районов, изолированы и генотипированы 9 штаммов ВКЭ и 46 изолятов РНК. Генотипирование проведено по Е-белку вируса методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с генотипоспецифическими зондами. [7] Все штаммы и изоляты РНК отнесены к сибирскому подтипу вируса.

В 2010 г. из спинного мозга больной Б., развившейся на территории Каргапольского района, был изолирован ВКЭ (штамм Курган-118-2010). Молекулярно-генетическим методом показана принадлежность данного штамма к сибирскому подтипу ВКЭ. Концентрация РНК вируса в биопробе была высока $1,09 \times 10^7$ копий/мл. Секвенирование полного Е-гена показало принадлежность штамма Курган-118-2010 к европейскому топоварианту сибирского подтипа [12].

Таким образом, установлено изменение генетической структуры популяции вируса КЭ между 1983–1990 гг. и 2007 г., 2010 г.

Среди штаммов 1983–1987 гг., присутствовал дальневосточный серотип ВКЭ, однако преобладали штаммы сибирского серотипа. На современном этапе (2007–2010 гг.), популяция вируса представлена исключительно сибирским подтипом.

Подобные изменения структуры популяции вируса наблюдались в Свердловской области (Колясникова Н. М., 2008).

Сибирский подтип распространен на территориях различных районов Курганской области

Таблица 6.
Клинические формы клещевого энцефалита в Курганской области в 2004–2017 гг. (абсолютные числа)
Clinical forms of tick-borne encephalitis in the Kurgan region in 2004–2017 (absolute numbers)

Клиническая форма Clinical form	Годы														Всего Total
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
Лихорадочная Febrile	140	159	68	73	85	64	140	125	58	24	13	10	10	22	971
Менингеальная Meningeal	10	20	7	12	7	11	10	29	11	6	6	5	6	4	143
Очаговая Focal	6	16	7	11	1	4	9	4	1	2	3	-	1	3	68
Всего Total	156	195	82	96	93	79	139	158	70	32	22	15	17	29	1182

(Далматовский, Шадринский, Каргапольский, Шумихинский).

Большое значение имеет степень вирулентности циркулирующих штаммов. В экспериментах было показано, что Курганские штаммы сибирского подтипа, изолированные как в 1983 г., так и в 2007 г., являются высокоинвазионными (быстро проникают в ЦНС), штаммы нейротропны, локализуются в различных структурах головного мозга, разрушают нейроны [7, 12]. Выявленное изменение генетической структуры популяции ВКЭ служит показателем эволюции данной инфекции.

Выводы

На протяжении 1983–2012 гг. в Курганской области наблюдается высокий уровень заболеваемости КЭ: 18,7 (1985 г.) и 20,5 на 100 тыс. населения в 2005 г. В целом по области, в отдельных северо-западных районах до 156,3. Начиная с 2013 г., в области наблюдается снижение заболеваемости к 2017г. до 3,4 на 100 тыс. населения. Динамика заболеваемости КЭ коррелирует с периодами подъема и снижения вирусформности клещей.

Отмечено увеличение масштабов вакцинации против КЭ, которые достигли в 2013г. 33,6%, 2017г. 39,3%. Наиболее высокий показатель охвата вакцинацией приходится на возрастную группу 7–17 лет сельского населения эндемичных

территорий (56,5%), против сельского населения неэндемичных территорий (10,9%). В аналогичной возрастной группе городского населения охват прививками составляет 25,8%.

Проведен анализ заболеваемости КЭ среди привитых. В период 2007–2011гг. среди больных доля вакцинированных лиц колебалась от 19,8 до 29,4%, в среднем 23,79±2,41%. Клиническая эффективность вакцинации, проявляется в увеличении доли лихорадочных форм заболевания среди привитых, и снижении числа менингеальных и очаговых форм КЭ.

В период 1983–2007–2010 гг. отмечено изменение генетической структуры популяции ВКЭ, приведшей к абсолютному доминированию сибирского подтипа на современном этапе.

Эволюция КЭ в Курганской области проявляется по ряду показателей: увеличение сроков сезонной активности клещей *I.persulcatus*, изменение структуры клинических форм в сторону более легкого течения под влиянием вакцинации, изменение генетической структуры ВКЭ.

Конфликт интересов: конфликт интересов между авторами статьи отсутствует.

Статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

Литература

1. Злобин В. И., Горин О. З. Клещевой энцефалит: Этиология. Эпидемиология и профилактика в Сибири. Новосибирск. Наука; 1996. 177.
2. Никитин А. Я., Носков А. К., Андаев Е. И., и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2015г. И прогноз на 2016г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2016. 1. 40– 43.
3. Ладыгин О. В., Быков И. П., Романенко В. В. и др. Анализ заболеваемости клещевым энцефалитом на среднем и южном Урале за период 2011–2015 гг. Национальные приоритеты России. 2016; 4 (22): 41–44. 4. Погодина В. В., Карань Л. С., Колясникова Н. М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 16–21.
5. Волкова Л. И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. Екатеринбург 2009.
6. Лучинина С. В. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2015.
7. Колясникова Н. М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно - Сибирском и Северо-Западном регионах России: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук Москва. 2008.
8. Травина Н. С., Скрынник С. М., Пестерев В. С. Клещевой вирусный энцефалит Зауралья (наблюдение XXI – го века). В сб. X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Инфекция и иммунитет»; 12 – 13 апреля 2012. Москва.
9. Килевой Л. Я., Косарева А. Я. Эпидситуация по клещевому энцефалиту в Курганской области. В сб. X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Инфекция и иммунитет; 12 – 13 апреля 2012. Москва.
10. Онищенко Г. Г. Современное состояние клещевого энцефалита в Российской Федерации. К 70-летию открытия клещевого энцефалита: Расширенное заседание ученого совета ГУ ИПВЭ им. М. П. Чумакова РАМН. 11–12 октября 2007. Москва.
11. Онищенко Г. Г., Федоров Ю. М., Пакскина Н. Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации. Вопросы вирусологии. Москва 2007; 5: 8–10.
12. Погодина В. В., Левина Л. С., Скрынник С. М., и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (2): 33–37.
13. Башкирцев В. Н., Иванов А. П., Деконенко Е. П. и др. Иммуноферментный метод в диагностике клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 1986: 96–100.
14. Бочкова Н. Г., Башкирцев В. Н., Левина Л. С. и др. Опыт применения иммуноферментного метода для индикации вируса клещевого энцефалита в различных очагах. Вопросы вирусологии. 1990; 2: 77–79.

References

1. Zlobin V. I., Gorin O. Z. Tick-borne encephalitis: Etiology. Epidemiology and prevention in Siberia. Novosibirsk.: Science, 1996; 177 (in Russian).
2. Nikitin A. Ya, Noskov A. K., Andayev E. I. et. al. Epidemiological Situation on Tick-Borne Viral Encephalitis in the Russian Federation in 2015 and Prognosis for 2016. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2016; (1): 40–43 (in Russian).
3. Ladygin O. V., Bykov I. P., Romanenko V. V. et. al. Evolution of the tick-borne encephalitis incidence in the middle and southern Ural during the period of 2011–2015. National priorities of Russia. 2016; 4(22): 41–44 (in Russian).
4. Pogodina V. V., Karan L. S., Kolyasnikova N. M. et. al. Evolution of tick-borne encephalitis and a problem of evolution of its causative. agent. 2007; (5): 16–21 (in Russian).
5. Volkova L. I. Tick-borne encephalitis in the middle Urals: clinical-epidemiological analysis of acute and chronic forms, ways of optimization of specialized medical care in the endemic area [dissertation]. Yekaterinburg 2009. (in Russian).
6. Luchinina S.V. The specific Features of immunity to tick-borne encephalitis virus population in the natural focus in the southern Urals. [dissertation]. Chelyabinsk 2015 (in Russian).
7. Kolyasnikova N. M. Monitoring of the population structure of the tick-borne encephalitis virus in the Urals, Western Siberia and North-Western regions of Russia: [dissertation]. Москва. 2008 (in Russian).

8. Travina N. S., Skrynnik S. M., Pesterev V. S. In: X Congress of the all-Russian scientific and practical society of epidemiologists, microbiologists and Parasitologists. Infection and immunity; 12–13 April 2012 (in Russian).
9. Kilevoi L. Y., Kosareva A. I. In: X Congress of the all-Russian scientific and practical society of epidemiologists, microbiologists and Parasitologists. Infection and immunity; 12–13 April 2012 (in Russian).
10. Onishchenko G. G. Current state of tick-borne encephalitis in the Russian Federation. The 70th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis: an Extended meeting of the academic Council of the Department of viral encephalitis named M. P. Chumakov RAMS. M, 11–12 October. 2007 (in Russian).
11. Onishchenko G. G., Fedorov Yu. M., Packin N. D. Organization of supervision of tick-borne encephalitis and measures for its prevention in the Russian Federation. Issues of Virology. Moscow. 2007; 5: 8–10 (in Russian).
12. Pogodina V. V., Levina L. S., Skrynnik S. M. et al. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. Journal: Problems of virology. 2013; 58 (2): 33–37 (in Russian).
13. Bashkirtsev V. N., Ivanov A. P., Dekonenko E. P. et al. Enzyme Immunoassay method in the diagnosis of tick-borne encephalitis. Voprosi virusologii. [Problems of Virology]. 1986; 1. 96–100 (in Russian).
14. Bochkova N. G., Bashkirtsev V. N., Levina L. S., et al. Experience in the application of the enzyme immunoassay for indication of tick-borne encephalitis virus in different foci. Voprosi virusologii. [Problems of Virology]. 1990; 2: 77–79 (in Russian)

Об авторах

- **Ванда Вацлавовна Погодина** – д. м. н., профессор, зав. лаборатория клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН, Москва. pogodina_v_v@mail.ru.
- **Мария Сергеевна Щербинина** – эксперт лаборатории вирусных вакцин Научного центра экспертизы средств медицинского применения» Минздрав России, Москва. klimova-mary@mail.ru

About the Authors

- **Vanda V. Pogodina** – Dr. Sci. (Med.), professor, of head laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis of the Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Preparations named M. P. Chumakov, RAS, Moscow. pogodina_v_v@mail.ru.
- **Maria S. Scherbinina** – expert of the Scientific Center for Examination of Means of Medical Use of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. klimova-mary@mail.ru



Хронический гепатит С в Сибирском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя

Е. Д. Савилов^{1,2}, С. И. Малов^{1,3}, И. В. Малов³, О. Б. Огарков^{1,2},
В. А. Астафьев², Н. Н. Чемезова^{1,2}, И. А. Мирошников⁴
DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62

¹Государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск

²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск

³Иркутский Государственный медицинский университет

⁴Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр

Резюме

Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по хроническому гепатиту С (ХГС) на территории Сибирского федерального округа. Использовались данные заболеваемости, характеризующие эпидемиологическую ситуацию ХГС за 2006–2015 гг. Было показано, что СФО является территорией риска для ХГС, которая помимо высоких показателей заболеваемости, характеризуется их широким разбросом и выраженной разнонаправленной тенденцией развития. В распределении основных генотипов вируса ГС и их структуре в последние годы наблюдаются изменения, связанные, в том числе с процессами глобализации и социальными условиями. Интегральный подход позволяет проводить более глубокую сравнительную оценку эпидемиологической ситуации, учитывая влияние совокупности анализируемых показателей.

Ключевые слова: хронический гепатит С, заболеваемость, интегральный показатель заболеваемости, эволюция генотипов вируса гепатита С, Сибирский федеральный округ

Для цитирования: Савилов Е. Д., Малов С. И., Малов И. В. и др. Хронический гепатит С в Сибирском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 56–62.
DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62

Chronic Hepatitis C in Siberian Federal District: Analysis of a Case Rate and Evolution of Genotypes of the Originator

E. D. Savilov^{1,2}, S. I. Malov^{1,3}, I. V. Malov³, O. B. Ogarkov^{1,2}, V. A. Astafyev², N. N. Chemezova^{1,2}, I. A. Miroshnikov⁴

¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 664049, Irkutsk

²Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk

⁴Irkutsk regional clinical consulting and diagnostic center

Abstract

Introduction. The chronic hepatitis C is essential for health care of the Siberian federal district in the territory of which now the incidence of the specified pathology significantly exceeds similar indicators across the Russian Federation. Materials and methods. The retrospective analysis of an epidemiological situation on the chronic hepatitis C in the Siberian federal district for 2006–2015 included case rate assessment with use of official statistical materials.

For integrated assessment of an epidemiological situation indicators of a case rate of the chronic hepatitis C and statistical criteria are used: a standard deviation and rate of a gain of a case rate and also an algorithm of calculation of an integrated indicator in the form of presentation coefficient. A genotypical variety of a virus of hepatitis C (HCV) during 2001–2017 was studied according to the Irkutsk regional clinical consulting and diagnostic center on the basis of the analysis of 13236 PCR-positive blood samples of the sick. The chronic hepatitis C living in the territory of the Irkutsk region. Results and discussion. Assessment of the movement of a case rate of the chronic hepatitis C for the surveyed long-term period on the federal districts of Russia from the West on the East taped its body height in the designated direction. Complex assessment of indicators of a case rate in the administrative territories which are a part of the Siberian federal district in some cases significantly differs from its standard estimates and the most safe territories - the Republic of Buryatia and the Omsk region. The Republic of Tyva moved from the first to the eighth rank place. Integrated approach of studying of the key epidemiological indicators allows to carry out deeper comparative assessment of the situation. In distribution of the main genotypes of HCV significant depression of the first and augmentation of the third of genotypes of the chronic hepatitis C originator is observed in recent years.

Conclusions. 1 Siberian federal district is the territory of risk for chronic hepatitis C. 2 The generalized case rate indicator reflects implications of epidemic process more objectively. 3 The offered methodical approach, besides a case rate, can be used for profound assessment and other indicators. 4 Processes of globalization and social conditions promote evolution in distribution of the main genotypes of HCV.

Key words: chronic hepatitis C, morbidity, the integrated incidence rate, the evolution of genotypes of the hepatitis C virus, the Siberian Federal District

For citation: Savilov E. D., Malov S. I., Malov I. V. et al. Chronic Hepatitis C in Siberian Federal District: Analysis of a Case Rate and Evolution of Genotypes of the Originator. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (4): (in Russian) 56–62. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) передается трансфузионно и вызывает инфекционное заболевание печени, отличающееся легким, зачастую субклиническим, реже среднетяжелым течением в фазе первичного инфицирования и склонностью к хронизации, исходом которого может быть цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [1]. По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим гепатитом С страдает 130–150 млн человек и ежегодно умирает 700 тыс. При этом количество серопозитивных лиц к ВГС в мире постоянно увеличивается и в последние годы достигло 2,8%, значительно варьируя в различных странах мира [2, 3]. Кроме этого имеет место негативная тенденция в сторону увеличения хронических форм вирусных гепатитов, в этом процессе гепатит С (ГС) вышел на первое место, обусловив 72,4% от всех хронических форм парентеральных вирусных гепатитов [4].

Понятно, что столь неблагоприятные проявления этого массового убиквитарного заболевания требуют разработки новых подходов к оценке заболеваемости (риска развития эпидемического процесса) этой формы инфекционной патологии. Для лучшего понимания представленной проблемы рассмотрим условные примеры сравнительного эпидемиологического анализа оценки двух динамических рядов заболеваемости при их равных среднескользящих уровнях.

Первый пример. В одном случае имеет место многолетний рост заболеваемости, а в другом ее снижение. Вопрос. В каком эпизоде мы имеем

риск роста заболеваемости? Ответ очевиден – среднескользящий показатель заболеваемости не отражает ее динамику и требует дополнительные характеристики.

Второй пример. При равенстве средних величин в одном случае отмечается выраженная колеблемость динамического ряда, а в другом эти колебания за весь период наблюдения имели весьма незначительный размах. Понятно, что в первом случае заболеваемость носила неупорядоченный (неуправляемый) характер с высоким риском развития вспышечной заболеваемости. Во втором случае эпидемический процесс находится под контролем профилактических мероприятий, однако при этом показатель заболеваемости не учитывает разброс (колеблемость) изучаемого показателя в развитии эпидемического процесса.

В последние годы при оценке эпидемиологической ситуации для усиления надежности выводов стал применяться так называемый интегральный показатель, объединяющий различные эпидемиологические критерии, число которых достигает в отдельных исследованиях 10 и более (природно-климатические факторы, различные социальные условия и так далее). Такой подход, как ранее считалось, позволяет устанавливать обобщенную количественную меру различия сравниваемых объектов как во времени, так и в пространстве. Однако в таком случае «размывается» основной предмет изучения эпидемиологии – заболеваемость, и чем большее число показателей объединяются для получения обобщенного критерия,

тем, соответственно, значительнее становится его неопределенность.

Для повышения надежности оценки заболеваемости с учетом возможных рисков развития эпидемического процесса во времени может быть использован описанный выше подход объединения разных показателей в единый критерий, с тем отличием, что его основой является лишь заболеваемость, оцениваемая одновременно по трем основным статистическим показателям: средняя величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ) и показатель многолетней тенденции динамического ряда ($T_{пр.}$).

Среднее квадратическое отклонение характеризует разброс средней (рассеивание случайной величины) и дает представление о стабильности эпидемического процесса в его многолетней динамике. Темп прироста (средняя геометрическая по выровненным данным) представляет количественную оценку силы изменения и направленности многолетней заболеваемости.

Таким образом, все три показателя вместе выступают в роли единого обобщающего показателя в виде коэффициента наглядности (выраженного в процентах), характеризующего среднюю величину заболеваемости за многолетний период для исследуемых территорий.

К недостаточно осмысленным эпидемиологическим аспектам хронического ГС относятся также сведения по распространению и изменчивости структуры циркулирующих генотипов ВГС в различных группах населения. О важности высказанного положения может свидетельствовать демонстрационный пример, полученный в результате наших предыдущих исследований (Савилов Е. Д. с соавт., 2016), [5].

Было обследовано 66 больных хроническим ГС лиц монгольской национальности, прибывших на территорию Иркутской области с целью обучения или трудовой деятельности сроком от 1 года до нескольких лет. Проведенный анализ этой группы больных показал, что структура генотипов у них существенно отличается от таковой у коренных жителей Монголии. Доля ВГС-1 уменьшилась с 90,3 до 74,3% ($p < 0,001$), а доля ВГС-3, наоборот, увеличилась с 5,8 до 22,7% ($p < 0,001$), что приближает эту группу мигрантов по рассматриваемому показателю к населению региона временного проживания.

Таким образом, как отмечают Н. И. Брико, В. И. Покровский (2010) [6], процессы глобализации (в приведенном примере изменение образа жизни населения и социальной среды мигрантов) способствуют эволюции эпидемического процесса, темпы которого измеряются уже не столетиями, а десятилетиями. Становится понятным, что изучение генотипического разнообразия ВГС, имеет первостепенное значение для разработки региональным здравоохранением программ, для прогнозирования клинического течения и исхода вызываемого ВГС заболевания.

Цель работы – для совершенствования эпиднадзора оценить эпидемиологическую ситуацию по хроническому ГС (заболеваемость и эволюция основных генотипов ВГС) на территории Сибирского федерального округа (ФСО).

Материалы и методы

Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по хроническому ГС в СФО в 2006–2015 гг., включал в себя оценку заболеваемости по данным официальных статистических материалов федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [7].

Для интегральной оценки эпидемиологической ситуации отдельных территориальных образований СФО использован показатель заболеваемости хроническим ГС и связанные с ним следующие статистические критерии: стандартное отклонение (σ) и темп прироста ($T_{пр.}$) заболеваемости по выровненным данным. Алгоритм расчета интегрального показателя в виде коэффициента наглядности (K_n) подробно изложен в наших предыдущих работах [8, 9].

Комплексная оценка среднемноголетнего показателя заболеваемости проведена с использованием интегральных показателей (ИП), алгоритм расчета которых условно называется методом «по сумме занятых мест» [8, 10]. Все примененные статистические показатели (среднемноголетняя заболеваемость (M), среднее квадратическое отклонение (σ), среднемноголетние темпы прироста заболеваемости ($T_{пр.}$) ранжированы (от минимума к максимуму) за указанный период наблюдения и в дальнейшем суммированы, что и представляет собой ИП в виде суммы мест конкретного показателя или объекта. На основании полученных интегральных показателей рассчитан обобщенный коэффициент наглядности (K_n , в %) по формуле:

$$K_n = \left(1 - \frac{S_x - S_p}{S_x - S_y}\right) \times 100$$

где

S_x – наихудшая сумма мест;

S_p – сумма мест у конкретного объекта;

S_y – наилучшая сумма мест.

Наихудшая сумма мест (S_x) определяется по формуле:

$$S_x = x \times n_1, \text{ где}$$

x – число членов динамического ряда, взятого для ранжирования;

n_1 – число показателей, взятых для анализа.

Генотипическое разнообразие ВГС в 2001–2017 гг. было изучено в Иркутском областном клиническом консультативно-диагностическом центре на основании анализа данных 13 236 ПЦР-положительных проб крови больных хроническим ГС, проживающих на территории Иркутской области.

Были выделены три временных периода: 2001–2004 гг. (Орлова Л. С., 2008) [11], 2011–2014 гг. (Савилов Е. Д. и соавт., 2016) [5] и 2015–2017 гг. (современный период).

Статистическая обработка данных проведена с применением общепринятых параметрических и непараметрических критериев статистики. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость хроническим ГС. Оценка заболеваемости хроническим ГС по федеральным округам России за рассмотренный период (2006–2015 гг.) выявила ее рост в направлении с запада на восток. Наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в России отмечается прежде всего в восточных регионах страны (Уральский, Сибирский и Дальневосточный федеральный округа – 51,7, 43,0 и 49,1 на 100 тыс. населения соответственно) и в Северо-Западном федеральном округе (64,0 на 100 тыс. населения). В указанных административных образованиях показатель заболеваемости существенно превышает средний по России (38,9 на 100 тыс. населения).

При оценке напряженности эпидемического процесса хронического ГС на отдельных административных образованиях СФО выявлены выраженные различия (табл. 1).

Анализ представленных материалов свидетельствует о достаточно широком разбросе показателя заболеваемости на изучаемых территориях, который варьировал от 17,4 (Республика Тыва), до 72,8 на 100 тыс. населения (Новосибирская область).

Ранжированное распределение стандартных значений (т.е. общепринятых в настоящее время) заболеваемости на административных территориях СФО в основном совпадало с распределением обобщенных показателей заболеваемости, представленными коэффициентами наглядности. Об этом свидетельствует сильная положительная корреляционная связь между сравниваемыми рядами ($r = 0,79$, $p < 0,01$), а также незначительное расхождение между ранговыми номерами рядов, которые отличались между собой, как правило, не более чем на одну позицию (8 из 12 пар наблюдения, 66,7%). Все это указывает на логически обоснованную оценку заболеваемости предлагаемым методом с использованием обобщенных статистических критериев.

Таблица 1.

Многолетняя динамика заболеваемости хроническим ГС в ранжированном ряду административных территорий СФО
Long-Term Dynamics of Chronic HC Morbidity in the Ranked Number of Administrative Territories of the Siberian Federal District

Территория Territory	(на 100 тыс. населения) per 100ths	σ (на 100 тыс. населения) per 100ths	Тпр (%)	Тенденция Trend (p)	Кн. (%)	Ранг Rank		Разница рангов Difference of ranks
						М	Кн.	
Республика Тыва Tyva Republic	17,4	7,7	27,4	$< 0,01$	54,5	1	8	7
Республика Бурятия Republic of Buryatia	19,0	3,6	-0,9	$> 0,05$	21,2	2	1	1
Омская область Omsk Region	25,7	5,6	-6,1	$< 0,01$	27,3	3	2	1
Иркутская область Irkutsk Region	30,8	5,3	5,9	$< 0,01$	47,0	4	6,5	2,5
Республика Алтай Altai Republic	34,3	9,8	-9,2	$< 0,01$	42,4	5	4,5	0,5
Алтайский край Altai Krai	37,0	4,5	1,0	$> 0,05$	42,4	6	4,5	1,5
Томская область Tomsk Region	38,8	5,3	0,9	$> 0,05$	47,0	7	6,5	0,5
Кемеровская область Kemerovo Region	41,3	2,8	-1,3	$> 0,05$	33,3	8	3	5
Республика Хакасия Republic of Khakassia	44,3	8,9	-3,5	$> 0,05$	57,6	9	9	0
Красноярский край Krasnoyarsk Krai	49,3	5,7	1,8	$> 0,05$	69,7	10	11	1
Читинская область Chita Region	64,5	20,8	-10,0	$< 0,01$	63,6	11	10	1
Новосибирская область Novosibirsk Region	72,8	15,6	7,0	$< 0,01$	93,9	12	12	0

Вместе с тем оценка заболеваемости хроническим ГС с использованием интегрального показателя на рассматриваемых территориях в ряде случаев существенно отличается от общепринятых её оценок (см. табл. 1). Наиболее наглядным примером является Республика Тыва, которая с первого места (как наиболее благополучная территория) переместилась на восьмую позицию в СФО, что является более логичным, учитывая статистические показатели в совокупности, а именно: выраженный разброс показателя многолетней заболеваемости (восьмое место в ряду), свидетельствующий о нестабильности эпидемического процесса, что является неблагоприятным прогностическим признаком, а также имеет место наибольший положительный прирост заболеваемости среди всех сравниваемых территорий (последнее место в ряду).

Соответствующие изменения имеют место и для других административных территорий округа. Например, Республика Бурятия и Омская область согласно коэффициенту наглядности, заняли в СФО первое и второе место, поднявшись таким образом, на одну позицию вверх по показателю среднеемноголетней заболеваемости (см. табл. 1). Следует также отметить весьма существенное изменение рангового места Кемеровской области, передвинувшейся со второй половины ранжированного по заболеваемости ряда (восьмое место) на третье ранговое место (по коэффициенту наглядности).

Генотипы ВГС. На территории Иркутской области ранее (2001–2004 и 2011–2014 гг.) уже были проведены скрининговые исследования по изучению

распределения основных генотипов вируса гепатита С. Это обстоятельство побудило нас продолжить изучение для выявления закономерностей в изменении структуры основных генотипов ВГС во времени (2015–2017 гг.), ибо такая информация имеет важнейшее эпидемиологическое и клиническое значение при проведении эпиднадзора и лечении больных с разными генотипами возбудителя. Учитывая, что выявленное ранее распределение генотипов ВГС, циркулирующих на территории Иркутской области, совпадает с результатами исследований по другим регионам России [12–14], полученные в ходе нашего изучения данные можно в полной мере экстраполировать и на другие административные образования как СФО, так и России в целом.

Анализ наших данных с ранее опубликованными результатами других исследований выявил выраженные изменения в структуре циркулирующих генотипов на территории Иркутской области (табл. 2). Как и в предыдущие годы основным является первый генотип ВГС, доля которого тем не менее значимо снизилась с 62,7 (2001–2014 гг.) до 53,3% (2011–2014 гг.), с сохранением этой тенденции и в настоящее время, достигнув в 2015–2017 гг. 50,9%. Прогрессирующее уменьшение доли первого генотипа сопровождалось за рассмотренный период наблюдения одновременным значимым увеличением доли третьего генотипа с 25,6 до 39,9%. В отличие от этих трансформаций, удельный вес второго генотипа не претерпел существенных изменений и за весь многолетний период наблюдения находился на стабильном уровне в диапазоне от 6,5 до 6,9%.

Таблица 2.
Изменение генетического разнообразия вируса гепатита С на территории Иркутской области
Change in the Genetic Diversity of the Hepatitis C Virus in the Irkutsk Region

Генотип Genotype	Период наблюдения Period Observation	Число типирований Number of Typing	Удельный вес Specific Gravity, %	p	p
1	2001 – 2004*	593	62,7 ± 1,6	< 0,001	–
	2011 – 2014**	4154	53,3 ± 0,6		< 0,01
	2015 – 2017	2286	50,9 ± 0,7	–	
2	2001 – 2004*	65	6,9 ± 0,8	> 0,05	–
	2011 – 2014**	510	6,5 ± 0,3		0,05
	2015 – 2017	305	6,8 ± 0,4	–	
3	2001 – 2004*	242	25,6 ± 1,4	< 0,001	–
	2011 – 2014**	2738	35,1 ± 0,5		< 0,001
	2015 – 2017	1791	39,9 ± 0,7	–	
Сочетание нескольких генотипов Combination of Several Genotype	2001 – 2004*	46	4,8 ± 0,7	> 0,05	–
	2011–2014**	399	5,1 ± 0,3		< 0,001
	2015–2017	107	2,4 ± 0,2	–	

Примечание: * 2001 – 2004 гг. – по данным Л.С. Орловой, 2008.
**2011 – 2014 – по данным Е. Д. Савилова и соавт., 2016.

Что касается пациентов, инфицированных сочетанием нескольких генотипов ВГС, то их число значительно снизилось в завершающий период наблюдения (2015–2017 гг.), что может быть связано с улучшением в последние годы качества диагностики и последовательным внедрением в практическое здравоохранение лекарственных средств на основе генно-инженерных интерферонов, обладающих более выраженным эффектом при лечении гепатита С, вызванного 2 или 3 генотипом вируса и препаратов прямого противовирусного действия (пангенотипическая эффективность). В данной когорте обследуемых был выявлен пациент с одновременным наличием в крови второго и четвертого генотипов вируса, что следует расценить как первый случай доказательства циркуляции 4 генотипа у жителя Иркутской области. По данным литературы, 4 генотип ВГС превалирует в Саудовской Аравии, Йемене, Омане, Катаре, Объединенных Арабских Эмиратах, Кувейте, Иране, Ливии и южных штатах Индии [15–18].

Согласно данным литературы [19, 20], первый генотип вируса гепатита С чаще встречается у лиц старшего возраста и связан преимущественно с переливанием крови или с другими медицинскими вмешательствами, а третий генотип в большей степени распространен среди потребителей инъекционных наркотиков.

Таким образом, одной из причин изменения структуры циркулирующих генотипов на территории Иркутской области может являться все еще сохраняющаяся в Российской Федерации тенденция увеличения числа потребителей инъекционных наркотиков, среди которых большая часть приходится на возраст до 40 лет [19, 21]. Кроме этого, необходимо учитывать популяционную

толерантность к инфицированию определенными генотипами вируса, которая обусловлена факторами врожденного иммунитета и спонтанным клиренсом вируса [23].

Выводы

1. СФО является территорией риска для хронического ВГС, которая помимо высоких показателей заболеваемости, характеризуется их широким разбросом (4,1 раза) и выраженной разнонаправленной тенденцией развития.
2. Обобщенный показатель заболеваемости более объективно отражает проявления эпидемического процесса, не искажая при этом стандартное значение средней величины заболеваемости и учитывает основные риски ее развития.
3. Предлагаемый методический подход, помимо заболеваемости, может быть использован для углубленной оценки и других показателей, входящих в предметную область эпидемиологии (распространенность, смертность и другие).
4. Процессы глобализации и социальные условия способствуют эволюции в распределении основных генотипов ВГС, что проявляется в изменении их структуры в последние годы (значимое снижение первого и увеличение третьего генотипов возбудителя хронического ВГС).

Статья написана в рамках контракта (Государственный контракт № 561-НИОКТР/0060/0061-ЗА/18) на выполнение научно-исследовательской, опытно-конструкторской и технологической работы: «Научно-обоснованный план действий здравоохранения Иркутской области по ликвидации парентеральных гепатитов».

Литература

1. Юшук Н. Д., Знойко О. О., Дудина К. Р., Белый П. А. Проблемы вирусного гепатита С в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2014; 86 (10): 77–81.
2. Трифонова Г. Ф., Левакова И. А., Болсун Д. Д., Мукомолов С. Л. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации. Инфекция и иммунитет. 2014; 4 (3): 267–274.
3. Hope V.D., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. Epidemiol Infect. 2014; 142 (2): 270–286.
4. Мукомолов С. Л., Левакова И. А. Эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов в Российской Федерации в 1999–2009 гг. Инфекция и иммунитет. 2011; 1 (3): 255–262.
5. Савилов Е. Д., Малов С. И., Малов И. В., Гантулга Д., Мирошниченко И. А., Эрдэнэбаяр Н. и др. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 1: 9–16.
6. Брико Н. И., Покровский В. И. Глобализация и эпидемический процесс. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010; 4: 4–10.
7. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации 2006–2015 гг. Информационные сборники статистических и аналитических материалов. Москва, 2015.
8. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Винокурова М. К. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Дальневосточном федеральном округе и республике Саха (Якутия). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 4: 28–34.
9. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Жданова С. Н., Заруднев Е. А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011.
10. Сазыкин В. Л., Сон И. М. Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России. Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2006; 10: 65–69.
11. Орлова Л. С. Оценка социально-экономической значимости и прогнозирование эффективности противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2008.
12. Нечаев В. В., Мукомолов С. Л., Назаров В. Ю. и др. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 3: 4–9.
13. Чуланов В. П., Пименов Н. Н., Мамонова Н. А., Сагалова О. И., Шестакова И. В., Покровский В. И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив. 2015; 11: 5–10.
14. Соболева Н. В., Карлсен А. А., Кожанова Т. В., Кичатова В. С., Клушкина В. В., Исаева О. В. и др. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения российской федерации. Журнал инфектологии. 2017; 9 (2): 56–64.
15. John A. K., Al K. S., John A., et al. Audit of state-funded antiviral treatment for chronic hepatitis C in Qatar. Eastern Mediterranean Health Journal. 2010; 16 (11): 1121–1127.
16. Alfaresi M. S. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotypes among positive UAE patients. Molecular Biology Reports. 2011; 38 (4): 2719–2722.
17. Daw MA, Dau AA. Hepatitis C virus in Arab world: a state of concern. The Scientific World Journal. 2012. Id 719494. doi: 10.1100/2012/719494.

18. Medhi S., Goswami B., Das A.K., et al. New insights into hepatitis C virus infection in the tribal-dominant part of Northeast India. Arch. Virol. 2012; 157 (11): 2083–2093.
19. Мукомолов С.Л., Талло Т., Синайская Е. В. и др. Молекулярная эпидемиология гепатита С в центрах гемодиализа в Санкт-Петербурге. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014; 6: 27–34.
20. Gower E., Estes C., Hindman S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. Journal of Hepatology 2014; 61(1): 45–57.
21. Кругляк С.П., Махно Е. С., Самойлова Н. Ф. Распространение вирусов гепатита С в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал. 2009; 4: 39–40.
22. Малов С. И., Баатархуу О., Огарков О. Б., Ариунаа С., Байгалмаа Ж., Даваахуу Б. и др. Значение генетических факторов человека в естественной селекции доминирующего генотипа вируса гепатита «С» в этнически близких популяциях бурят и халха-монголов. Современные технологии в медицине, 2018; 10 (3), <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.0> (Принята в печать).

References

1. Yushchuk N. D., Znoyko O. O., Dudina K.R., Belyy P. A. Problems of a viral hepatitis C in the Russian Federation. Terapevticheskiy arkhiv. [Therapeutic archive]. 2014; 86 (10): 77–81 (in Russian).
2. Trifonova G. F., Levakova I. A., Bolsun D. D., Mukomolov S. L. Acute and chronic hepatitis C in the Russian Federation. Infektsiya i immunitet. [Russian Journal of Infection and Immunity]. 2014; 4 (3): 267–274 (in Russian).
3. Hope V. D., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M. C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. Epidemiol Infect. 2014; 142 (2): 270–286.
4. Mukomolov S. L., Levakova I. A. The epidemiological characteristic of a chronic viral hepatitis in the Russian Federation in 1999–2009. Infektsiya i immunitet. [Russian Journal of Infection and Immunity] 2011; 1 (3): 255–262 (in Russian).
5. Savilov E. D., Malov S. I., Malov I. V., Gantulga D., Miroshnichenko I. A., Erdenebayar N. et al. Epidemiological implications of a viral hepatitis C at representatives of Caucasian and Mongoloid races. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2016; 1: 9–16 (in Russian).
6. Briko N. I., Pokrovskiy V. I. Globalization and epidemic process. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. 2010; 4: 4–10 (in Russian).
7. Infectious case rate in territorial subjects of the Russian Federation of 2006–2015. Informatsionnyye sborniki statisticheskikh i analiticheskikh materialov. Moscow. 2015 (in Russian).
8. Savilov E. D., Astafyev V. A., Vinokurova M. K. et al. Epidemiological situation on tuberculosis in the Far Eastern Federal District and the Sakha (Yakutia) Republic. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2016; 4: 28–34 (in Russian).
9. Savilov E. D., Astafyev V. A., Zhdanova S. N., Zarudnev E. A. Epidemiologicheskii analiz: Epidemiological analysis: Methods of statistical processing of material. Novosibirsk: Nauka-Tsentr; 2011 (in Russian).
10. Sazykin V. L., Son I. M. Complex assessment of an epidemiological situation on tuberculosis in Russia. Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2006; 10: 65–69 (in Russian).
11. Orlova L.S. Assessment of the social and economic importance and forecasting of efficiency of antiviral therapy of patients with a chronic viral hepatitis C: PhD. Irkutsk; 2008 (in Russian).
12. Nechayev V. V., Mukomolov S. L., Nazarov V. Yu. et al. Chronic viral hepatitis: last, real, future. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2013; 3: 4–9 (in Russian).
13. Chulanov V. P., Pimenov N. N., Mamonova N. A., Sagalova O. I., Shestakova I. V., Pokrovskiy V. I. Chronic hepatitis C as problem of health care of Russia today and tomorrow. Terapevticheskiy arkhiv. [Therapeutic archive]. 2015; 11: 5–10 (in Russian).
14. Soboleva N. V., Karlsen A. A., Kozhanova T. V., Klushkina V. V., Isayeva O. V. et al. Prevalence of a virus of hepatitis C among conditionally healthy population of the Russian Federation. 2017; 9(2):56–64 (in Russian).
15. John A. K., Al K. S., John A. et al. Audit of state-funded antiviral treatment for chronic hepatitis C in Qatar. Eastern Mediterranean Health Journal. 2010; 16 (11): 1121–1127.
16. Alfaresi M. S. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotypes among positive UAE patients. Molecular Biology Reports. 2011; 38 (4): 2719–2722.
17. Daw MA, Dau AA. Hepatitis C virus in Arab world: a state of concern. The Scientific World Journal. 2012. Id 719494. doi: 10.1100/2012/719494.
18. Medhi S., Goswami B., Das A.K. et al. New insights into hepatitis C virus infection in the tribal-dominant part of Northeast India. Arch. Virol. 2012; 157(11): 2083–2093.
19. Mukomolov S. L., Tallo T., Sinayskaya E. V. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C in the centers of a hemodialysis in St. Petersburg. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. [Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology]. 2014; 6: 27–34 (in Russian).
20. Gower E., Estes C., Hindman S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. Journal of Hepatology. 2014; 61 (1): 45–57.
21. Kругляк С. П., Махно Е. С., Самойлова Н. Ф. Diffusion of viruses of hepatitis C in Primorsky Krai. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. [Pacific Medical Journal] 2009; 4: 39–40 (in Russian).
22. Malov S. I., Baatarhuu O., Ogarkov O.B., Ariunaa S., Baygalmaa Zh., Davaakhuu B. et al. The value of genetic factors of the person in natural selection of the dominating genotype of a virus of hepatitis C in ethnically close populations is drilled also halkha-Mongol. Sovremennyye tekhnologii v meditsine. [Modern Technologies in Medicine]. 2018; 10 (3). <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.0> (It is accepted in the press) (in Russian).

Об авторах

- **Евгений Дмитриевич Савилов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Государственной медицинской академии последипломного образования. Юбилейный микрорайон, 100, Иркутск, 664049; 8(3952)333423; savilov47@gmail.com.
- **Сергей Игоревич Малов** – к. м. н., ассистент кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета. ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, 664003; 89086626406; lynx2000@mail.ru
- **Игорь Владимирович Малов** – д. м. н., заведующий кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета. ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, 664003. 8(3952)243825; rectorat@ismu.baikal.ru
- **Олег Борисович Огарков** – д. м. н., заведующий лабораторией эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. ул. Тимирязева, 16, Иркутск, 664003. 89642255258; obogarkov@mail.ru
- **Виктор Александрович Астафьев** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. ул. Тимирязева, 16, Иркутск, 664003. 89149105777; astaw48@mail.ru
- **Наталья Николаевна Чemezova** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии Государственной медицинской академии последипломного образования (Юбилейный микрорайон, 100, Иркутск, 664049), тел. 89149266036, chemezova_nataly@mail.ru
- **Иван Андреевич Мирошнichenko** – заведующий клинико-диагностической лабораторией Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра.

About the Authors

- **Evgeny D. Savilov** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of department of epidemiology and microbiology of the State Medical Academy of Postgraduate Education. Jubilee microdistrict, 100, Irkutsk, 664049; 8 (3952) 333423; savilov47@gmail.com.
- **Sergei I. Malov** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Infectious Diseases of the Irkutsk State Medical University. ul. Red Uprising, 1, Irkutsk, 664003; 89086626406; lynx2000@mail.ru
- **Igor V. Malov** – Dr. Sci. (Med.), head of the Department of Infectious Diseases of the Irkutsk State Medical University. ul. Red Uprising, 1, Irkutsk, 664003. 8 (3952) 243825; rectorat@ismu.baikal.ru
- **Oleg B. Ogarkov** – Dr. Sci. (Med.), head of the laboratory of epidemiologically and socially significant infections of the Scientific Center for Family Health Problems and Human Reproduction. Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003. 89642255258; obogarkov@mail.ru
- **Victor A. Astafiev** – Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher of the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction. Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003. 89149105777; astaw48@mail.ru
- **Natalia N. Chemezova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology and Microbiology of the State Medical Academy of Postgraduate Education (Jubilee Microdistrict, 100, Irkutsk, 664049), tel. 89149266036, chemezova_nataly@mail.ru
- **Ivan A. Miroshnichenko** – head of the clinical diagnostic laboratory of the Irkutsk Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center.

Резолюция междисциплинарного совещания специалистов «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики»

Резюме

13 июня в Москве состоялось совещание специалистов, «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики», основным вопросом которого стало обсуждение новых подходов к вакцинопрофилактике коклюша. В совещании приняли участие 25 специалистов, представляющих практическое здравоохранение, а также научные и образовательные учреждения, занимающиеся вопросами вакцинопрофилактики.

Специалисты отметили, что коклюш является актуальной проблемой здравоохранения для многих стран мира, включая Россию, определили круг нерешенных вопросов эпидемиологического надзора за коклюшем и основные направления его профилактики. Важнейшим фактором распространения коклюша в популяции является угасание прививочного иммунитета через 5–7 лет после 1-й ревакцинации, независимо от типа применяемой коклюшной вакцины, и накоплением за десятилетия после внедрения массовой вакцинации большого числа лиц, не болевших коклюшем. Сохраняющаяся заболеваемость коклюшем среди детей 1-го года жизни, а также детей школьного возраста и подростков свидетельствует о продолжающейся циркуляции возбудителя (с его передачей от детей школьного возраста наиболее уязвимым детям 1-го года жизни), что делает целесообразным введение дополнительной ревакцинирующей дозы против коклюша в дошкольном возрасте. Данные эпиднадзора, полученные из стран, включивших 2-ю ревакцинацию против коклюша в возрасте 4–7 лет (более 50 стран), демонстрируют существенный эпидемиологический эффект данной меры, снижая заболеваемость в целевой возрастной группе детей 4–10 лет, а также (за счет непрямого популяционного эффекта) и у детей 1-го года жизни.

В резолюции эксперты сформулировали необходимые рекомендации по совершенствованию эпиднадзора за коклюшной инфекцией на федеральном и региональном уровнях, а также возможные стратегии его вакцинопрофилактики в России с учетом новых современных возможностей.

Ключевые слова: коклюш, вакцинопрофилактика, ревакцинация

Для цитирования: Междисциплинарное совещание экспертов «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 63–67. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-63-67

The interdisciplinary Meeting of Experts's Resolution «Unresolved Questions of Pertussis Epidemiology in the Russian Federation and the New Possibilities for Vaccination»

Abstract

Key Russian experts representing applied medicine, scientific and educational organizations related to the vaccination hold the meeting on June 13 in Moscow.

The main issue of the agenda was the discussion of the new approaches to vaccination of pertussis. It was noted that it is still a topical question for public health worldwide including Russia. The experts comprised the list of the unresolved questions related to pertussis surveillance and prevention. The most important fact is a continuing spread of pertussis due to the decrease of immune response 5–7 years after any type of pertussis vaccine, and a growing number of the people who have not suffered from pertussis before. Increase of pertussis incidence among one year old children as well as schoolchildren and adults attests for the circulation of pathogen and continuous spread of the disease. This makes necessary an introduction of additional pertussis vaccination boosters. The data of epidemiological surveillance in the countries which already introduced the second booster against pertussis for 4–7 year old children (more than 50 countries) shows essential epidemiological effect and decrease of pertussis incidence at the age from 4 to 10 years old, and has already demonstrated indirect protection for one year old children.

The experts made final recommendations for Russia regarding the improvement of pertussis surveillance on regional and federal levels. Certain possible strategies of anti-pertussis vaccination were offered in accordance with the developing vaccines and technologies.

Key words: pertussis, vaccination, vaccination boosters

For citation: The interdisciplinary meeting of experts' Resolution «Unresolved Questions of Pertussis. Epidemiology in the Russian Federation and the New Possibilities for Vaccination». Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 63–67. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-63-67 (in Russian)

13 июня в Москве состоялось междисциплинарное совещание специалистов, посвященное актуальной теме: «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики». В совещании приняли участие 25 ведущих российских

специалистов – эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов, педиатров, представляющих практическое здравоохранение, научные и образовательные учреждения, занимающиеся вопросами вакцинопрофилактики. Основным вопросом совещания стало обсуждение новых подходов к вакцинопрофилактике коклюшной инфекции.

Совещание открыл академик РАН Н. И. Брико – заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им Сеченова, главный эпидемиолог Минздрава России, который определил нерешенные вопросы надзора за коклюшем и его профилактики: несмотря на высокий охват первичной вакцинацией против коклюшной инфекции, в последние годы в РФ отмечается рост заболеваемости. Сложившаяся ситуация объясняется ограниченным влиянием существующих АКДС-вакцин на эпидемический процесс, что связано со снижением иммунитета через 5-6 лет после вакцинации. При этом заболеваемость коклюшем, очевидно, недооценена из-за низкой чувствительности культурального метода диагностики и ограниченного использования ПЦР-диагностики, что приводит к отсутствию достоверных данных о распространенности коклюша среди населения. Профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ им Сеченова А. Я. Миндлина отметила, что с 2008 г. наблюдается неуклонный рост заболеваемости коклюшем, что свидетельствует об эпидемическом неблагополучии по этой инфекции. Постоянно сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости у детей до 1 года, увеличение заболеваемости детей в возрасте 7–14 лет свидетельствуют об активной циркуляции коклюшного микроба в популяции. Истинная заболеваемость коклюшем у детей дошкольного, школьного возраста и взрослых остается недооцененной из-за преобладания легких и стертых форм заболевания, низкой чувствительности бактериологического метода подтверждения диагноза а также ограниченным применением ПЦР-диагностики и серологического метода (ИФА), предусмотренных СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша».

Результаты многолетнего комплексного эпидемиологического изучения противокклюшного иммунитета у детей различных возрастов, проведенного в Московской области в 2003 – 2014 гг., которые представил на совещании А. А. Басов к.м.н., руководитель лаборатории эпиднадзора за дифтерией и коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского, показали, что на фоне снижения заболеваемости коклюшем во всех возрастных группах, произошло изменение эпидемиологической значимости лиц разного возраста в поддержании эпидемического процесса – у детей в раннем школьном и подростковом возрасте противокклюшный иммунитет формируется в основном в результате естественной иммунизации. Так в группе детей дошкольного возраста,

привитых против коклюша, доля серопозитивных составляла 60–70%. Среди детей раннего школьного возраста доля серопозитивных не превышала 30%, но к подростковому возрасту она вновь увеличивалась до 85%. Это свидетельствует о том, что в формировании популяционного иммунитета значимую роль играет инфекционный процесс. Результаты серологических исследований, проведенных среди детей, не имевших в анамнезе клинических проявлений коклюшной инфекции, тем не менее свидетельствовали о перенесенном заболевании в течение последних 12 месяцев, что лишь подтверждает гипотезу о гиподиагностике коклюша. Подобные данные получены и в Санкт-Петербурге Н. Н. Куровой, к.м.н., старшим научным сотрудником ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», представившей результаты исследования поствакцинального иммунитета против коклюша у детей 3–13 лет. Минимальный возраст детей, получивших курс первичной вакцинации как цельноклеточной, так и бесклеточной коклюшной вакциной, и имевших серологические признаки недавно перенесенного коклюша, составлял 6 лет. Через 6–7 лет после вакцинации число детей с признаками перенесенной инфекции нарастало. Увеличение доли детей и подростков в общей структуре заболеваемости коклюшной инфекцией создает предпосылки к распространению инфекции, поддерживает циркуляцию возбудителя в популяции. Поэтому считается оправданным введение дополнительной ревакцинирующей дозы против коклюша в возрастных группах 6–7 и 14 лет.

Коклюшная инфекция имеет большую медицинскую и социальную значимость. Об этом говорили в своих выступлениях ведущие специалисты Москвы и Санкт-Петербурга к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ М. В. Федосеенко и д.м.н., профессор, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России И.В. Бабаченко. Коклюш по-прежнему остается распространенной бактериальной инфекцией, которая нередко протекает у детей в тяжелой форме, и приводит к развитию осложнений. Особенно опасен коклюш для детей первых месяцев жизни – у них часто наблюдаются приступы апноэ, пневмония и бронхопневмония, ателектазы, судороги, энцефалопатия. В этой же группе отмечаются и самые высокие показатели летальности от коклюшной инфекции. Однако и у детей старшего возраста, коклюш может протекать тяжело, осложняясь пневмонией, нарушением сердечной деятельности при тяжелом течении пневмонии, отитом, коллапсом, грыжами, коллаптоидными состояниями и гипоксическим отеком мозга с вклиниванием ствола. По данным профессора кафедры детских болезней Сеченовского университета А. Б. Малахова, в группе особого риска по коклюшу находятся дети

с заболеваниями лёгких, особенно с бронхиальной астмой. Хроническое аллергическое воспаление бронхов и бронхиальная гиперреактивность приводят к структурным изменениям дыхательных путей, избыточной продукции слизи и повреждению дыхательного эпителия, в результате чего происходит ослабление защитного барьера дыхательных путей, и повышается восприимчивость к инфекции. Вместе с тем, доказано и обратное: заражение коклюшем отягощает течение бронхиальной астмы, приводит к ухудшению симптомов болезни – удлинению периодов затрудненного дыхания, увеличению частоты ночных приступов, требующих дополнительного использования препаратов неотложной терапии.

В. К. Таточенко, д.м.н., профессор, советник директора ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ обратил внимание экспертов на то, что рост распространения коклюшной инфекции отмечается в большинстве стран мира независимо от типа применяемых для иммунизации вакцин, что связано с угасанием прививочного иммунитета, накоплением в популяции (через десятилетия внедрения массовой вакцинации) неиммунных – ранее привитых и не болевших коклюшем лиц, нарастающим снижением охвата прививками в последнее пятилетие. По мнению эксперта, охват прививками против коклюша в РФ не дает реальной картины по той причине, что официальный показатель охвата вакцинацией в декретированные Национальным календарем профилактических прививок (НКПП) сроки, приближающийся к 100%, рассчитывается по отношению к плану прививок, а не к контингенту подлежащему иммунизации. Эксперт отметил, что особенно настораживает сохранение высокой заболеваемости и смертности от коклюша среди детей первых месяцев жизни, что отражает отсутствие контроля за инфекцией среди подростков и взрослых и актуализирует изучение опыта вакцинации беременных. Согласно обзору международной практики вакцинопрофилактики, 2-я ревакцинация против коклюша в возрасте 4–7 лет включена в Календари 51-ой страны (включая США, Канаду, большинство Европейских стран, ряд стран СНГ), 3-я ревакцинирующая доза в возрасте 9–17 лет включена в календари 39 стран. Данные эпиднадзора, полученные из этих стран свидетельствуют, что 2-я ревакцинация против коклюша в возрасте 4–7 лет оказывает существенный эпидемиологический эффект, снижая заболеваемость в возрастной группе детей 4–10 лет, а также за счет непрямого популяционного эффекта и у детей 1-го года жизни. Вторая ревакцинация проводилась и в СССР, но была отменена в 1980 г. ввиду низкой заболеваемости в результате массовой вакцинации.

Подходы к иммунопрофилактике коклюшной инфекции в Российской Федерации осветила в своем выступлении д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний

ФГБУ ДНКЦИБ С. М. Харит. В России вакцинация от коклюша, дифтерии и столбняка и плановые ревакцинации от дифтерии и столбняка проводятся в рамках Национального календаря профилактических прививок. Однако вторая ревакцинация против коклюша на данный момент не предусмотрена. Рациональность проведения второй ревакцинации дошкольников против коклюша обоснована тем, что поствакцинальный иммунитет начинает снижаться примерно через 1–3 года после последней дозы курса прививок. В странах, где вторая ревакцинация не включена в программы иммунизации, коклюш остается распространенной инфекцией среди детей 4–10 лет, которые являются источником заражения для не привитых или не привитых по полной схеме детей первого года жизни. По мнению С. М. Харит, зарегистрированные в РФ препараты для проведения вакцинации и ревакцинации против коклюша позволяют прививать детей разного возраста и с разным прививочным анамнезом. По мнению эксперта, в первую очередь в ревакцинации против коклюша нуждаются:

- пациенты (дети и взрослые) с хронической бронхолегочной патологией, бронхиальной астмой, с иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированные, с онкологическими заболеваниями;
- дети, ранее первично привитые бесклеточными вакцинами;
- дети из многодетных семей;
- дети разного возраста, проживающие в закрытых учреждениях;
- взрослые – сотрудники учреждений медицинского, образовательного, социального профиля, интернатов, в том числе с круглосуточным пребыванием;
- взрослые в семьях, где есть новорожденные дети и не привитые младенцы до 1 года;
- женщины, планирующие беременность.

Д.м.н., профессор, зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. Мечникова М. П. Костинов в своем выступлении также подчеркнул необходимость и целесообразность проведения ревакцинаций от коклюша лицам с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. М. П. Костинов также подчеркнул, что основные преимущества внедрения плановых возрастных ревакцинаций от коклюша, – это снижение заболеваемости у детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых, а также формирование популяционного иммунитета, что в свою очередь снизит риск передачи инфекции детям 1-го года жизни.

Доклады региональных специалистов: д.м.н., профессора, зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Вагнера И. В. Фельдблюм (г. Пермь), д.м.н., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Тюменского ГМУ

О. А. Рычковой (г. Тюмень), д.м.н., профессора кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО НГМУ И. Я. Извековой (г. Новосибирск), д.м.н., профессора, зав. кафедрой детских инфекционных болезней ГОУ ДПО РМАПО Л. Н. Мазанковой (Москва) были посвящены вопросам организации вакцинопрофилактики на соответствующих территориях. Специалисты делились успешным опытом внедрения региональных программ иммунизации, расширенных за счет включения в них прививок против коклюша ацеллюлярной вакциной и других актуальных детских инфекций. Участники встречи выразили единодушное мнение о том, что региональные программы иммунизации являются действенным инструментом повышения охвата населения профилактическими прививками, и их реализация – эффективный способ борьбы с инфекционной заболеваемостью. Эксперты отметили, что максимальный эпидемиологический эффект от введения в региональные программы иммунизации ревакцинаций против коклюша обеспечит тактика иммунизации всей когорты детей 6–7 лет на территориях с наиболее высокой заболеваемостью этой инфекцией, либо ревакцинация лиц из групп эпидемиологического и социального риска.

Дальнейшее расширение Национального календаря профилактических прививок, включая и вакцинацию против коклюша затруднительно без широкого использования комбинированных вакцин. В связи с отсутствием доступных на сегодняшний день отечественных вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент, эксперты оценили позитивно тот факт, что в 2016 г. в РФ зарегистрирована комбинированная вакцина Адасель (регистрационное удостоверение ЛП 003707 от 28.06.2016), предназначенная для проведения ревакцинации против коклюша (бесклеточный компонент), дифтерии (уменьшенное содержание антигена) и столбняка лиц в возрасте от 4 до 64 лет. Вакцина Адасель с успехом используется в мировой практике с 1999 г., зарегистрирована в 67 странах мира, и хорошо изучена в ходе клинических исследований с участием более 20 тыс. человек.

Участники Совещания пришли к выводу о том, что оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности, предотвращению экономических потерь от коклюшной инфекции является проведение первичной вакцинации, обеспечивающей максимальный охват профилактическими прививками детей первых двух лет жизни, а также – внедрение в практическое здравоохранение второй обязательной ревакцинации когорты детей 6–7 лет, и последующих ревакцинаций для детей 14 лет, подростков и взрослых с 18 лет – каждые 10 лет с момента последней ревакцинации. С точки зрения сокращения затрат на дополнительное медицинское обслуживание оптимально совмещать ревакцинации против коклюша с ревакцинацией против дифтерии и столбняка, то есть в сроки,

декретированные Национальным календарём профилактических прививок.

Особое внимание в ходе совещания эксперты уделили обсуждению набирающей обороты антипрививочной пропаганде, которая на удивление хорошо организована и приводит к росту числа пациентов, отказывающихся от проведения профилактических прививок. Эта опасная тенденция грозит новыми вспышками инфекционных болезней, включая, в том числе, и те, которые в течение многих лет не встречались в нашей стране благодаря массовой вакцинации. Опыт показывает, что вспышки инфекционных заболеваний неизбежно возникают при снижении охвата прививками менее 70% населения.

Обсудив проблемы организации профилактики коклюшной инфекции, участники Совещания экспертов сформулировали ряд предложений, на которые следует еще раз обратить внимание федеральных и региональных органов здравоохранения:

- Коклюшная инфекция является актуальной проблемой здравоохранения для многих стран мира, включая Россию.
- В РФ наиболее значимой группой риска по заболеваемости коклюшем остаются дети первого года жизни, у которых регистрируются наиболее высокий уровень летальных исходов.
- Коклюш – инфекция, управляемая средствами специфической профилактики. Между тем, при удовлетворительном общем охвате детей в возрасте 1–2 года первичным вакцинальным комплексом, своевременность их иммунизации в декретированные Национальным календарём профилактических прививок сроки остаётся невысокой вследствие медицинских отводов и отказов от вакцинации.
- Основными источниками коклюшной инфекции для маленьких детей являются родители и старшие дети, у которых вакцинация против коклюша была проведена 5–7 лет назад (они становятся восприимчивыми к коклюшу и более половины случаев коклюша зарегистрировано у детей 3–14 лет).

С целью оптимизации мероприятий по контролю за коклюшной инфекцией предложить:

- 1) Министерству здравоохранения РФ рассмотреть вопрос:
 - О расширении использования многокомпонентных педиатрических вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом, которые в настоящее время применяются только в определенных группах в рамках НКПП (2017 г.) для повышения своевременности вакцинации детей против коклюша в декретированные Календарём прививок сроки (3–4, 5–6–18 мес.).
 - О включении в НКПП по эпидемическим показаниям ревакцинации против коклюша лиц из групп риска, дошкольников, подростков,

взрослых для правового обоснования региональных программ по иммунизации против коклюша.

- О поэтапном включении ревакцинации против коклюша детей 6-7 и 14 лет в Национальный календарь профилактических прививок в сроки ревакцинации АДС-М, в связи с активизацией эпидемического процесса и увеличением доли детей старшего дошкольного и школьного возраста среди заболевших. На первом этапе возможно введение возрастной ревакцинации детей, подростков и взрослых из группы риска (с ХВЗЛ, БА, ИД). В последующем внедрить вторую и третью ревакцинацию от коклюша детей 6–7 летнего и 14-летнего возраста;
- Для увеличения охвата профилактическими прививками против коклюша распространить в регионах опыт Свердловской, Челябинской, Омской, Тюменской, Тульской, Ярославской областей и Пермского края по иммунизации против коклюша детей, подростков и взрослых групп риска, а также всех детей дошкольного и школьного возрастов:
 - * Группы социального риска:
 - * дети в возрасте 6-7 лет с хроническими бронхолегочными заболеваниями (в первую очередь, с бронхиальной астмой);
 - * пациенты с первичным и вторичным ИД, включая ВИЧ-инфицированных (В.23) и онкологических больных.
 - * Группы эпидемиологического риска:
 - * дети в возрасте 6-7 лет учреждений круглосуточного пребывания (детские дома, дома ребенка, школы-интернаты, учреждения с постоянным пребыванием детей и т.д.)
 - персонал детских учреждений с круглосуточным пребыванием детей (особенно детей в возрасте до 1 года)
 - медицинские работники и медицинский персонал, контактирующий с новорожденными (сотрудники отделений неонатологии и патологии новорожденных, детских поликлиник)
 - учителя начальных классов школ
 - персонал детских дошкольных образовательных учреждений
 - медицинский персонал, вновь устраивающийся на работу на отделения

стационаров, где лечат больных с заболеваниями респираторного тракта (педиатрического, терапевтического, инфекционного, пульмонологического профиля).

- Изучить возможность и эффективность защиты детей первых месяцев жизни от коклюша путём вакцинации беременных.
 - С целью противодействия антипрививочному лобби внедрить в регионах программу риск-коммуникации по обеспечению эпидемиологической настороженности к коклюшной инфекции и приверженности к вакцинопрофилактике врачей первичного звена здравоохранения.
- 2) Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека и Министерству здравоохранения РФ:
- Провести пересмотр нормативных документов, определяющих систему эпидемиологического надзора (мониторинг привитости, серологический мониторинг) и контроля (стандартизация диагностики, вопросы планирования вакцинопрофилактики, противоэпидемические мероприятия) коклюшной инфекции с учетом современной эпидемиологической ситуации и новых возможностей иммунизации.
 - Поручить главным специалистам подготовить и разослать по регионам информационное письмо о возможных схемах иммунизации против коклюша с учетом зарегистрированных на территории РФ вакцин, а также необходимости реализации, действующих СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша» для объективной оценки эпидситуации, предусматривающих применение высокочувствительных лабораторных методов диагностики коклюша (ПЦР) – во всех регионах.
 - Изучить истинный охват прививками от коклюша детского населения в разных регионах.
 - Проводить выборочное изучение заболеваемости.

Эксперты приняли решение подготовить публикацию основных положений Резолюции для ведущих специализированных медицинских изданий Российской Федерации.

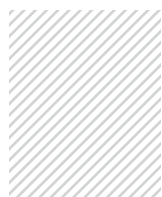
IV Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика». Москва, 24–25 мая 2018 г.

100 лет пандемии «испанки». Эволюция вируса гриппа и развитие гриппозных вакцин¹

Для цитирования: 100 лет пандемии «испанки». Эволюция вируса гриппа и развитие гриппозных вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 68–97. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97

100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine

For citation: 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 68–97. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97 (in Russian)



100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики

Н. И. Брико

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

Резюме

В сообщении развернута историческая панорама эпидемий и пандемий гриппа от Гиппократов до наших дней. Дан углубленный анализ пандемий и эпидемий XX и XXI веков. Представлена характеристика вируса гриппа, его эпидемиология и система надзора за инфекцией. В историческом, научном и практическом аспектах рассмотрена актуальность специфической профилактики гриппа.

Ключевые слова: грипп, эпидемия, пандемия, вакцина

100 Years after the Spanish Flu Pandemic. A New Stage of Vaccinal Prevention

N. I. Brico¹ (brico@mma.ru)

Sechenov University

Abstract

The report includes a historical panorama of flu epidemics and pandemic from Hippocrates to the present day. An in-depth analysis of the pandemics and epidemics of the 20th and 21st centuries is given. The characteristics of the influenza virus, its epidemiology and the system of infection surveillance are presented. In the historical, scientific and practical aspects, relevancy for specific prevention of influenza has been considered.

Key words: influenza, epidemic, pandemic, vaccine

В этом году исполняется 100 лет грозной «испанки», унесшей, по разным данным, от 40 до 100 млн человеческих жизней. Это первая пандемия гриппа, которая стала известна всему миру, благодаря широкому отражению в свидетельствах, описаниях и т. п., но далеко не первая пандемия в истории человечества.

Считается, что впервые грипп Гиппократ описал в 412 г. до нашей эры в своем труде «Семь книг об эпидемиях». В целом, эпидемический грипп известен человечеству давно, в хрониках второго тысячелетия неоднократно встречается описание внезапной массовой болезни людей под названиями «итальянская болезнь», «повальный кашель»,

«коматозная лихорадка», «русская болезнь», «китайка», «инфлюэнца», «испанка». Есть данные, что, начиная с XII века, человечество подверглось атакам более чем 130 эпидемий и пандемий гриппа. Так, в 1580 г. описана пандемия, которая началась в Азии и распространилась с Востока на запад, охватив Европу и Африку. Летописцы свидетельствуют, только в Париже умерло 9000 человек, в Риме – 8000, Мадрид обезлюдел. Очередная обширная пандемия развилась в первой половине XVIII века, охватив в течение 1729–1733 гг. Азию, Европу, Америку и Африку. А в 1781–1782 гг. бушевала одна из самых свирепых пандемий XVIII–XIX столетий, получившая название «русская

¹ Материалы доклада на IV Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика». Москва, 24–25 мая 2018 г.

болезнь». Она прошла по всем континентам, поражая огромные массы людей. Число заболевших достигало 50–75% населения, очень высокой была смертность. Так, в Петербурге в январе 1781 г. в течение одного дня заболело 40 тыс. человек при численности населения 192 тыс. В XIX столетии было 4 пандемии гриппа. Наиболее интенсивная из них бушевала в 1830–1833 гг. во многих городах Европы, где из-за огромного количества заболевших прекратилась работа правительственных и общественных учреждений. По некоторым данным, Франция и Англия понесли от гриппа большой ущерб, чем в 1832 г. от холеры. Только в Париже в ту пандемию умерло более 18 тыс. человек. Последняя пандемия XIX столетия началась в феврале 1889 года в Бухаре, оттуда, в связи со слабым развитием путей сообщения, медленно распространялась на территорию России. Из России в Европу инфекция проникла достаточно быстро и в течение полутора лет обошла весь мир, сопровождаясь значительной смертностью [1].

Пандемиями XX столетия, как известно, стали «испанка» (1918 г., около 550 млн чел. или 29,5% населения планеты), «азиатский грипп» (1957 г., 1–4 млн чел.) и «гонконгский грипп» (1968 г., 1–4 млн чел.). Самой свирепой с беспрецедентным уровнем смертности (по разным оценкам – от 40 до 100 млн чел. и летальность среди заражённых составила 10–20%) стала пандемия 1918 г. прокатившаяся по всему земному шару тремя волнами и скосившая десятки миллионов человек. Одна из версий свидетельствует об американском происхождении «испанского гриппа». Но, по данным современных исследований, в Северную Америку вирус был занесен из Восточной Азии, где он начал распространяться ещё с 1916 г., фигурируя в медицинских отчетах под названием «аннамитская пневмония». Предполагают, что «испанский грипп» пришел из Китая. В Северной Америке с XIX века остро не хватало дешёвой рабочей силы, и эта проблема решалась за счёт массового завоза из густонаселённых и бедных стран Восточной Азии (в частности, из Китая) рабочих. В 1917 г. заболевание, напоминающее по своим симптомам «испанский грипп», поразило жителей китайских деревень, расположенных на протяжении 500 километров вдоль Великой Китайской стены. Именно наемные работники и принесли грипп в Северную Америку, откуда инфекция попала в Европу вместе с солдатами и китайскими рабочими. Название болезни «испанка» закрепилось из-за газетной шумихи в Испании, так как эта страна не участвовала в военных действиях, и на неё не распространялась военная цензура. В мае 1918 г. в Испании было заражено 8 млн человек или 39% её населения («испанкой» переболел и король Альфонс XIII) и о пандемии стало известно всему миру. Результатом этой опустошительной пандемии явилось сокращение на 10 лет роста человеческой популяции Земли.

Изучение вируса, вызвавшего пандемию, позволило узнать механизмы действия и основные органы-мишени инфекции. Во время пандемии «испанки» 1918–1919 гг. у заболевших гриппом, помимо вирусной скоротечной пневмонии, в 7–20% случаев развивалась бактериальная пневмония, 20–36% заболевших пневмонией умирали. Посмертный анализ образцов, взятых у погибших от «испанки», показал наличие серьезного повреждения легочной ткани [2]. Сегодня известны механизмы синергизма вируса гриппа и пневмококка. Вирусные инфекции разрушают эпителий респираторного тракта, облегчая адгезию бактерий. Кроме того, отмечено вирус-индуцированное повреждение клеток иммунной системы, включающее лейкопению, и более выраженный апоптоз нейтрофилов. Воспалительный ответ на вирусную инфекцию повышает концентрацию фактора активации тромбоцитов (ФАТ), который бактерии используют как рецептор. Дополнительно вирус гриппа вызывает повышение выработки интерферона гамма, который подавляет способность макрофагов к уничтожению пневмококков [3–5].

Пандемии XX столетия дали предпосылки для создания под эгидой ВОЗ международной системы контроля гриппа, объединившей партнерские лаборатории многих стран мира на разных континентах (рис. 1). В рамках данной системы вирусологи и эпидемиологи ежегодно отслеживают и собирают информацию о циркулирующих штаммах человеческого и птичьего гриппа, их генетическим характеристикам, географии распространения. На основании анализа полученных в ходе мониторинга данных составляются рекомендации по штаммовому составу гриппозных вакцин, изучаются штаммы, являющиеся потенциальными кандидатами в пандемические [6].

Так, в начале 2000-х годов особое внимание специалистов привлек вирус птичьего гриппа A(H5N1), в течение ряда лет вызывавший обширные вспышки эпидемий и падеж среди диких водоплавающих и домашних птиц. Более того, из ряда регионов мира были получены сообщения о случаях заражения людей птичьим гриппом при прямом контакте, в том числе – с летальными исходами (рис. 2). Позднее список кандидатных вирусов гриппа в пандемии пополнился вирусами гриппа птиц A(H7N9), A(H5N8) и другими [7]. Однако за годы пристального наблюдения, этими вирусами гриппа птиц не был преодолен главный барьер – инфекция до сих пор не обладает способностью к воздушно-капельной передаче.

Неожиданный гость пришел совсем с другой стороны: весной 2009 г. в США стартовала пандемия, вызванная новым штаммом, появившимся в результате обмена генетической информацией между вирусом гриппа человека, птицы и свиньи [8].

Первые случаи высоко-контагиозной инфекции, вызванной новым пандемическим штаммом A(H1N1)/Калифорния/2009pdm регистрировали

Рисунок 1.
Глобальная система надзора за гриппом
Global influenza surveillance system

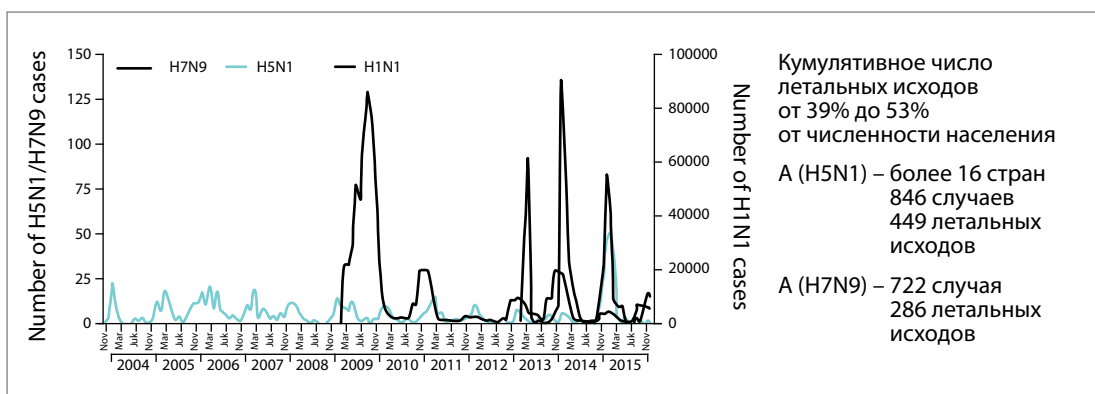
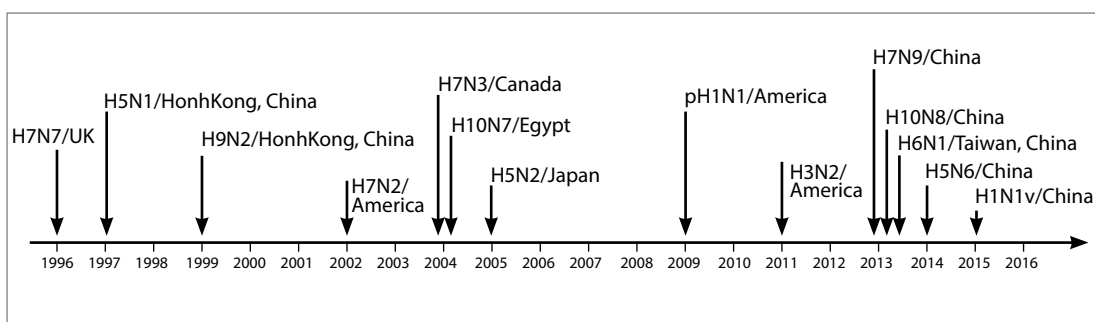
Основные технические задачи GISRS:

- Отслеживание заболеваемости гриппом в мире
- Мониторинг антигенного дрейфа и других изменений вирусов сезонного гриппа
- Получение вирусных изолятов для обновления состава гриппозных вакцин
- Выявление и получение изолятов новых вирусов гриппа у инфицированных



- 152 Национальных центра по гриппу в 113 странах (6 в России)
- 13 H5-Референс-лабораторий
- 4 Ключевых нормативно-регуляторных лабораторий

Рисунок 2.
Хронология выявления новых вариантов вируса птичьего гриппа
Chronology of identification of new variants of the avian influenza virus



в США, штат Калифорния – 21 апреля и двумя днями позже – в штате Мехико. Спустя 3 недели инфекция уже была в Европе – в Испании и Великобритании были выявлены заболевшие туристы. Уже в начале июня было зарегистрировано более 28 тыс. лабораторно подтвержденных случаев в 74 странах на всех континентах. На основе фактических данных и научно-обоснованных критериев ВОЗ объявила о наступлении пандемии гриппа [9].

В России рост заболеваемости пандемическим гриппом первой волны начался в конце сентября. Основным источником стали организованные коллективы детей, возвращавшиеся из-за границы, из стран, где циркулировал вирус A(H1N1)/Калифорния/2009pdm. Рост заболеваемости в России начался почти одновременно на Дальнем Востоке (Южно-Сахалинск) и в Калининграде. Однако сам эпидемический процесс распространялся с Востока на Запад [10].

Благодаря профилактическим мероприятиям и своевременному обеспечению регионов пандемическими вакцинами обе волны пандемического гриппа в России были умеренными. Средняя продолжительность эпидемий в городах составила 6,8 недель. В целом по всему населению средняя заболеваемость составила 8,5%, достигая 36% среди детей до 14 лет. Пик заболеваемости в регионах пришелся на ноябрь. В общей структуре лабораторно подтвержденных случаев гриппа A(H1N1)/Калифорния/2009pdm в Российской Федерации на долю взрослого населения приходилось 60,5% случаев, в возрасте 18–39 лет – 44,2%. Доля лиц старше 65 лет среди заболевших была незначительной [11]. В целом ситуация с пандемическим гриппом в России показала, что своевременно принятые профилактические и карантинные

мероприятия позволяют существенно снизить риски массового распространения опасной инфекции. Дополнительно ежегодная вакцинация против сезонного гриппа позволяет снизить риски тяжелого течения инфекции и летальных исходов даже при заражении новым пандемическим гриппом.

По данным CDC, иммунологический анализ сывороток вакцинированных в сезоны, предшествующие пандемическому, показал наличие защитных титров к новому штамму у 6–9% лиц в возрасте 18–64 года и у 33% – старше 60 лет [12].

События начала XX столетия дали толчок к развитию вирусологии и разработке первой гриппозной вакцины. В дальнейшем на протяжении всего XX столетия история метаморфоз вируса гриппа стимулировала все более глубокое изучение его генетики, географии и эпидемиологии (рис. 3).

Десятилетия научных поисков позволили в 1933 г. впервые идентифицировать вирус гриппа, которому было присвоено название A/PR8. В 1936 г. академик А. А. Смородинцев создал первую ослабленную живую одновалентную гриппозную вакцину, включавшую один штамм гриппа. Начало второй мировой войны подхлестнуло работу западных ученых. В рамках военной программы эти работы хорошо финансировались: для обеспечения массовой вакцинации в войсках в США, Австралии и Канаде научились инактивировать вирус, получать стабильные аттенуированные вакцинные штаммы. Была разработана эффективная технология получения больших объемов вакцины.

Моновалентную вакцину использовали до 1940 г., когда после неожиданной сильной вспышки гриппа впервые был выделен и идентифицирован вирус, отличный от вакцинного. Этот вирус отличался по антигенам от первого, но в куриных

Рисунок 3.

Эволюция представлений о вирусах гриппа и этапы разработки вакцин против гриппа (адаптировано из R. Ray et al. Human vaccines and immunotherapeutics, 2017) Evolution of the concept of influenza viruses and the development stages of influenza vaccines (adapted from R. Ray et al., Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2017)



эмбрионах проявлял те же свойства. Ему было присвоено название В/Lee. В 1942 г. гриппозная вакцина стала бивалентной. В 1944 г. инактивированная целновирионная вакцина стала широко использоваться для ежегодной вакцинации солдат американских войск, с 1945 г. – гражданских лиц. Однако в 1947 г. после нескольких лет успешного массового применения эффективность вакцинации резко снизилась. Было выделено несколько новых вирусов гриппа, имевших различные поверхностные белки и общие внутренние. Так был идентифицирован гемагглютинин (ГА) и появилось понятие «дрейф». Спустя 11 лет, в 1958 г. снова появился новый вирус, имевший два поверхностных антигена (ГА), отличных от таковых вакцинного гриппа А и вызвавший пандемию. Был выделен и идентифицирован второй поверхностный антиген – нейраминидаза. Это стало основой для создания более точной номенклатуры, включившей два антигена (гемагглютинин и нейраминидазу), в соответствии с которой новый вирус был назван А(Н2N2) и заменил А(Н1N1) в составе бивалентной вакцины. Стала очевидной необходимость регулярно менять состав вакцины в соответствии с меняющимися штаммами, содержащими дрейфовые изменения. Вирус гриппа семейства А(Н2N2) циркулировал около 10 лет, до начала пандемии гонконгского гриппа, вышедшей из Китая и вызванной новым штаммом А/Н3N2. Этот штамм отличался от штамма А/Н2N2 составом гемагглютинина и появился в результате замены гемагглютинина штамма А/Н2N2 птичьим гемагглютинином

НЗ, полностью вытеснив А/Н2N2. В составе вакцины была проведена замена и с 1970 г. бивалентная вакцина содержала штаммы А/Н3N2 и В, которые ежегодно обновляли в соответствии с идентифицированными вариантами.

В 1973 г. ВОЗ впервые публикует рекомендации по штаммовому составу гриппозных вакцин. В дальнейшем ВОЗ будет рекомендовать штаммовый состав вакцин ежегодно. В 1978 г. возвращается вирус А(Н1N1) – аналог вируса, исчезнувшего в 1958 г., но он не вытесняет штамм А/Н3N2, оба вируса циркулируют вместе. Таким образом, состав вакцины расширяют, добавляя вернувшийся штамм, и вакцины становятся трехвалентными (А(Н1N1), А(Н3N2), В). С 1999 г. ВОЗ начинает публиковать отдельные рекомендации по штаммовому составу для Северного полушария – в феврале, и для Южного полушария – в сентябре [13].

Циркуляция вируса гриппа В долгое время оставалась стабильной, вплоть до конца 1970-х годов сохраняя антигенный консерватизм. Долгое время считалось, что грипп В не столь вирулентен и не вызывает тяжелых заболеваний и обширных эпидемий. Примерно с середины 1980-х годов специалисты стали выделять две различных по антигенной структуре филогенетические линии штамма вируса В (Викторианскую и Ямагатскую), которые циркулировали наряду с штаммами гриппа А/Н1N1 и А/Н3N2, либо в разные сезоны, либо одновременно в течение одного эпидемического периода. С начала 2000-х стало очевидно, что с каждым годом

Рисунок 4.

Несовпадение вакцинного и циркулирующего штаммов гриппа В по сезонам в 2001–2011 гг. (данные CDC USA и Euroflu sentinel) (адаптировано из Ch. S. Ambrose & M. J. Levin. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014 8: 18) Mismatch of vaccine and circulating strains of influenza B by seasons in 2001–2011. (CDC USA and Euroflu sentinel data)(adapted from Ch. S. Ambrose & M. J. Levin, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014 8: 18)

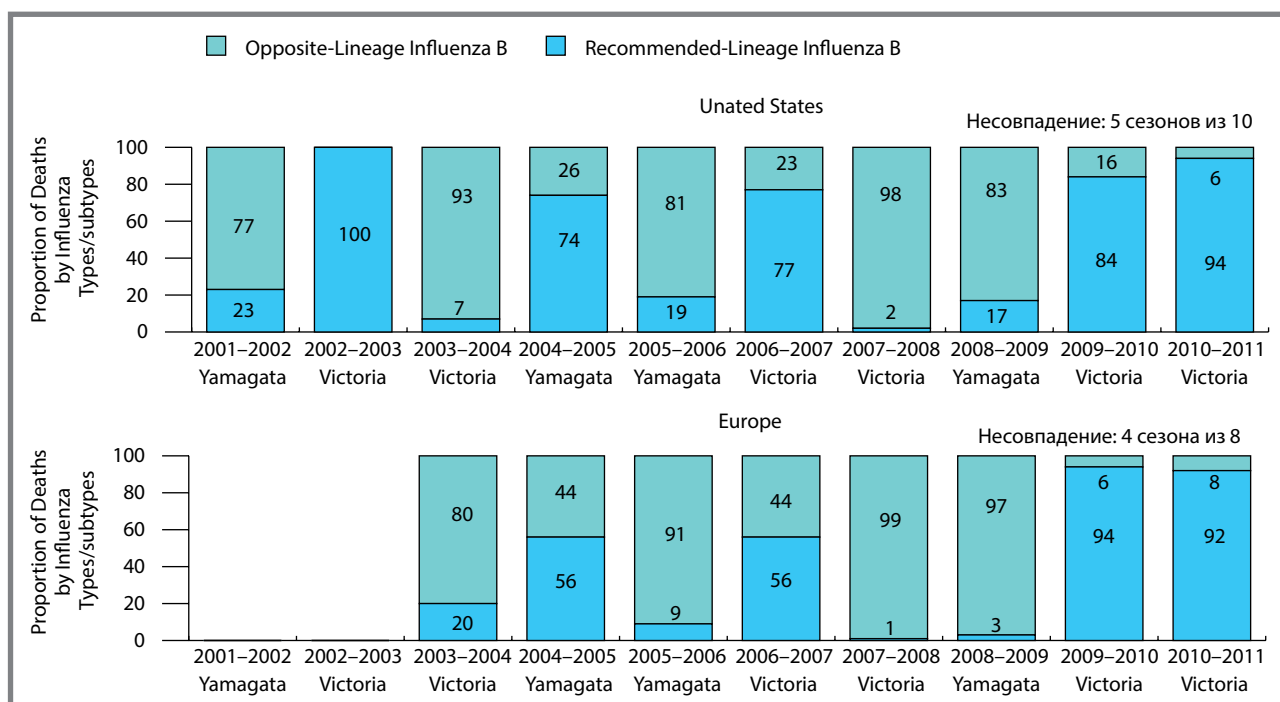
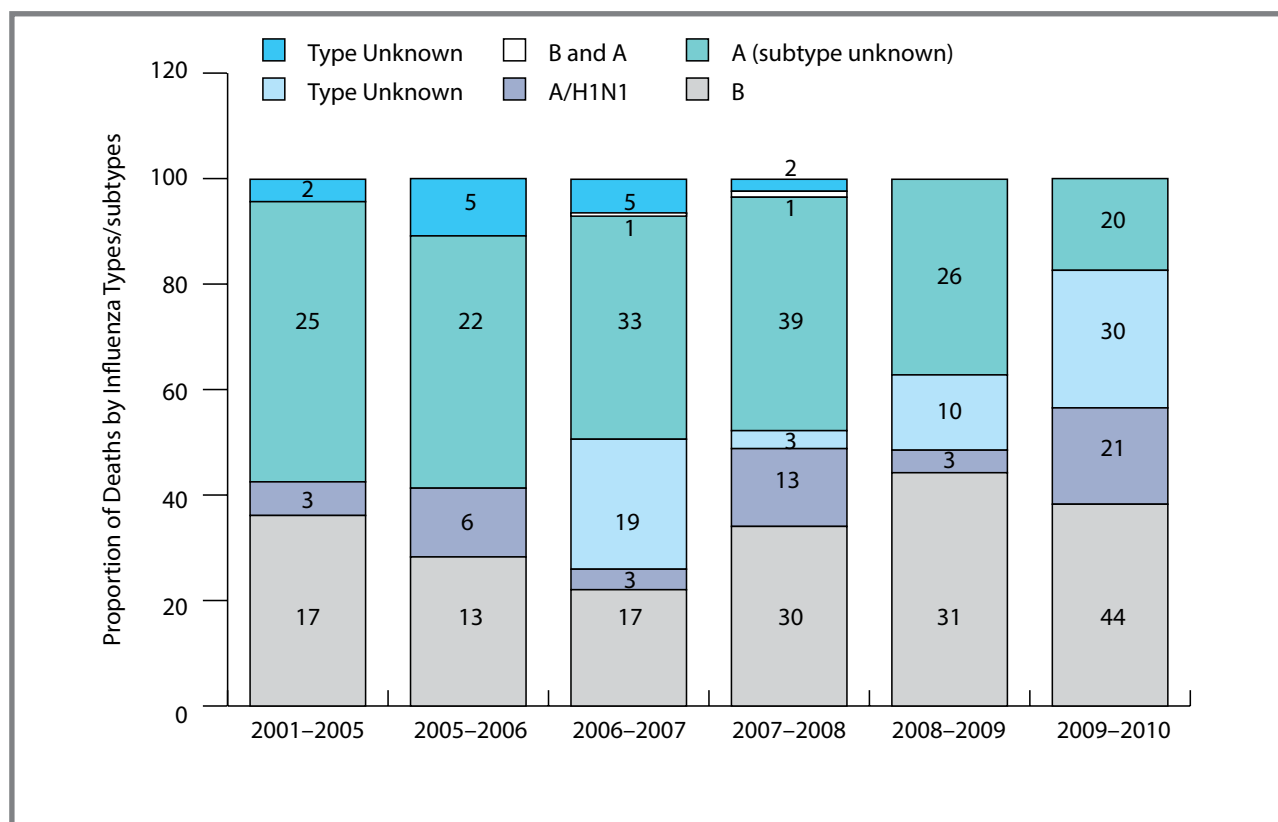


Рисунок 5.

Доля летальных исходов гриппа среди детей (данные США) (адаптировано из Ch. S. Ambrose & M. J. Levin. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 18)

The share of lethal outcomes of influenza in children (US data) (adapted from Ch. S. Ambrose & M. J. Levin, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 18)



все большее распространение получает штамм В Викторианской линии: в сезонах 2008–2009, 2010–2011 гг. и позже данный штамм вызывал до 44–60% случаев гриппа от общего уровня заболеваемости. Данные мониторинга с 2001 по 2011 г. показали, что в США и Европе несовпадение вакцинного и дикого штаммов наблюдали в половине сезонов (рис. 4) [14].

Принципиальным оказался факт, что в связи с существенными генетическими различиями между двумя линиями гриппа В при несовпадении штаммов вакцинный штамм не обеспечивал эффективной защиты, протективный потенциал иммунизации снижался [15, 16].

Особенностью Викторианского штамма, по наблюдениям зарубежных специалистов, явилось увеличение частоты тяжелых случаев гриппа В и смертности у детей до 15 лет (до 44% от всех случаев смерти от гриппа), тяжелые осложнения – миоцит, пневмония, лейкопения и др. (рис. 5) [14]. По данным французских исследователей, клиническое течение гриппа В по длительности и выраженности заболевания не уступает гриппу А во всех возрастных группах [17].

Аналогичные результаты клинического течения гриппа В у детей приводят исследователи из Швеции: частота осложнений и потребность в реанимационных мероприятиях среди детей,

заболевших гриппом В, соответствовала гриппу А(Н1N1)/Калифорния/2009pdm (табл. 1) [18].

Данные мониторинга гриппа В в России с 2004 по 2012 г. показали, что доля вируса гриппа В по сезонам и регионам варьировала в диапазоне от 8 до 50%. С 2005–2012 гг. в трех сезонах из восьми вакцинный штамм вируса гриппа В не соответствовал циркулирующему (табл. 2) [19].

В текущем сезоне в ряде регионов мира доля гриппа В составляет значительную часть. По данным НИИ гриппа, в России также удельный вес вируса В значителен и достигает 30–40%. В состав трехвалентной вакцины включен вирус Викторианской разновидности, однако в сезоне 2017–2018 гг. были более активны вирусы Ямагатской линии [20].

Таким образом, грипп продолжает оставаться наиболее массовой инфекционной болезнью. По данным ВОЗ, гриппом ежегодно заболевает 20–30% детей и 5–10% взрослых (летальность 0,1–1,5%). Согласно новым оценкам специалистов центра по контролю заболеваемости (CDC, США), ежегодно от 291 000 до 650 000 человек умирают от болезней дыхательных путей, связанных с сезонным гриппом. Данные были рассчитаны на основании материалов, полученных из 47 стран с 1999 по 2015 г., но не учитывая число умерших от пандемического гриппа

Таблица 1.

**Ретроспективный анализ течения тяжелых случаев гриппа В у детей 0–17 лет
(Данные Швеции за эпидсезоны с 1998 по 2014)**

*Retrospective analysis of the course of severe cases of influenza B in children 0–17 years old
(Swedish data for the epidemics from 1998 to 2014)*

Кумулятивный % госпитализированных детей с гриппом А и В Cumulative% of hospitalized children with influenza A and B				
	Всего детей Total number of children	Возраст, медиана Age, median	Осложнения, % Complications%	Потребность в реанимационных мероприятиях, Need for resuscitation,%
Грипп А Flu A	557	1,9	41	10
Грипп В Flu B	179	3,9	51	15
A/H1N1pdm09	93	1,7	36	14 %

Таблица 2.

Антигенная структура выделенных вирусов гриппа в РФ

Antigenic structure of isolated influenza viruses in the Russian Federation

Эпидемический сезон The epidemic season	Доля штаммов вируса гриппа В от всех выделенных штаммов, % The proportion of strains of the flu B virus from all isolated strains,%	Антигенная структура выделенных штаммов гриппа В (линия) Antigenic structure of isolated strains flu B (line)		Вакцинный штамм вируса гриппа В Vaccine strain of flu B virus
		Ямагата, % Yamagata,%	Виктория, % Victoria,%	
2006/2007	18,45	5,3	94,7	Виктория Victoria
2007/2008	40,6	99,3	0,7	Виктория Victoria
2008/2009	25,6	0	100	Ямагата Yamagata
2009/2010	8	0	100	Виктория Victoria
2010/2011	43,8	0	100	Виктория Victoria
2011/2012	8,3	65,1	34,9	Виктория Victoria
2012/2013	27,7	76,9	23,1	Ямагата Yamagata
2013/2014	3,4	67,6	32,4	Ямагата Yamagata
2014/2015	25	97,7	2,3	Ямагата Yamagata

A(H1N1)/Калифорния/2009pdm [21]. При этом по-прежнему самая высокая заболеваемость гриппом во время сезонных эпидемий наблюдается среди детей. Заболеваемость дошкольников и школьников может достигать 30–40% в зависимости от интенсивности эпидемии гриппа и иногда превышать заболеваемость взрослых в 3–4 раза. У детей, особенно раннего возраста, весьма часто возникают осложнения, требующие госпитализации. Среди детей в возрасте 6–12 месяцев частота

госпитализации почти в 6 раз выше, чем среди детей 2–4 лет и в 12 раз – 5–17 лет. [22, 23].

К концу первой декады XXI столетия накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что вирус гриппа В продолжает эволюционное развитие и с второстепенного места переходит на весьма значимые позиции в эпидемиологическом плане. Накопленные данные стали основанием для подготовки экспертами ВОЗ и CDC рекомендаций о разработке 4-хвалентных сезонных вакцин,

включающих оба штамма гриппа В – Викторианской и Ямагатской линий. Первые зарубежные вакцины появились в 2013 г. и в настоящее время широко применяются для вакцинации в рамках национальных календарей. Ситуация эпидсезона 2017–2018 гг. в очередной раз подтвердила актуальность применения четырехвалентных вакцин. В настоящее время в мире имеется 6 производств гриппозных вакцин (Германия, Франция, США,

Канада, Австралия, Новая Зеландия). В России есть производства гриппозных вакцин, удовлетворяющие всем международным требованиям к качеству, имеющие опыт и ресурсы разработки и выпуска современных препаратов, в том числе 4-х валентных гриппозных вакцин, первая из которых проходит государственную регистрацию в МЗ РФ и будет доступна для вакцинации в эпидемический сезон гриппа 2018–2019 гг.

Литература

1. Chronicle of Influenza Pandemics, CW Potter. In: Textbook of Influenza. Eds.: Nicholson, Webster & Hay. Blackwell Science, Oxford, 1998: 3–19.
2. History of influenza pandemics. In: Paleomicrobiology: Past Human Infections. Ed.: D. Raoult and M. Drancourt. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008.
3. Morens D. M., Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: XXX–XX.
4. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: S87–S97.
5. Engelich G, White M, Hartshorn KL. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: role of respiratory burst. *J Leukoc Biol*, 2001; 69: 50–56.
6. Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- γ during recovery from influenza infection. *Nature Med*. 2008;14:558–564
7. http://www.who.int/csr/disease/OP_GISRS_FINAL.pdf
8. Hui Li, Bin Cao. Pandemic and avian influenza A viruses in humans. *Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment strategy*.//*Clin. Chest. Med*. 2017; 38: 59–70. Available at: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary_report. Accessed February 21, 2016.
9. Garten RJ Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A. et al. Antigenic and Genetic Characteristics of the Early Isolates of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science*, 22 May 2009; doi: 10.1126/science.1176225.
10. Summary report of a High-Level Consultation: new influenza A (H1N1) Geneva, 18 May 2009.// INFORMATION NOTE/2009/2, 20 May 2009
11. Карпова Л. С., Пелих М. Ю., Столяров К. А., Поповцева Н. М., Столярова Т. П. Пандемия гриппа в России как часть глобального распространения гриппа A(H1N1)pdm09 в 2009–2011 гг. *Вопросы вирусологии* 2012; 3: 26–30
12. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 13 апреля 2010 г. N 01/5578-10-32: Об итогах пандемии гриппа A/H1N1/09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009–2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010–2011 гг.
13. *MMWR* May 22, 2009; 58 (190). Доступно на сайте: www.cdc.gov/mmwr
14. Ray R., Dos Santos G., Buck P. O., Claeys C., Matias G., Innis B. L. et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control.// *Human vaccines and immunotherapeutics* 2017; 13; 7: 1640–1652.
15. Ambrose Ch. S., Levin M. J. Rationale for quadrivalent influenza vaccines.//*Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 1, 81–88, DOI: 10.4161/hv.8.1.17623
16. Diaz Granados, C.A., Denis M., Plotkin S. Vaccine, 2012. 31 (1): 49–57.
17. Tricco, A.C. Chit A., Soobiah C., et al.: Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and metaanalysis. *BMC Med*, 2013; 11: 153.
18. Chagvardieff A. Persico N., Marmillot C., Badiaga S., Charrel R., Roch A. et al. Prospective comparative study of characteristics associated with influenza A and B in adults. *Medecine et maladies*, 2017.
19. Bennet R., Hamrin J., Zweyberg Wirgart B., Rotzén Östlund M., Örtqvist. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden. *Vaccine* 2016; 34: 3298–3302.
20. Харит С. М., Рудакова А. В., Усков А. Н., Коновалова Л. Н., Лобзин Ю. В. Предотвращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами. *Журнал инфектологии*. 2017; 2: 17–22.
21. Интегрированные данные заболеваемости и диагностики гриппа и ОРВИ, ФГБУ НИИ гриппа. Доступно на: http://www.influenza.spb.ru/import/2018_23_id_ru/file048.pdf
22. Iuliano A D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. Published online December 13, 2017.
23. Nair H Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2011, 378:1917–1930.

References

1. Chronicle of Influenza Pandemics, CW Potter. In: Textbook of Influenza. Eds.: Nicholson, Webster & Hay. Blackwell Science, Oxford, 1998: 3–19.
2. History of influenza pandemics. In: Paleomicrobiology: Past Human Infections. Ed.: D. Raoult and M. Drancourt. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008.
3. Morens D. M., Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: XXX–XX.
4. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: S87–S97.
5. Engelich G, White M, Hartshorn KL. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: role of respiratory burst. *J Leukoc Biol*, 2001; 69: 50–56.
6. Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- γ during recovery from influenza infection. *Nature Med*. 2008;14:558–564
7. http://www.who.int/csr/disease/OP_GISRS_FINAL.pdf
8. Hui Li, Bin Cao. Pandemic and avian influenza A viruses in humans. *Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment strategy*.//*Clin. Chest. Med*. 2017; 38: 59–70. Доступно на: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary_report. Accessed February 21, 2016.
9. Garten RJ Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A. et al. Antigenic and Genetic Characteristics of the Early Isolates of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science*, 22 May 2009; doi: 10.1126/science.1176225.
10. Summary report of a High-Level Consultation: new influenza A (H1N1) Geneva, 18 May 2009.// INFORMATION NOTE/2009/2, 20 May 2009.
11. Karpova LS, Pelikh M. Yu., Stolyarov KA, Popovtseva NM, Stolyarova TP Pandemic influenza in Russia as part of the global spread of influenza A (H1N1) pdm09 in 2009–2011. *Voprosi Virologii [Problems of Virology]*. 2012; 3: 26–30 (in Russian).
12. Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of April 13, 2010 N 01/5578-10-32: On the results of the pandemic A / H1N1 / 09 in the world and the Russian Federation in the 2009–10 epidemic season. and the forecast for epidemic season. 2010–2011 (in Russian).
13. *MMWR* May 22, 2009; 58 (190). Доступно на сайте: www.cdc.gov/mmwr
14. Ray R., Dos Santos G., Buck P. O., Claeys C., Matias G., Innis B. L. et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control.// *Human vaccines and immunotherapeutics* 2017; 13; 7: 1640–1652.
15. Ambrose Ch. S., Levin M. J. Rationale for quadrivalent influenza vaccines.//*Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 1, 81–88, DOI: 10.4161/hv.8.1.17623
16. Diaz Granados, C.A., Denis M., Plotkin S. Vaccine, 2012. 31 (1): 49–57.
17. Tricco, A.C. Chit A., Soobiah C., et al.: Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and metaanalysis. *BMC Med*, 2013; 11: 153.
18. Chagvardieff A. Persico N., Marmillot C., Badiaga S., Charrel R., Roch A. et al. Prospective comparative study of characteristics associated with influenza A and B in adults. *Medecine et maladies*, 2017.
19. Bennet R., Hamrin J., Zweyberg Wirgart B., Rotzén Östlund M., Örtqvist. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden. *Vaccine* 2016; 34: 3298–3302.
20. Harit SM, Rudakova AV, Uсков AN, Konovalova LN, Lobzin Yu.V. Prevented damage during vaccination against influenza with 3- and 4-valent vaccines. *Zhurnal infektologii. [Journal of Infectology]*. 2017; 2: 17–22 (in Russian).
21. Integrated data on the incidence and diagnosis of influenza and ARVI, Influenza research institute. Available at: http://www.influenza.spb.ru/import/2018_23_id_ru/file048.pdf (in Russian).
22. Iuliano A D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. Published online December 13, 2017.
23. Nair H Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2011, 378:1917–1930.

Актуальность четырехвалентных гриппозных вакцин. Мировой опыт

А. Д. М. Е. Остерхаус

Научно-исследовательский центр опасных и зоонозных инфекций, Ганновер, Германия

Резюме

Дан обзор вирусологии гриппа, и особенностей истории эволюции возбудителя. Приведены данные международного многолетнего мониторинга и результаты собственных исследований, свидетельствующие о высоком пандемическом потенциале вируса в связи с его способностью постоянно меняться. На примерах анализа незначительных, но постоянных изменений сезонных вирусов гриппа рассмотрены потенциальные угрозы. На основании накопленного опыта и расчетов, полученных в математических моделях, дается оценка вакцинации как наиболее эффективного превентивного мероприятия и обоснование актуальности применения четырехвалентных вакцин против гриппа, особенно у молодых людей.

Ключевые слова: грипп, четырехвалентная вакцина

The Relevance of Tetravalent Influenza Vaccines. World experience

A. D. M. E. Osterhaus

Research Center for Dangerous and Zoonotic Infections, Hannover, Germany

Abstract

An overview of influenza virology, epidemiology and evolution history peculiarities is given. Data from international influenza survey and own study results are presented demonstrating influenza virus high pandemic potency due to its ability to change constantly. Using the examples of seasonal influenza minor but constant changes, virtual pandemic hazard is discussed. Based on the international surveillance data and using mathematical model findings, vaccination is considered to be most effective preventive measure, and justification for quadrivalent influenza vaccine apply, especially in young persons is presented.

Key words: influenza, tetravalent vaccine

В современном мире человечество продолжает регулярно подвергаться атаке разнообразных инфекционных агентов, среди которых преобладают вирусы. Среди них особое место занимает вирус гриппа, это один из известных в настоящее время вирусов, способных перманентно меняться и таким образом уходить от иммунной защиты человека. Кроме того, что вирус гриппа вызывает ежегодные сезонные эпидемии, он обладает потенциалом неожиданно приобретать принципиально новые высоковирулентные и высококонтагиозные формы, стремительно поражающие в кратчайшие сроки население всех континентов.

Существует три типа вирусов гриппа: А, В и С. Вирус гриппа А поражает людей и многих животных, вирусы гриппа В – только людей. Вирус гриппа С инфицирует как людей, так и свиней, но грипп, как правило, носит легкий характер, и потому редко выявляется.

Семейство вирусов типа А многочисленно и разнообразно, но все они пришли к нам от птиц. Вирусы гриппа типа А принято делить на подтипы в соответствии с сочетаниями в их составе различных поверхностных белков, таких как гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N). Насчитывается 18 различных подтипов гемагглютинина и 11 – нейраминидазы. В зависимости от того, кто выступает первоначальным носителем вируса гриппа А, говорят птичий

грипп, свиной грипп или т. п. В качестве примера можно привести подтипы вируса птичьего гриппа А: (H5N8), A(H7N2), A(H5N1) и A(H9N2) или свиного гриппа: A(H1N1) и A(H3N2). Водоплавающие птицы являются основным естественным резервуаром для большинства подтипов вирусов гриппа А. Вирусы зоонозного гриппа типа А отличаются от вирусов гриппа человека и редко передаются от человека к человеку. Но периодически именно они вызывают инфекционный процесс у людей, причем зачастую такая инфекция носит весьма тяжелый и даже фатальный характер. Поэтому необходимо внимательно следить за животными-резервуарами, поскольку пандемии, с которыми мы столкнулись в прошлом, все пришли из мира животных. Как правило, от птиц с пассажиром через свиней.

Только за последние два десятилетия имеются данные о более чем полутора тысячах случаев инфицирования людей птичьим гриппом A(H5N1) и A(H7N9) [1]. Более половины зараженных людей погибли. Единственный фактор, который не дает инфекции стать глобальным бедствием – эти вирусы не могут передаваться от человека к человеку. Тревожным сигналом служит тот факт, что в разных странах выявлены случаи заражения от птиц домашних кошек [2–5]. Это свидетельствует о том, что подобным образом вирус A(H5N1) потенциально способен адаптироваться

и к человеку (к млекопитающим), что подтверждается данными о случаях этой инфекции у людей. Поэтому принципиальным является вопрос о том, почему не происходит репликации и распространения вируса и что необходимо для того, чтобы A(H5N1) смог приобрести способность к воздушно-капельной передаче.

В поисках ответа на данный вопрос была проведена серия исследований *ex vivo* на культурах моноцитарных и альвеолярных макрофагов, полученных от здоровых добровольцев, после инкубации с тремя штаммами вируса гриппа А: A(H1N1), A(3N2) и высокопатогенным A(H5N1). Исследования показали, что высокопатогенный вирус A(H5N1), в отличие от сезонного гриппа А не размножается в верхних дыхательных путях, а способен реплицироваться только в легких [6], что определяется различиями в сродстве к сиаловым рецепторам клеток хозяина гемагглютинаина человеческого и птичьего штаммов [7].

Другая серия исследований была посвящена попытке найти ответ на вопрос, что требуется вирусу, чтобы стать трансмиссивным, передаваться между людьми. Специалистами Института вирусологии (Роттердам, Нидерланды) и Университета г. Марбурга (Германия) в экспериментах на хорьках было показано, что для приобретения вирусом A(H5N1) способности к воздушно-капельной передаче у хорьков достаточно всего 5 мутаций: две из них усиливают способность вируса к репликации, третья увеличивает термостабильность гемагглютинаина и снижает рН для облегчения прохождения через клеточную мембрану, еще две модифицируют гемагглютинин, обеспечивая ему способность связываться с теми же сиаловыми рецепторами, что и вирус гриппа человека [8]. Таким образом, это означает, что мы находимся на расстоянии всего-то в 5 мутаций от появления пандемического вируса A(H5N1). Такая «генетическая дистанция» не кажется большой, если учитывать один важный фактор – способность вирусов к сочетанному инфицированию одного хозяина. Биологическое и математическое моделирование показывает – если иммунная система здорового человека успешно справляется с инфекцией, полностью элиминируя вирусы, организм человека с иммунодефицитом потенциально способен стать резервуаром для появления нового пандемического мутанта [8, 9].

Неприятные неожиданности могут преподносить и сезонные вирусы гриппа человека. Они обладают уникальной способностью постоянно меняться. Специалисты классифицируют такие изменения как дрейф и шифт. Примером дрейфа может служить эпидемиологическая ситуация со штаммом A(H3N2) – ежегодные эпидемии разной интенсивности, вызываемые этим штаммом по всему миру, обусловлены появлением новых генетических дрейфовых вариантов в Западной и Юго-Западной Азии, возникающих в результате обмена вирусами

генетической информацией в ходе перманентных круглогодичных эпидемий, пересекающихся во времени, и распространяющихся затем по всем континентам.

Изучение филогенетических деревьев вирусов гриппа А и В показало, что для вирусов A(H3N2) и A(H1N1) характерны более интенсивные нуклеотидные мутации и аминокислотные замены, чем для вирусов гриппа В, которые, оставаясь генеалогически более стабильными, имеют большую дивергентность в пределах своей линии (рис. 1) [10].

Примером антигенного шифта может служить появление в 2009 г. нового пандемического штамма A(1N1)Калифорния/2009pdm. Филогенетический анализ показал, что штамм, названный «свиным гриппом», включал генетические фрагменты четырех вирусов гриппа: человеческого, птичьего и двух вирусов свиного гриппа (происхождением из Северной Америки и Евразии) [11].

Еще одним сюрпризом сезонного гриппа стало появление второго штамма вируса гриппа В. В последние три десятилетия вирусологи регистрируют циркуляцию в человеческой популяции вирусов гриппа В двух различных линий – В/Ямагата (YAMA) и В/Виктория (VICT). При этом анализ данных ежегодного глобального мониторинга демонстрировал возрастающую долю гриппа В в общем паттерне сезонных эпидемий гриппа в ряде регионов; в отдельные сезоны доля гриппа В фактически не уступала, либо превалировала над вирусами гриппа A(H1N1) и A(H3N2). Часто в одном сезоне регистрировали одновременную циркуляцию вирусов гриппа В обеих линий. В частности, в мае 2017 и 2018 гг. отмечена сочетанная циркуляция вирусов гриппа В обеих линий с преобладанием в ряде регионов общей доли гриппа В (рис. 2).

До 2012 г. сезонные трехвалентные гриппозные вакцины включали один штамм вируса гриппа В какой-либо одной из линий. В ряде сезонов вакцинный штамм не соответствовал дикому циркулирующему сезонному штамму. Дополнительно констатировали несовпадение при одновременной циркуляции гриппа В обеих линий. В таких случаях эффективность трехвалентных вакцин может быть снижена на 20–25% (табл. 1) [12–18].

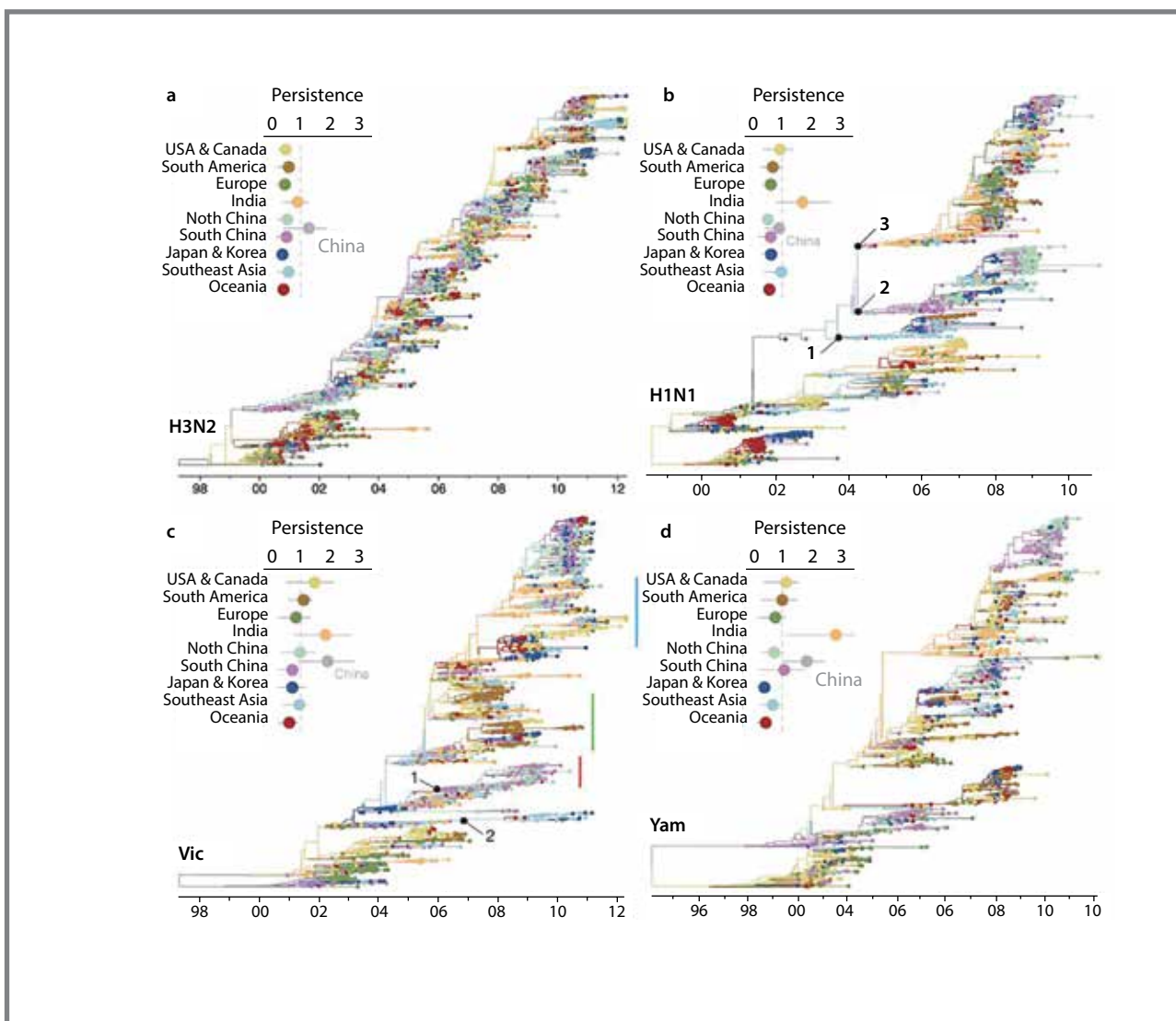
Обращает на себя внимание следующий факт: если сравнить ежегодные рекомендации ВОЗ по штаммовому составу с 1989 по 2016 г., то видно, что частота замены вакцинного штамма В превышает частоту замены штамма А/Н1N1 и лишь немного уступает таковой для штамма А/Н3N2 (рис. 3) [13].

По данным Ambrose и Levin 2012, обоснованием для разработки четырехвалентных вакцин стали следующие факторы:

1. Существенная доля гриппа В в ежегодных эпидемиологических процессах.
2. Невозможность предсказать, какой именно грипп В будет превалировать в предстоящем сезоне.

Рисунок 1.

Филогенетические деревья, построенные на основании данных для 4006 вирусов A(H3N2) (a), 2144 вирусов A(H1N1) (b), 1999 вирусов В Викторианской линии (c) и 1455 вирусов В Ямагатской линии. Ветви окрашены в цвета по географическим регионам обнаружения
Phylogenetic trees based on data for 4006 viruses A (H3N2) (a), 2,144 viruses A (H1N1) (b), 1999 viruses in the Victorian line (c) and 1,455 viruses in the Yamagata line. Branches are colored in the geographical regions of detection



3. Перекрестный иммунитет после вакцинации трехвалентной вакцины ограничен либо отсутствует [14].

Немаловажен и тот факт, что несовпадение вакцинного и дикого штамма гриппа В в ряде сезонов приводило к значительной заболеваемости населения (рис. 4) [15].

Эпидемиологи США при помощи модели динамики трансмиссии (dynamic transmission model) оценили возможные преимущества перехода с трехвалентной (TIV) на четырехвалентную. Используя комбинированную модель, учитывающую подход к принятию решения и динамику трансмиссии, исследователи спрогнозировали ежегодную заболеваемость гриппом в течение последующих 20 лет (2014–2034 г.) при вакцинации трехвалентной либо четырехвалентной вакциной.

Расчеты показали, что переход с TIV на QIV в последующие 20 лет позволит снизить заболеваемость гриппом В на 27,2% (на 16,0 млн случаев), в том числе – предотвратить 137 600 случаев госпитализации, 16 100 случаев смерти и сохранить 212 000 лет качественной жизни (QALY – Quality-adjusted life years – дополнительные годы жизни – качественный и количественный показатель) (рис. 5). При этом чистая экономия социального бюджета США составит 5,8 млрд долларов США, а увеличение коэффициента эффективности затрат составит US\$27,411/QALY [16].

Первые рекомендации ВОЗ по составу четырехвалентных вакцин были опубликованы для сезона 2012–2013 гг. В настоящее время в ряде стран ЕС, США, Канаде, Австралии четырехвалентная вакцина против гриппа включена в национальные календари профилактических прививок (табл. 2).

Рисунок 2.
Данные лаборатории глобальной системы надзора за гриппом ВОЗ на май 2018 года: доля гриппа В.
Среди положительных образцов 5605 (56,1%) были типированы как грипп типа А и 4388 (43,9%) как грипп типа В.
Из охарактеризованных вирусов гриппа типа В 428 (84,9%) относились к линии Ямагата
и 76 (15,1%) к линии Виктория
Data from the laboratory of the WHO Global Influenza Surveillance System as of May 2018: the proportion of flu B.
Among the positive samples, 5605 (56.1%) were classified as flu type A and 4388 (43.9%) as flu type B.
Of the flu virus type B 428 (84.9%) belonged to the Yamagata line and 76 (15.1%) to the Victoria line

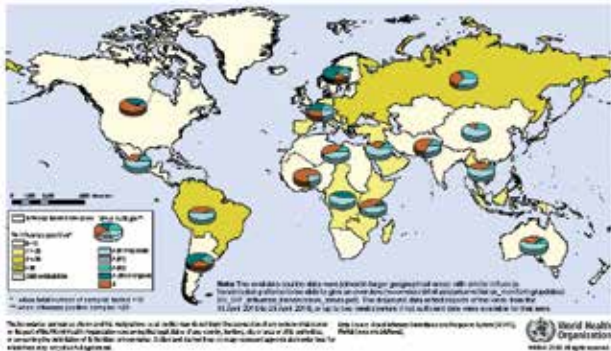


Таблица 1.
Показатели эффективности вакцинации при несовпадении вакцинного и дикого штаммов вируса гриппа В
Indicators of vaccination effectiveness in case of mismatch between vaccine and wild strains of flu B virus

Системный обзор и метаанализ сравнительной эффективности вакцин Systemic review and meta-analysis of the comparative efficacy of vaccines			Эффективность в случае совпадения линии штамма гриппа В Effectiveness in case of coincidence of the strain line of flu B		Эффективность в случае несовпадения линии штамма гриппа В Efficacy in case of incompatibility of the flu B strain line	
Расчетная эффективность вакцин против гриппа В обеих линий Estimated vaccine efficacy against the flu B in both lines	30 РКИ* RCT* 1976–2011 90 000 участников participants	Дети Children (LAIV)** и взрослые adults (TIV)***	%	95 ДИ 95 CI	%	95 ДИ 95 CI
	34 РКИ* RCT* 2003–2011 95 000 участников participants	Взрослые Adults (TIV)***	71	52–82	49	32–61
			77	18–94	52	19–72

*РКИ – рандомизированные клинические исследования. RCT – randomized clinical trials
**LAIV – живые гриппозные вакцины
***TIV – инактивированные гриппозные вакцины

Другое направление составили сравнительные исследования, посвященные оценке влияния исходного уровня антител вакцинируемых на эффективность трех- и четырехвалентных гриппозных вакцин при несовпадении вакцинных и диких штаммов. Метаанализ серологических (по СГТ – по среднегеометрическому антител) и полевых исследований показал, что несовпадение вакцинного и дикого штамма В негативно коррелирует с исходным уровнем антител и что преимущество вакцинации четырехвалентной вакциной наиболее очевидно для младших возрастных групп (рис. 6) [15].

Эти данные в полной мере согласуются с результатами, полученными в ходе крупной многонациональной аналитической работы, посвященной анализу данных о циркуляции и генеалогии вирусов гриппа, собранных партнерскими лабораториями ВОЗ по всему миру с 2000 по 2011 г. [10]. На рисунке 10 приведены данные распределения по возрастам инфицированных гриппом А(Н1N1), А(Н3N2) и В, выявленных в аэропортах Австралии (2000–2011 гг.).

Как видно на рисунке 7, среди инфицированных гриппом преобладают более молодые возрастные группы, из них наиболее уязвимы дети и подростки:

Рисунок 3.

С 1989 по 2016 гг. ВОЗ рекомендовала 29 вакцинных штаммов для включения в состав сезонных вакцин для Северного полушария

From 1989 to 2016. WHO recommended 29 vaccine strains for inclusion in seasonal vaccines for the Northern Hemisphere

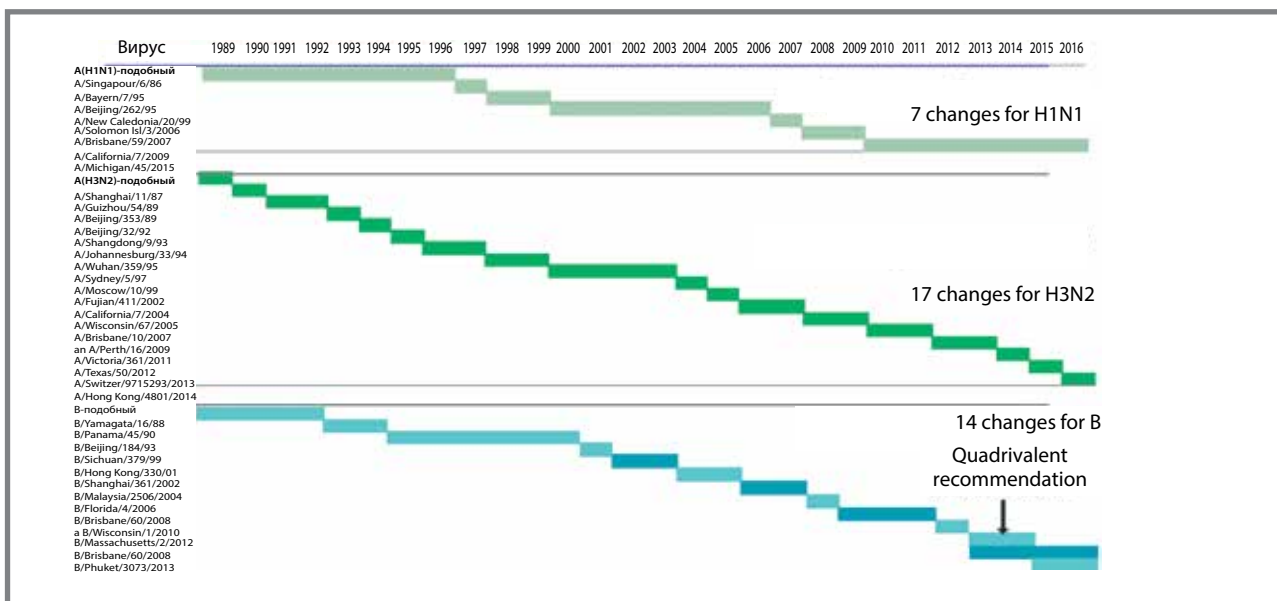
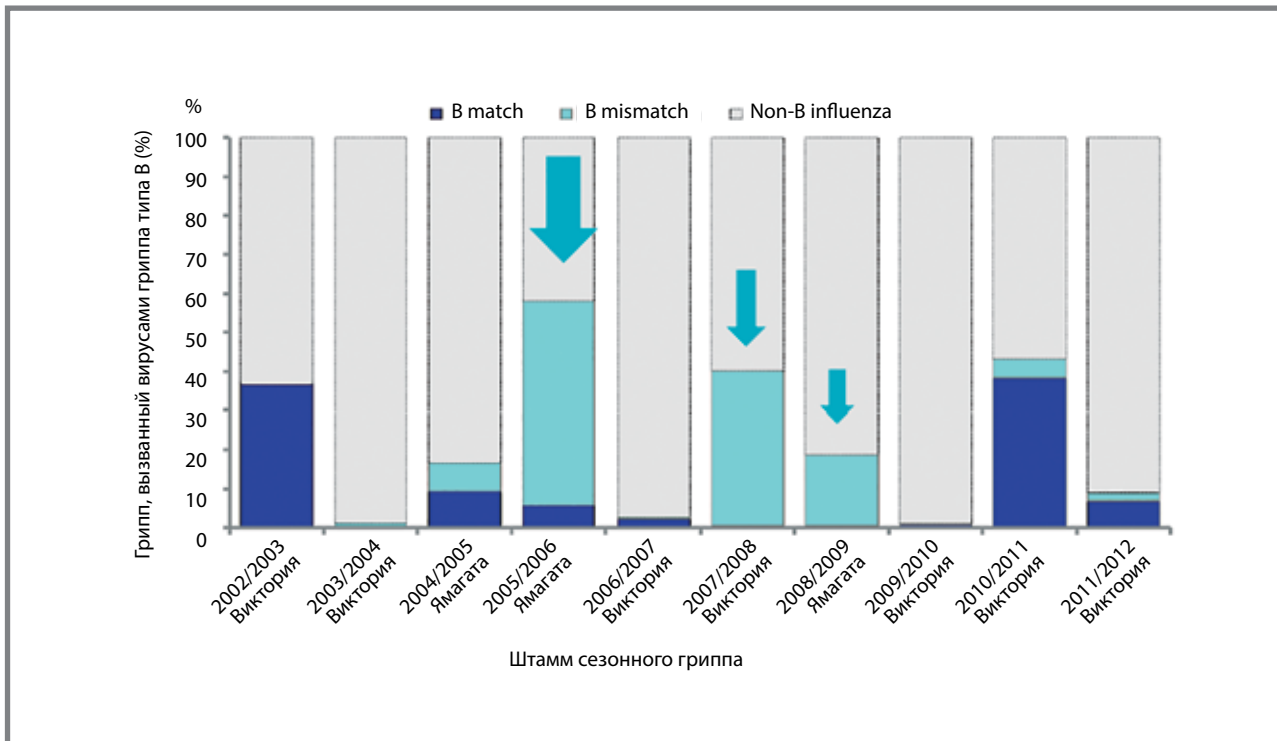


Рисунок 4.

Вклад вируса гриппа типа В в общую популяционную заболеваемость при несовпадении вакцинного и дикого штаммов

The contribution of type B flu virus to the overall population incidence of mismatch between vaccine and wild strains



средний возраст – 16 лет. Именно для них переход с трехвалентной на четырехвалентную наиболее актуален и позволит получить наиболее благоприятный результат.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что грипп является серьезной инфекцией, которая,

принося ежегодный ущерб, требует постоянного пристального внимания. Общеизвестно, что вакцинопрофилактика – наиболее экономичный и эффективный способ борьбы с данной инфекцией. Особенно важно понять – защищает не вакцина, защищает вакцинация, обеспечивая коллективный

Рисунок 5.

Потенциальные преимущества при переходе с TIV на QIV (адаптировано из Pieter T. de Boer et al. 2016)
 The potential benefits of moving from TIV to QIV (adapted from Pieter T. de Boer et al., 2016)

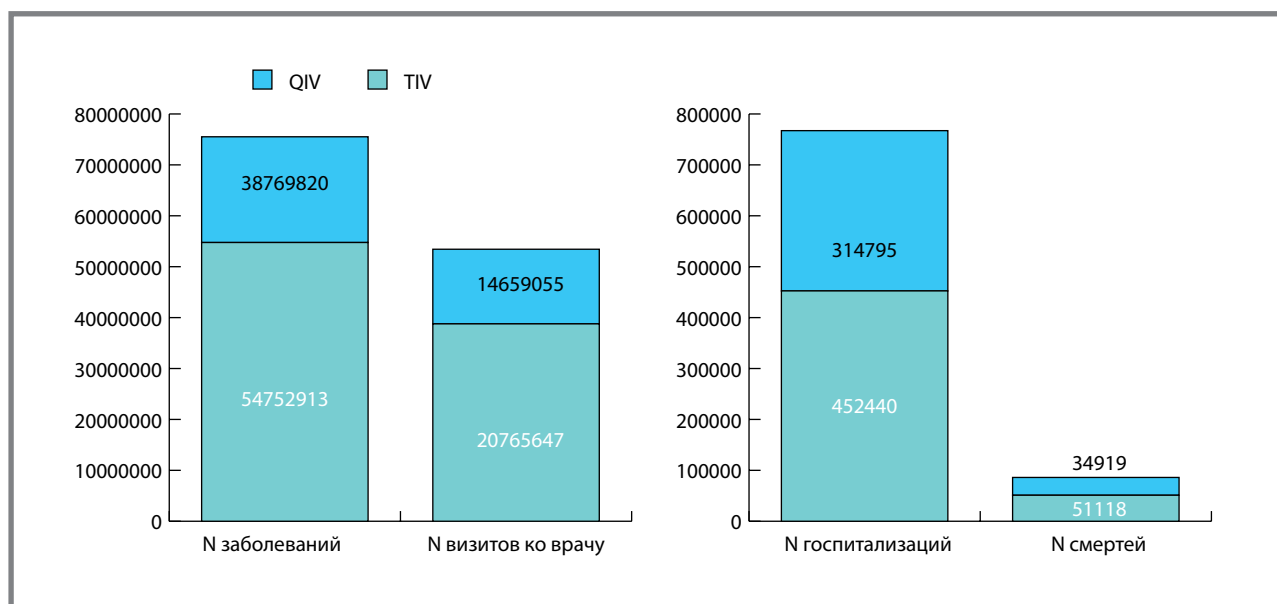


Таблица 2.

Страны, где рекомендованы четырехвалентные вакцины против гриппа
 Countries where quadrivalent influenza vaccines are recommended

Страна/ Регулятивный орган Country/Regulatory authority	Год, когда была дана рекомендация The year when the recommendation was made	Возраст/группа вакцинированных Age/group of vaccinated
ВОЗ WHO	2012	Беременные, дети до 5 лет, работники здравоохранения, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями Pregnant, children under 5 years old, health workers, elderly people, people with chronic diseases
Германия Germany	2013	Беременные, дети до 5 лет, работники здравоохранения, пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями, лица, планирующие длительные путешествия Pregnant, children under 5, health workers, elderly people, people with chronic illnesses, persons planning long trips
США USA	2013	Дети с 6 месяцев и взрослые Children from 6 months and adults
Гон-Конг Hong Kong	2013	Дети с 3 лет и взрослые Children from 3 years and adults
Канада Canada	2014	Дети с 6 месяцев Children from 6 months old
Италия Italy	2014	Дети с 3 лет и взрослые Children from 3 years and adults
Франция France	2014	Дети с 3 лет и взрослые Children from 3 years and adults
Бельгия Belgium	2015	С 2 лет From 2 years
Бразилия Brazil	2014	Пожилые от 60 лет Elderly from 60 years old
Австрия Austria	2015	С 6 месяцев From 6 months
Великобритания Great Britain	2013	Дети 2–7 лет и лица группы риска 2–18 лет Children 2–7 years and persons at risk 2–18 years old

Рисунок 6.

Влияние несоответствия вакцинного и дикого вируса гриппа В и специфического предсезонного иммунитета на эффективность 3- и 4-валентных гриппозных вакцин. Метарегрессионный анализ иммуногенности и контролируемых полевых испытаний

Influence of incompatibility between vaccine and wild influenza B virus and specific pre-season immunity on the efficacy of 3- and 4-valent flu vaccines. Meta-regression analysis of immunogenicity and controlled field trials

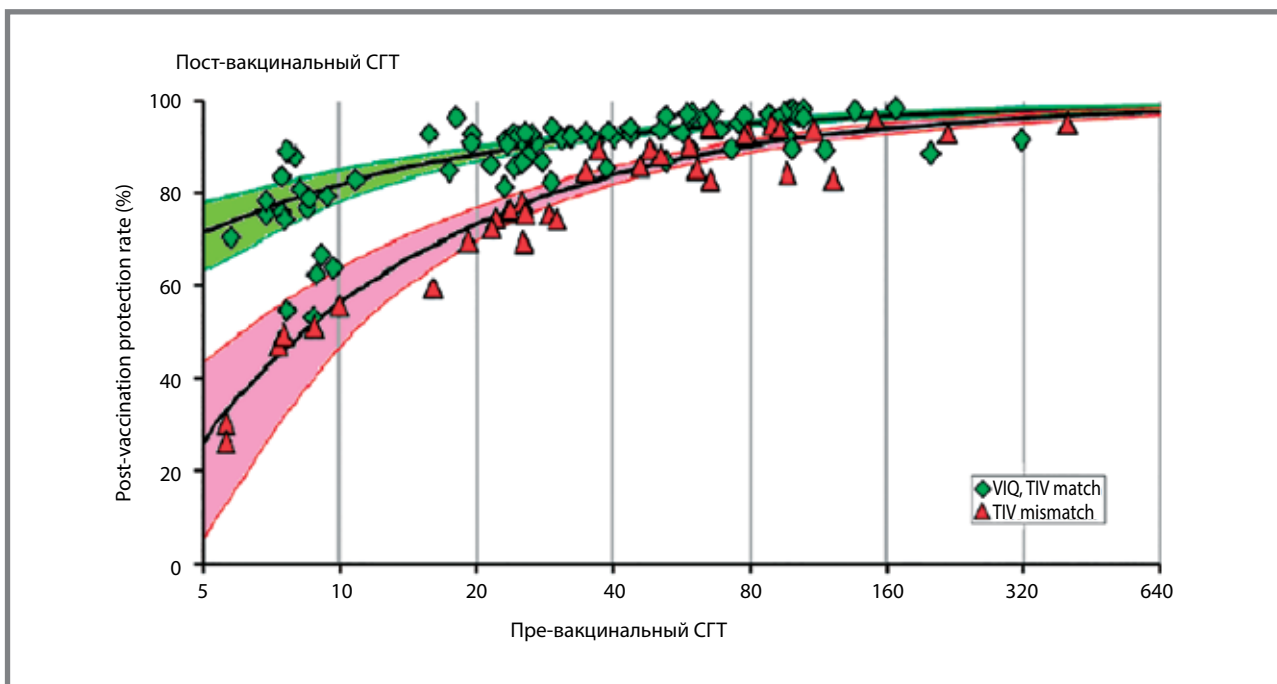
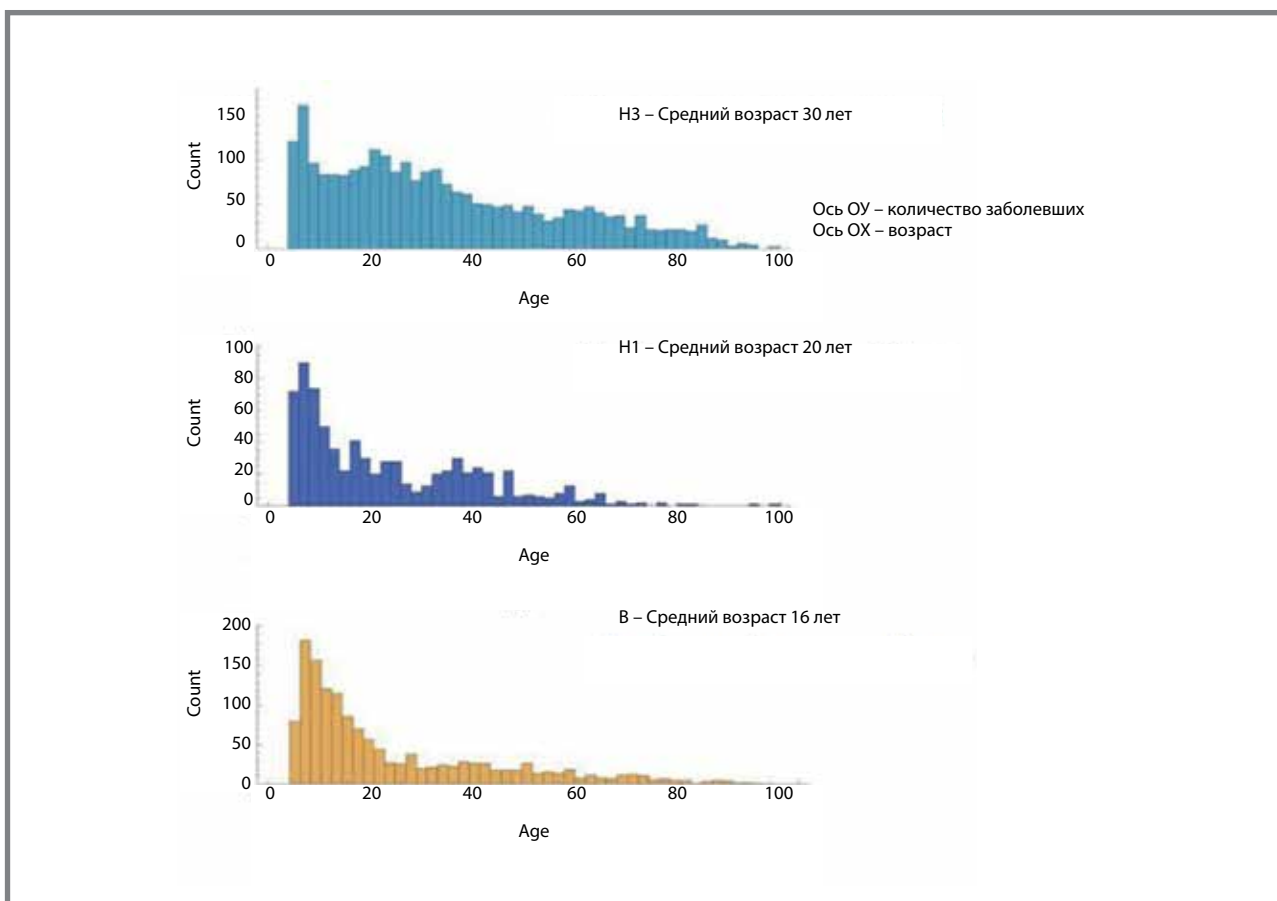


Рисунок 7.

Распределение по возрастам инфицированных гриппом А и В. Австралия, в 2000–2011 гг. (Адаптировано из T. Bedford, 2015)

Distribution by age of flu A and B infected. Australia, 2000–2011. (Adapted from T. Bedford, 2015)



иммунитет и ограничивая циркуляцию опасной инфекции. В США и в ряде стран Европейского Союза ежегодная вакцинация против гриппа показана всем без исключения, начиная с детей 6 месяцев

и старше. Существующий международный опыт показывает – ежегодная вакцинация от сезонного гриппа является ключевым фактором подготовки к пандемии.

Литература/References

1. Hui Li, Bin Cao. Pandemic and avian influenza A viruses in humans. *Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment strategy*. Clin. Chest. Med. 2017; 38: 59–70.
2. Songserm T, Amonsin A, Jam-on R, Sae-Heng N, Meemak N, Pariyothorn N, et al. Avian influenza H5N1 in naturally infected domestic cat. *Emerging Infectious Diseases*. 2006; 12 (4): 1744–1747.
3. http://www.who.int/csr/don/2006_02_28a/en/.
4. Palmer J.. Avian influenza in cats. *Australian Veterinary Journal*. 2004; 82 (10).
5. Thiry, E., Zicola, A., Addie, D., Egberink, H., Hartmann, K., Lutz, H., Poulet, H., Horzinek, M.C., Highly pathogenic avian influenza h5n1 virus in cats and other carnivores, *Veterinary Microbiology* (2006), doi:10.1016/j.vetmic.2006.12.021.
6. van Riel D., Leijten LME, van der Eerden M, Hoogsteden HC, Boven LA, Lambrecht BN et al. Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H5N1 infects Alveolar Macrophages without virus Production or Excessive TNF-Alpha induction. *PLOS.Pathogens* June 2011; 7 (6): e1002099.
7. Reperant L.A. Kuiken T.; Grenfell BT et al. The immune response and within-host emergence of pandemic influenza virus. *The Lancet* 2014; 384: 2077–2081.
8. Linster M, van Boheemen S, de Graaf M, Schrauwen EJA, Lexmond P, Mänz B et al. Identification, Characterization, and Natural Selection of Mutations Driving Airborne Transmission of A/H5N1 virus. *Cell* 2014; April 10: 157 (2): 329–339.
9. Eden J-S, Chisholm RH, Bull RA, White PA, Holmes EC, Tanaka MM. Persistent infections in immunocompromised hosts are rarely sources of new pathogen variants. *Virus Evolution*. 2017; 3 (2): vex018.
10. Bedford T., Riley S. Barr IG, Broor S, Chadha M, Cox NJ, Daniels RS et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015; 523 (7559): 217–220. doi:10.1038/nature14460.
11. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. *New Engl. Journal of Medicine* June 18, 2009; 360 (25): 2605–2615.
12. Pebody RG Warburton F, Ellis J, Andrews N, Thompson C, von Wissmann B, Green HK et al. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 mid-season results.
13. Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1416):1861–70.
14. Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. // *Human Vaccines and Immunotherapeutics* 2012;8:81–8.
15. Beyer WEP, Palache AM, Bouffich M, Osterhaus ADME. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine* 2017; 35: 4167–4176.
16. de Boer PT Crépey P, Pitman R, Postma MJ. Cost-Effectiveness of Quadrivalent versus Trivalent Influenza Vaccine in the United States. *Value in Health* 2016; 19: 964–975;
17. 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;28:2149–2156.
18. Tricco, AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH et al., Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 2013; 11: 153.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Всемирный день борьбы с гепатитом: Диагностировать и лечить гепатит

Вирусные гепатиты В и С представляют собой серьезную проблему для здравоохранения, затрагивающую 325 миллионов человек по всему миру. Они являются базовой причиной рака печени, от которого ежегодно умирает 1,34 млн человек.

Гепатиты В и С – хронические инфекции, которые могут протекать бессимптомно в течение долгого времени, иногда нескольких лет или даже десятилетий. Как минимум 60% случаев рака печени связаны с поздним диагностированием гепатитов В и С. Недостаточный охват тестированием и лечением – самый серьезный пробел, который необходимо ликвидировать для достижения к 2030 г. элиминации гепатита в глобальном масштабе.

Мероприятия, организуемые ВОЗ по случаю Всемирного дня борьбы с гепатитом 2018 г., проходят под лозунгом «Диагностировать и лечить гепатит». Акции и мероприятия ВОЗ на уровне

глобальном, региональном и стран направлены на достижение следующих целей:

- содействие более масштабному оказанию услуг по профилактике, диагностике и лечению гепатита, а также уходу за больными, при этом уделять особое внимание широкому распространению диагностических и лечебных рекомендаций ВОЗ;
- демонстрация передовых методов борьбы с гепатитом и содействие их внедрению в медицинскую практику;
- совершенствовать партнерские отношения и финансирование борьбы с вирусными гепатитами.

Своевременная диагностика и лечение гепатитов В и С могут спасти жизнь людей.

Источник: <http://www.who.int/who-campaigns/world-hepatitis-day/2018>

Результаты клинических исследований первой российской 4х-валентной вакцины против гриппа

Д. А. Лioзнов (dlioznov@yandex.ru)

НИИ гриппа, Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Описаны направления усовершенствования вакцин. Представлены критерии ВОЗ и отечественные требования к качеству гриппозных вакцин. Подробно описан ход многоцентрового двойного-слепого рандомизированного исследования в параллельных группах первой российской четырехвалентной вакцины. Оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцинации проводилась с участием у 612 добровольцев в возрасте 18–60 лет в эпидемический сезон гриппа 2016–2017 гг. на базе трех клинических центров. В исследовании установлено, что первая российская четырехвалентная вакцина против гриппа имеет высокий профиль переносимости и безопасности и соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин.

Ключевые слова: грипп, вакцина, четырехвалентная вакцина против гриппа

Results of Clinical Trials of the First Russian 4-valent Flu Vaccine

D. A. Lioznov (dlioznov@yandex.ru)

Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

Abstract

Ways for vaccines improvement are described. WHO criteria and domestic requirements for influenza vaccines quality are presented. The multicenter, double-blind, randomized trial in parallel groups of the first Russian quadrivalent vaccine is described in details. Multicenter study for assessment of vaccine safety, reactogenicity and immunogenicity was performed in 612 volunteers aged 18-60 years in the epidemic season 2016-2017. In the study conducted, it was demonstrated that the first Russian quadrivalent influenza vaccine has a high tolerability and safety profile and meets the criteria for the immunogenicity of inactivated influenza vaccines.

Key words: flu, vaccine, quadrivalent influenza vaccine

Широкая циркуляция вирусов гриппа обеспечивает устойчивые риски развития сезонных эпидемий и пандемий. Эпидемическое распространение гриппозной инфекции сопровождается ростом заболеваемости и смертности населения, в том числе от сопутствующей патологии, прежде всего легочных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Доказано, что вакцинопрофилактика гриппа безопасна, и клинически и экономически эффективна. Именно поэтому сегодня продолжается научный поиск для разработки новых, так называемых усовершенствованных вакцин [1].

Основными путями совершенствования вакцинных препаратов являются:

1. Включение в состав гриппозных вакцин новых адъювантов, что способствует:
 - повышению иммуногенности;
 - снижению антигенной нагрузки на организм;
 - реализации антиген-сберегающей стратегии. Разработка новых технологий получения антигенов. Прежде всего, переход от традиционной аллантоисной технологии к наработке вируса на клеточных линиях.
2. Разработка новых технологий производства вакцин:
 - без консервантов;
 - виросомальные вакцины;

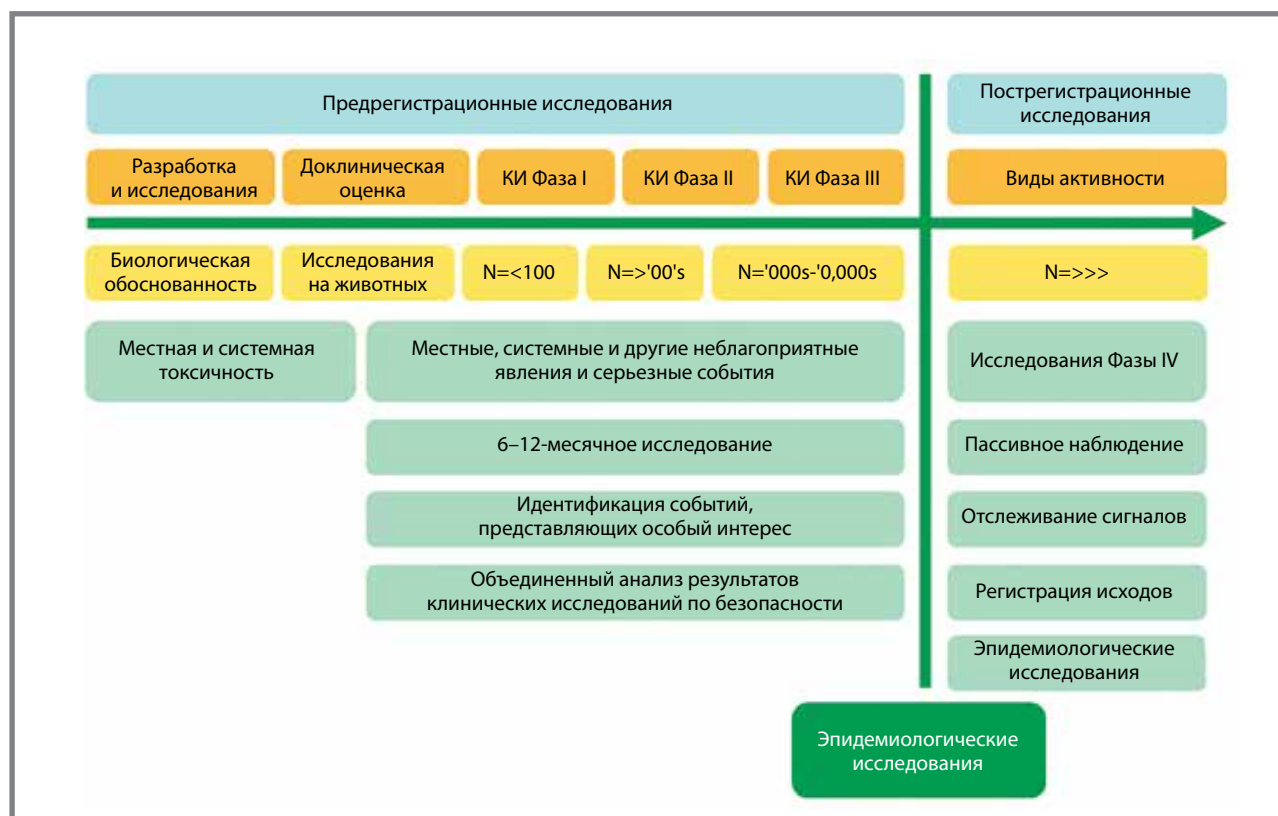
- векторные вакцины;
- ДНК-вакцины;
- 3. Новые пути введения (например, трансдермальные вакцины).

В 2017 г. эксперты ВОЗ сформировали концепцию создания новых улучшенных гриппозных вакцин и определили предпочтительные характеристики продукта [2]. Согласно этим рекомендациям вакцина будущего должна отвечать нескольким критериям, в том числе:

1. Быть безопасной и эффективной в отношении антигенно отклонившихся штаммов вируса гриппа в течение 3–5 лет [3].
2. Наиболее предпочтительным вариантом является создание универсальной гриппозной вакцины, защищающей как антигенного дрейфа, так и шифта вируса гриппа [4].
3. Новые гриппозные вакцины должны быть легко производимы в необходимых количествах и иметь приемлемую себестоимость.

ВОЗ разработаны нормы и стандарты к качеству и безопасности биологических лекарственных препаратов. Особые требования к безопасности вакцин определяются тем, что вакцины, в отличие от лекарственных препаратов,

Рисунок 1.
Контроль безопасности вакцин от лаборатории до регистрации
Control of vaccine safety from laboratory to registration



применяют у здоровых людей, в том числе детей раннего возраста [5]. Именно поэтому вакцинные препараты должны обеспечивать максимальную протективную защиту и при этом не ассоциироваться с риском какого-либо ущерба здоровью вакцинируемого.

Современное производство вакцин предусматривает применение и соблюдение ряда стандартов, в том числе ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» аналога стандарта «Надлежащая производственная практика» (Good Manufacturing Practice, (GMP)), принятого в странах Европейского союза. Кроме того, требования к качеству и контролю лекарственных препаратов, в частности гриппозных вакцин, изложены в Российской фармакопее, где перечислены все ключевые характеристики качества [6]. Как следствие соблюдения стандартов производства вакцинных препаратов государство и потребитель могут быть уверены, что:

1. Производство стабильно, качество продукции воспроизводимо от серии к серии и обеспечено нормативным документом и утвержденным технологическим регламентом на каждом из этапов производства;
2. Система документации позволяет контролировать все этапы производства и хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке.

В соответствии с требованиями контроль безопасности и эффективности вакцин, как и любого лекарственного препарата, осуществляется начиная с этапа разработки, когда проводятся оценка физико-химических параметров, специфической активности, всесторонние доклинические исследования безопасности и эффективности на животных. Только после доклинического подтверждения эффективности и безопасности препарата выдается разрешение на первую фазу клинических исследований на здоровых добровольцах (рис. 1). После регистрации и выхода на рынок вакцины продолжается мониторинг эффективности и безопасности препарата с целью накопления данных и регулярной оценки соотношения «риск/польза» [7].

Контроль качества вакцин проводится на каждом этапе производства, начиная от входного контроля исходных материалов и до доставки покупателю/дистрибьютору. В РФ система надзора за качеством вакцинных препаратов включает 5 уровней контроля:

1. Испытания новых вакцин разработчиком и национальным органом контроля.
2. Контроль вакцин на производстве.
3. Сертификация серий вакцин.
4. Инспектирование предприятий.
5. Госконтроль соответствия качества вакцин на местах их применения, включая соблюдение правил хранения, транспортировки и использования вакцин.

Следует отметить, что вакцины от гриппа являются самыми безопасными с учетом длительного и массового опыта их применения. Согласно данным ВОЗ, переносимость гриппозных вакцин в целом хорошая (табл. 1) [8]. В то же время ежегодное изменение состава антигенов гриппозной вакцины обуславливает риск возникновения непредвиденных неблагоприятных реакций.

Действительно, для гриппозных вакцин характерно ежегодное изменение штаммового состава, обусловленное сменой циркулирующих типов и подтипов вируса гриппа. Несмотря на достижения глобальной системы надзора за гриппом, не всегда удается точно прогнозировать циркуляцию доминантных возбудителей на отдельных территориях и включать их в рекомендованный штаммовый состав противогриппозных вакцин на грядущий эпидемический сезон. Кроме того, следует учитывать какие вакцины от гриппа применяются для вакцинации населения. Так, например, для Северного полушария на эпидемический сезон 2017–2018 гг. ВОЗ рекомендовала включить в состав трехвалентных вакцин следующие антигены: A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подобный, A/Hong Kong/4801/2014(H3N2)-подобный, B/Brisbane/60/2008-подобный (Викторианская линия). В свою очередь, для квадριвалентных вакцин дополнительно – B/Phuket/3073/2013-подобный (Ямагатская линия) [9]. Однако в Российской Федерации не зарегистрированы квадριвалентные вакцины, что не позволило создать вакцинальный иммунитет к вирусу гриппа типа В Ямагатской линии. В тоже время, среди антигенно охарактеризованных вирусов гриппа типа В, выделенных от больных, более чем 95% относились к линии Ямагата [10].

Прошедший эпидемический сезон 2017–2018 гг. подтвердил актуальность применения четырехвалентных вакцин в профилактике гриппа. В России до настоящего времени четырехвалентные вакцины от гриппа не зарегистрированы и не производились [11]. Создание отечественного четырехвалентного вакцинного препарата позволит

повысить эффективность вакцинации и существенно увеличить экономический эффект профилактики гриппа.

Первая российская четырехвалентная вакцина прошла клинические испытания в многоцентровом двойном-слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах. Оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцинации проводилась с участием у 612 добровольцев в возрасте 18–60 лет в эпидемический сезон гриппа 2016–2017 гг. на базе трех клинических центров:

- ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России;
- ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России;
- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России.

Протокол клинического исследования был одобрен Этическим комитетом Минздрава России и локальными этическими комитетами клинических центров.

Исследуемая вакцина и вакцины сравнения включали очищенные антигены (гемагглютинин и нейраминидазу) вирусов гриппа подтипов А и типов В, выращенных в куриных эмбрионах, и рекомендованные ВОЗ для эпидемического сезона 2016–2017 гг. Исследуемая российская гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная адъювантная вакцина содержала: антиген вируса гриппа типа А (H1N1) 5 мкг, антиген вируса гриппа типа А (H3N2) 5 мкг, антиген вируса гриппа типа В (Ямагатская линия) 5 мкг, антиген вируса гриппа типа В (Викторианская линия) 5 мкг и 500 мкг Полиоксидония® (QIV PO). Для вакцин сравнения выбрали препараты идентичные по антигенам вируса гриппа типа А и различающиеся по штаммам вируса типа В:

- 1) Гриппол® плюс (TIV Ya), содержащий штамм В (Ямагатская линия); и
- 2) Гриппол® плюс (TIV Vic), содержащий штамм В (Викторианская линия).

Таблица 1.

Частота развития легких и тяжелых реакций на вакцинацию против гриппа

The incidence of light and severe reactions to influenza vaccination

Выраженность побочных эффектов Severity of side effects	Описание Description	Частота Frequency
Легкие Light	Реакции в месте инъекции Reactions at the injection site Лихорадка у детей в возрасте 1–5 лет Fever in children aged 1–5 years Лихорадка у детей в возрасте 6–15 лет Fever in children aged 6–15 years	10–64 out of 100 12 out of 100 5 out of 100
Тяжелые Serious	Анафилаксия Синдром Гийена–Барре Anaphylaxis Guillain–Barre Syndrome	0,7 на миллион per million 1–2 на миллион per million

Методом блочной рандомизации добровольцев рандомизировали в 3 группы (в соотношении 1:1:1):

1. Группа А – 205 человека: вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная субъединичная Гриппол® Квадривалент, суспензия для внутримышечного и подкожного введения.
2. Группа Б – 205 человека: Гриппол® плюс, вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В (линия Ямагата), суспензия для внутримышечного и подкожного введения.
3. Группа В – 202 человека: Гриппол® плюс, вакцина гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная, содержащая антигены вируса гриппа типа В (линия Виктория), суспензия для внутримышечного и подкожного введения.

Всем добровольцам вводили одну дозу вакцины однократно внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу) в объеме 0,5 мл.

Безопасность вакцинации оценивали на основании клинико-лабораторного наблюдения, выраженности и продолжительности местных и общих реакций на введение вакцин, наличия нежелательных явлений, связанных с применением исследуемых препаратов. Оценку местных и общих реакций, а также нежелательных явлений проводили в течение 6 месяцев с момента вакцинации.

Для оценки иммунологической эффективности вакцинации учитывали следующие параметры (табл. 2):

- титр сывороточных антител к антигенам: вируса гриппа типа А(H1N1), вируса гриппа типа А(H3N2), вируса гриппа типа В (Ямагатская и Викторианская линии) до вакцинации и через 21 день после вакцинации;
- уровень сероконверсии (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).

Из 612 вакцинированных 609 (99,5%) человек завершили исследование в соответствии с протоколом (204 (99,5%) в группе А, 204 (99,5%) в группе Б и 201 (99,5%) в группе В). Ни один из испытуемых не выбыл из исследования вследствие нарушения протокола или развития нежелательного явления.

Значимые демографические и антропометрические различия у участников исследования отсутствовали.

Как видно на рисунке 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% – H1N1, 69,3% – H3N2, вирус гриппа В: Викторианская линия – 67,8%, Ямагатская – 65,3%) по сравнению с группой Б (62,6% – H1N1, 60,6% – H3N2, Викторианская линия – 18,7%, Ямагатская линия – 59,6% для) и группой В (62,4% – H1N1, 62,9% – H3N2, Викторианская линия – 62,9% Ямагатская линия – 29,2%).

Для проверки гипотезы о том, что четырехвалентная вакцина не уступает по иммуногенности трехвалентным компараторам, использовали ковариационный анализ ANCOVA. Установлено, что иммуногенность тестируемой вакцины не уступает вакцинам сравнения в отношении значений среднего геометрического титров антител (СГТА) к трем совпадающим антигенам и превышает трехвалентные вакцины в отношении не включенного в них второго штамма гриппа В.

Кратность увеличения СГТА по антигенам варьировала в группе А от 4,77 до 5,47, в группе Б – от 4,04 до 5,22 и в группе В – от 4,60 до 5,17 (рис. 3). Таким образом, как исследуемая вакцина,

Таблица 2.

Критерии иммуногенности вакцин

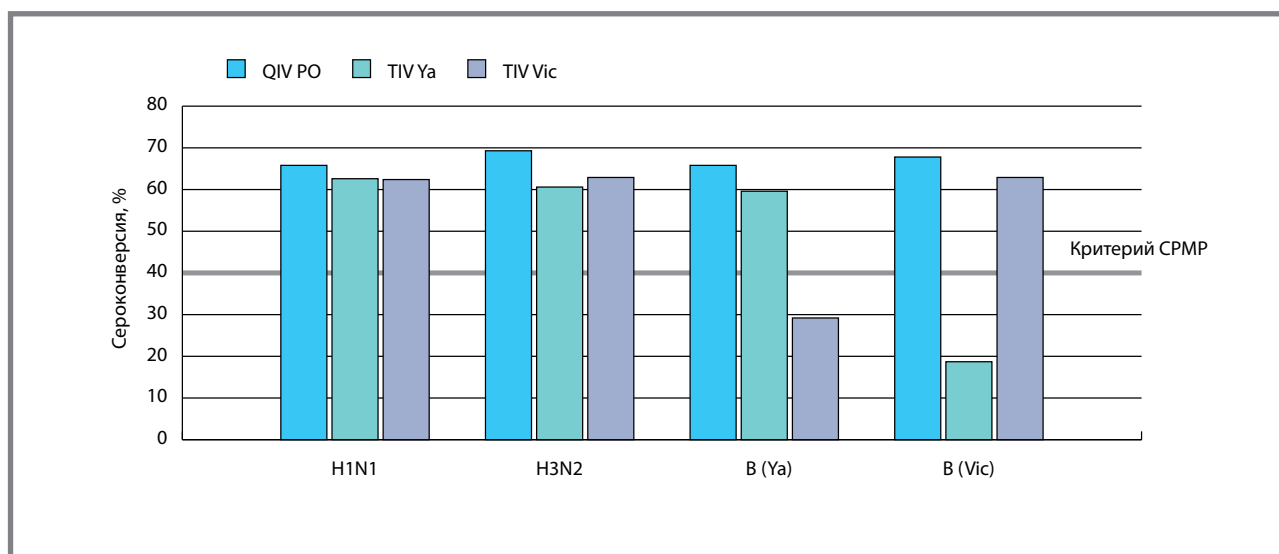
Immunogenicity criteria for vaccines

(Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines CPMP/BWP/214/96)

Критерии иммуногенности Immunogenicity criteria	Возрастная группа 18–60 лет Age group 18–60 years old
Уровень сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным) Level of seroconversion (the proportion of individuals whose antibody titer increased 4-fold in comparison with the original)	$\geq 40\%$
Уровень серопротекции (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше) Seroprotection level (the proportion of individuals responding with antibody production in the titer of 1/40 and above)	$\geq 70\%$
Фактор сероконверсии (кратность нарастания СГТ антител в сравнении с исходным) The factor of seroconversion (the multiplicity of the increase in the mean geometric antibody in comparison with the original one)	$\geq 2,5$

Рисунок 2.

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



так и вакцины сравнения соответствовали критерию СРМР по кратности прироста антител.

Не установлено значимых различий в частоте развития у привитых реакций на введение вакцины между основной группой и группами сравнения. Местные и общие реакции возникали в основном в течение первых 3 дней после вакцинации и были, как привило, слабо выраженными и не требовали медицинских вмешательств.

За весь период наблюдения минимум одна местная реакция возникала 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 данных таблицы 3, во всех группах наиболее частыми местными реакциями, зарегистрированными в первые

пять дней после вакцинации, были покраснение, болезненность и припухлость в месте инъекции. Практически во всех случаях местные реакции были слабо выраженными и не требовали медицинских вмешательств.

Анализируя частоту и характер системных реакций, из рассмотрения исключили добровольцев, у которых в течение 5 дней после иммунизации развились интеркуррентные заболевания. За период наблюдения минимум одна системная реакция наблюдалась у 19 (10,3%) человек в группе А, у 41 (21,9%) – в группе Б и у 32 (17,1%) – в группе В. Данные таблицы 3 показывают, что наиболее частыми системными реакциями в первые 5 дней после вакцинации

Рисунок 3.

Кратность нарастания титров антител у вакцинированных
The multiplicity of antibody titers in vaccinated

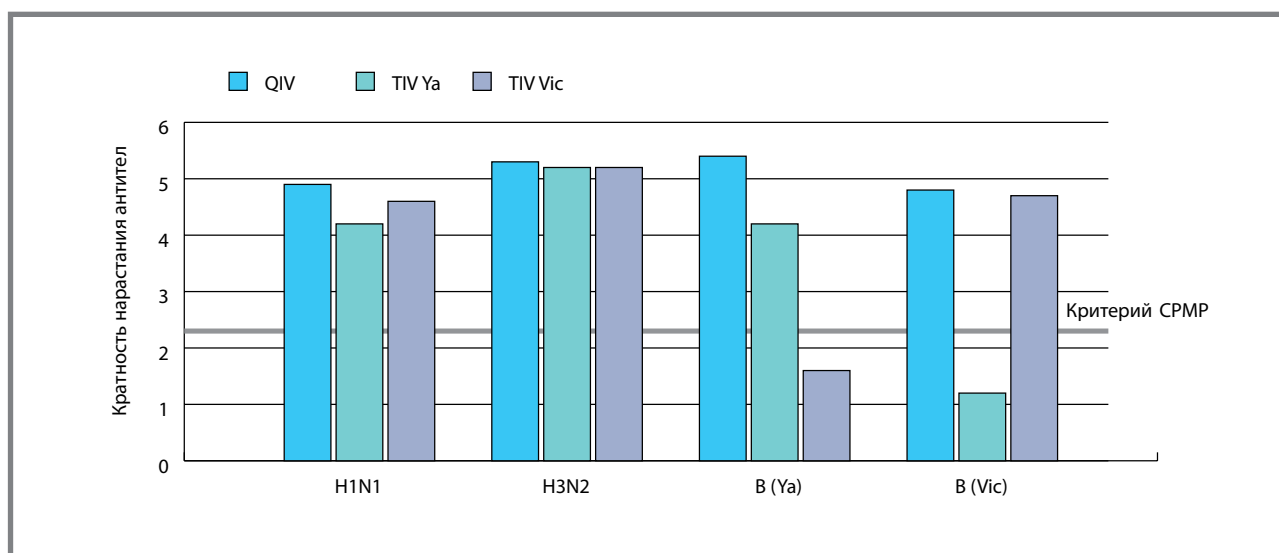


Таблица 3.

Результаты оценки реактогенности и безопасности по группам вакцинации
Results of reactogenicity and safety assessment by vaccination groups

Местные реакции Local reactions			
	Гриппол Квадριвалент (А) Grippol Quadrivalent (A) n = 205 (%)	Гриппол плюс (Ямагата) (Б) Grippol plus (Yamagata) (B) n = 205 (%)	Гриппол плюс (Виктория) (В) Grippol plus (Victoria) (B) n = 202 (%)
Болезненность Painfulness	18.5	11.2	14.4
Покраснение (< 30 mm) Redness	20.0	14.6	18.8
Припухлость Intumescence	13.2	6.8	9.4
Зуд Pruritus	6.8	4.9	4.5
Системные реакции			
	Гриппол Квадριвалент (А) Grippol Quadrivalent (A) n = 185 (%)	Гриппол плюс (Ямагата) (Б) Grippol plus (Yamagata) (B) n = 187 (%)	Гриппол плюс (Виктория) (В) Grippol Plus (Victoria) (B) n = 187 (%)
Температура Temperature > 37 °C	0	1.6	1,6
Недомогание Malaise	3.8	17.5%	5.3
Головная боль Headache	4.9	10.2	6.4
Миалгия Myalgia	0.5	2.7	3.7

во всех группах привитых были головная боль, недомогание, миалгии. Повышение температуры тела выше 37 °C в группе А не зарегистрировано, в группах Б и В температура тела не превышала 37,5 °C. Следует отметить, что практически во всех случаях системные реакции были слабой или средней степени тяжести, проходили самостоятельно и в подавляющем большинстве не превышали 2 дней.

В динамике наблюдения за привитыми добровольцами результаты физикального осмотра и лабораторные показатели оставались в пределах нормы. Серьезных нежелательных явлений, случаев смерти или прекращения участия в исследовании по причине развития нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, исследуемая вакцина имеет высокий профиль переносимости и безопасности. Она полностью соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин. Следует подчеркнуть, что включение второго штамма вируса гриппа В не снижает выработку иммунного ответа на другие штаммы вакцины и обеспечивает более широкую защиту

от вирусов гриппа В, не влияет на безопасность вакцины.

Проведенное исследование включало взрослых больных от 18 до 60 лет. В настоящее время проходят клинические испытания российской гриппозной четырехвалентной вакцины с участием детей 6–17 лет. Ожидается, что она будет доступна для вакцинации детей и подростков в сезон гриппа 2019–2020 гг.

Заключение

- Россия обладает собственными ресурсами для производства высококачественных отечественных четырехвалентных вакцин против гриппа.
- Первая российская четырехвалентная вакцина против гриппа прошла доклинические и клинические исследования и имеет высокий профиль переносимости и безопасности.
- Четырехвалентная гриппозная вакцина соответствует критериям иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин.
- Четырехвалентная гриппозная вакцина на финальном этапе регистрации в РФ и будет доступна для населения в предстоящем сезоне.

Литература

1. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine* 2016; 34: 6655–6664
2. World Health Organization. WHO Preferred Product Characteristics (PPCs). World Health Organization (2017). Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258767/9789241512466-eng.pdf;jsessionid=8F408EA0666E497D66B6CE7C1D06FE49?sequence=1>
3. WHO, 2017. Immunization, Vaccines and Biologicals. Доступно на: http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/webinar_ppc_next_gen_influenza_vaccines/
4. Ortiz JR. WHO Initiative for Vaccine Research WHO efforts to promote next-generation influenza vaccines, with particular focus on low- and middle-income countries. 2016. Доступно на: http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/Justin_Ortiz_Chicago_August_2016.pdf?ua=1
5. http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/ru/
6. ФС.3.3.1.0028.15 Вакцина гриппозная инактивированная, Российская Фармакопея XIII: Доступно на: <http://pharmacopoeia.ru/fs-3-3-1-0028-15-vaksina-gripp-poznaya-inaktivirovannaya/>
7. Pasquale ADi, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines* 2015; 3: 320–343; doi:10.3390/vaccines3020320.
8. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/236755/Influenza-Vaccine-rates-information-sheet-Rus.pdf?ua=1
9. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/
10. http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2018&week=25
11. Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccin Immunother*.2017; 13 (7): 1640–1652. doi: 10.1080/21645515.2017.1313375.

References

1. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine* 2016; 34: 6655–6664
2. World Health Organization. WHO Preferred Product Characteristics (PPCs). World Health Organization (2017). Доступно на: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258767/9789241512466-eng.pdf;jsessionid=8F408EA0666E497D66B6CE7C1D06FE49?sequence=1>
3. WHO, 2017. Immunization, Vaccines and Biologicals. Available at: http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/webinar_ppc_next_gen_influenza_vaccines/
4. Ortiz JR. WHO Initiative for Vaccine Research WHO efforts to promote next-generation influenza vaccines, with particular focus on low- and middle-income countries. 2016. Available at: http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/Justin_Ortiz_Chicago_August_2016.pdf?ua=1
5. http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/ru/
6. Pharmacopoeial article 3.3.1.0028.15 Vaccine influenza inactivated, Russian Pharmacopoeia XIII: Available at: <http://pharmacopoeia.ru/fs-3-3-1-0028-15-vaksina-gripp-poznaya-inaktivirovannaya/> (in Russian).
7. Pasquale ADi, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines* 2015; 3: 320–343; doi:10.3390/vaccines3020320.
8. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/236755/Influenza-Vaccine-rates-information-sheet-Rus.pdf?ua=1
9. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/
10. http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2018&week=25
11. Ray R, Dos Santos G, Buck PO, Claeys C, Matias G, Innis BL et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccin Immunother*.2017; 13 (7): 1640–1652. doi: 10.1080/21645515.2017.1313375.

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Живая аттенуированная и инактивированная гриппозные вакцины имеют сходную эффективность у детей

В сезоны гриппа 2016–2017 и 2017–2018 гг. Консультативный комитет США по иммунизации (ACIP) рекомендовал не использовать живые вакцины против гриппа из-за относительно низкой их эффективности против A(H1N1) pdm09.

В Канаде в течение 4 сезонов проводилось исследование с участием 10 169 детей (53,4% мужского пола, средний возраст 7 лет) для определения эффективности живой и инактивированной вакцин против гриппа. Эффективность живой вакцины против гриппа A(H1N1) pdm09 составила 69% (95% ДИ, 56–78%), инактивированной – 79% (95% ДИ, 70–86%). Против гриппа A(H3N2) эффективность живой вакцины была 36% (95% ДИ, 14–53%), инактивированной – 43% (95% ДИ, 22–59%), против гриппа В – 74% (95% ДИ, 62–82%) и 56% (95% ДИ, 41–66%)

соответственно. Эффективность вакцин сопоставима, за исключением сезона 2015–2016 гг., когда защита от гриппа В живой вакциной была ниже.

Таким образом, не было получено доказательств, подтверждающих отсутствие эффективности живых вакцин против гриппа A (H1N1) pdm09. Результаты Канадского исследования показали, что допустимо использование любого типа вакцин против гриппа у детей.

В феврале 2018 г. ACIP решила, что живая про-тивогриппозная вакцина может использоваться в эпидсезон 2018–2019 гг.

Подготовил Н. И. Брико.

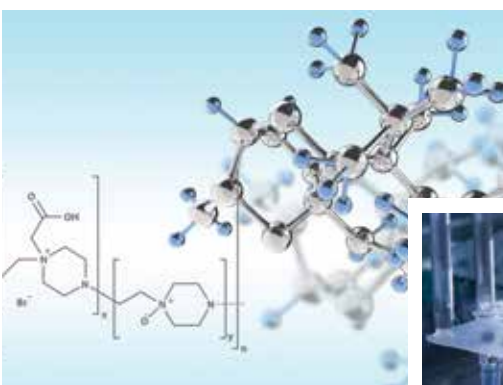
Источник: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2685843>



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



Безопасность и эффективность субъединичной вакцины против гриппа, содержащей Полиоксидоний®. Систематический обзор и метаанализ клинических исследований

Р. Компьер (info@fluconsult.com)

Европейская консалтинговая биотехнологическая компания «Fluconsult»,
Нордвейк, Нидерланды

Резюме

В обзоре представлен клинический экспертный метаанализ соответствия основным требованиям к безопасности и эффективности. субъективной вакцины против гриппа, содержащей полимер Полиоксидоний в качестве адъюванта (ПО-АГ). Результаты метаанализа убедительно демонстрируют, что вакцины, содержащие сниженное количество ГА в сочетании с адъювантом ПО низкореактогенны, безопасны и индуцируют гуморальный иммунный ответ, сопоставимый с таковым для других инактивированных вакцин без адъюванта. ПО-АГ является безопасной и эффективной вакциной против гриппа.

Ключевые слова: грипп, вакцина, Гриппол, Полиоксидоний

Safety and Efficacy of a Subunit Vaccine against Flu Containing Polyoxidonium Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials

R. Kompier (info@fluconsult.com)

Noordwijk, Netherlands

European consulting biotechnology company Fluconsult, Noordwijk Netherlands

Abstract

The review presents a clinical expert meta-analysis of compliance with the basic requirements for safety and efficacy Of subunit influenza vaccine containing polymer Polyoxidonium (PO) as an adjuvant (PO-AG). The results of the meta-analysis convincingly demonstrate that a reduced HA dose in combination with the adjuvant PO is safe and low reactogenic and induces a humoral immune response comparable to that of other inactivated vaccines without adjuvant. PO-AG is safe and effective vaccine against influenza.

Key words: influenza, vaccine, Grippol, Polyoxidonium

Вакцины против гриппа группы Гриппол® (в разных формах) уже более двух десятилетий используется в Российской Федерации и других странах. Вакцина содержит гемагглютинин вируса гриппа (ГА) и субъединицы нейраминидазы (НА) [1] и 500 мкг адъюванта Полиоксидоний® (Международное непатентованное наименование – азоксимера бромид), иммунологически активного полимера [2]. Далее вакцины будут упоминаться как «субъединичная вакцина против гриппа, содержащая полимер в качестве адъюванта» (ПО-АГ).

Существует несколько форм ПО-АГ (табл. 1). Первая трехвалентная ПО-АГ Гриппол®, вышедшая на российский рынок в 1996 г., содержала 50 мкг антибактериального консерванта тиомерсал на одну вакцинирующую дозу. В 2009 г. была зарегистрирована трехвалентная вакцина Гриппол® плюс, являющаяся идентичной формой без тиомерсала. Трехвалентные вакцины содержат, помимо штаммов вируса гриппа А (представляющих подтипы А(Н3N2) и А(Н1N1) один штамм вируса гриппа В,

линии В/Victoria или В/Yamagata. В ближайшее время на российский рынок выходит четырехвалентная ПО-АГ, которая, помимо ГА двух вирусов гриппа А содержит два штамма вируса гриппа В – Ямагатской и Викторианской линий. Антигены для этих трех форм, были выделены из вирусных частиц, выращенных в куриных эмбрионах. При получении антигенов для вакцины Гриппол® Нео для выращивания вируса использовали альтернативную культуру – клетки почек собаки Madin-Darby (MDCK) [3].

В то время как в используемых в настоящее время субъективных (АГ) и расщепленных (СПЛ) вакцинах против гриппа стандартная доза ГА составляет 15 мкг на каждый штамм, ПО-АГ содержит только 5 мкг. Таким образом, адъювант ПО предназначен не для повышения иммунного ответа на ГА, а для снижения количества ГА на дозу вакцины (стратегия снижения дозы антигена).

Цель настоящего клинического экспертного метаанализа заключается в определении того, соответствует ли ПО-АГ основным требованиям

Таблица 1.

Формы субъединичной вакцины против гриппа, содержащей полимер в качестве адъюванта (ПО-АГ)
Forms of a subunit vaccine against influenza containing the polymer as an adjuvant (PO-AG)

	Торговое наименование форм вакцины Trade name of vaccine forms			
	Гриппол® Grippol®	Гриппол® плюс Grippol® plus	Гриппол® Нео Grippol® Neo	Четырехвалентная вакцина группы Гриппол® Quadrivalent vaccine of Grippol® group
Год введения Year of introduction	1996	2009	2009	2018
Тип вакцины Type of vaccine	субъединичная			
Количество НА на штамм вируса Quantity of HA per strain of virus	5 мкг			
Число штаммов вируса Number of strains of the virus	3			4
Общее количество НА в дозе The total amount of HA in a dose	15 мкг			20 мкг
Адъювант Adjuvant	500 мкг Полиоксидоний® Polyoxidonium®			
Консервант тиомерсал Preservative thiomersal	+ (50 мкг)	–		
Субстрат для выращи- вания вируса Substrate for growing virus	куриные яйца chicken eggs		культура клеток MDCK MDCK cell culture	куриные яйца chicken eggs

к безопасности и эффективности. Заявления для ПО-АГ заключаются в следующем:

адъювант ПО не повышает реактогенность вакцины, сниженное содержание ГА (5 мкг) на каждый штамм вакцины, содержащей ПО в качестве адъюванта, будет индуцировать гуморальный иммунный ответ, сопоставимым с таковым у вакцин со стандартной дозой (15 мкг на каждый штамм вакцины).

Настоящий метаанализ направлен на оценку доказательной базы данных заявлений путем:

- анализа всех доступных данных клинических исследований, выполненных с использованием форм ПО-АГ (в том числе плацебо-контролируемых исследований или сравнительных исследований с препаратом сравнения, «независимых» исследований, а также исследований с альтернативными дозами или схемами),
- извлечения соответствующих данных по безопасности (с учетом серьезных нежелательных явлений – СНЯ) и эффективности,
- использования методов метаанализа и метарегрессии для обобщения и интерпретации этих данных.

На рисунке 1 представлен поток операций при сборе и анализе данных клинических исследований для вакцин ПО-АГ.

Определение, идентификация и поиск клинических исследований с применением ПО-АГ

Первым этапом было выявление всех клинических исследований с применением ПО-АГ, проведенных за последние два десятилетия. Поиск литературы проводили в электронных базах данных Национальной библиотеки по медицине США (US National Library of Medicine) [4] и Cochrane Database of Systematic Reviews [5] с использованием запросов «грипп» и «вакцина», а также «Полиоксидоний» или «Гриппол», что дало 16 ссылок. Производителем [6] представлен список, полученный в результате поиска литературных источников в электронных библиотеках на русском языке. Перекрестные ссылки с уже выявленными документами проверяли на наличие новых ссылок. Таким образом собрали исходный список, содержащий 130 публикаций, из которых 111 исключили по причинам, указанным на рисунке 2. В остальных 19 публикациях описано 18 независимых клинических исследований (результаты по безопасности и эффективности для одного из исследований представлены в двух отдельных статьях).

Кроме того, компания производитель предоставила оригиналы отчетов о 13 клинических исследованиях и документацию по пяти клиническим исследованиям, для которых не были доступны

Рисунок 1.
План сбора и анализа клинических данных на ПО-АГ
The plan for the collection and analysis of clinical data on PO-AG

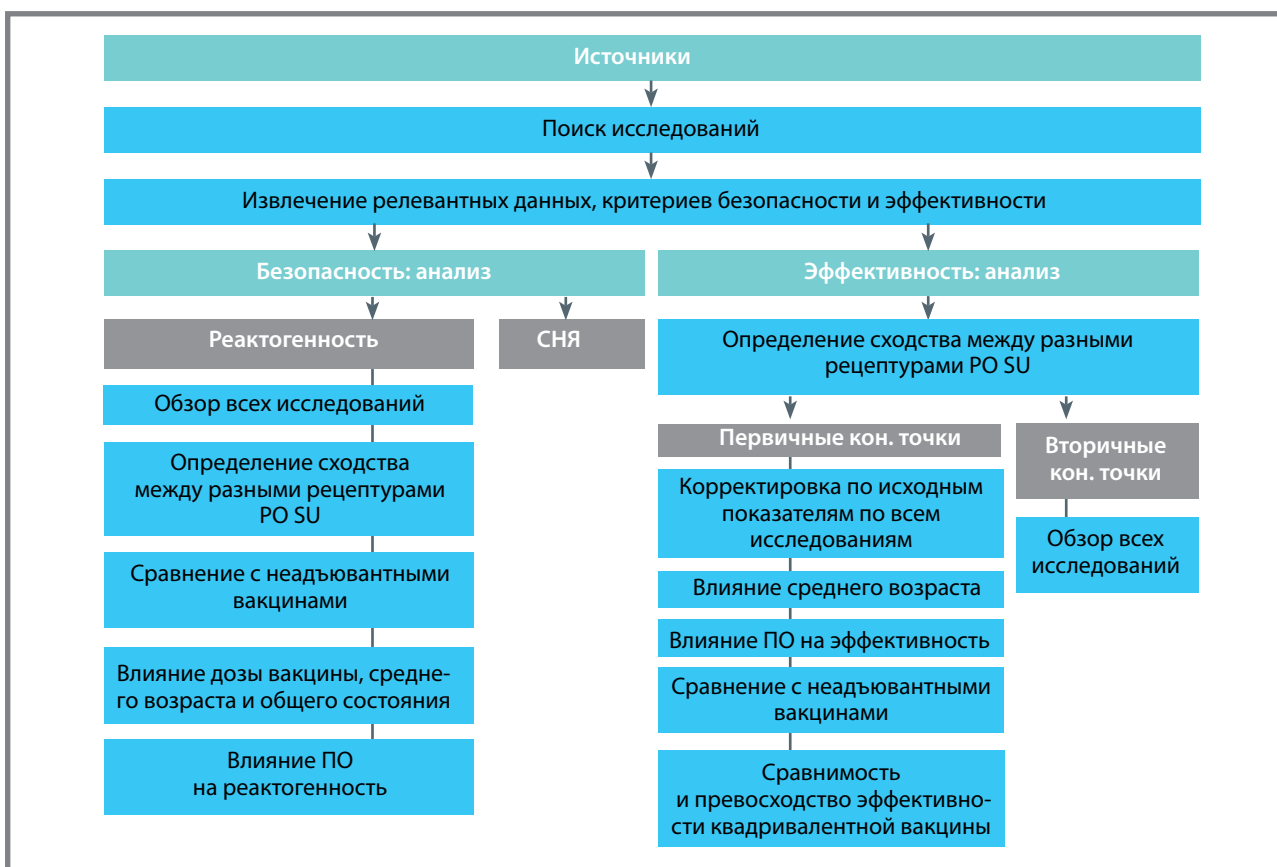


Рисунок 2.
Сбор публикаций и других источников для экстракции данных клинических исследований
Collection of publications and other sources for extraction of clinical research data



Таблица 2.

Сведения о 30 клинических исследованиях, вошедших в анализируемую базу данных (84 исследуемые группы)
 Information on 30 clinical trials included in the analyzed database (84 study groups)

	Число исследований Number of studies	Число участников/% Number of participants /%	
	30	11459	100,0
Контингенты и возраст Contingents and age			
Дети раннего возраста (от 0,5 до 3 лет) Children of early age (from 0.5 to 3 years)	3	441	3,8
Дети/подростки (от 3 до 17) Children/teens (3 to 17)	12	4863	42,4
Взрослые 18–60 Adults 18–60	10	3369	29,4
Преимущественно пожилые (> 60) Mostly elderly (> 60)	5	2786	24,3
Состояние здоровья Health status			
Преимущественно здоровые Mostly healthy	18	7115	62,1 %
Преимущественно с хроническим заболеванием Mostly with chronic disease	12	4344	37,9 %
Дизайн исследования Study design			
Рандомизированное и плацебоконтролируемое Randomized and placebocontrolled	7	5130	44,8
Рандомизированное, не плацебоконтролируемое Randomized and nonplacebocontrolled	15	4312	37,6
Неконтролируемое независимое Uncontrolled independent	8	2017	17,6
Оцениваемый параметр Estimated parameter			
Только безопасность Safety only	15	7469	65,2
Только эффективность Efficiency only	1	40	0,3
Безопасность и эффективность Safety and efficiency	14	3950	34,5
	Число исследуемых групп Number of subjects groups	Число участников/(%) Number of participants /%	
	84	11459	100,0
Препараты			
Гриппол® Grippol®	21	3051	26,6
Гриппол® Плюс Grippol® plus	28	3183	27,8
Гриппол® Нео Grippol® Neo	3	290	2,5
Гриппол® Квадривалент Grippol® Quadrivalent	2	236	2,1
Вакцины сравнения Vaccines for comparison			
Цельновирусная вакцина (Ufa), расщепленные вакцины (Ваксигрип®, Флюарикс®), субъединичные вакцины (Бегривак®, Инфлювак®, Агриппал®) The whole-virus vaccine (Ufa), split vaccines (Vaxigrip®, Fluarix®), subunit vaccines (Influvac®, Begrivac®, Agrippal®).	14	1391	12,1
Плацебо (раствор натрия хлорида) Placebo (sodium chloride solution)	10	2200	19,2
Невакцинированные из группы контроля Unvaccinated from control group	6	1108	9,7

отчеты или публикации. Таким образом, из трех источников идентифицировали 30 клинических исследований ПО-АГ, соответствующих критериям включения для дальнейшей обработки данных. Собранная база данных клинических исследований ПО-АГ является наиболее полной на данный момент.

4.2. Извлечение соответствующих данных исследований

На следующем этапе вся релевантная информация об изучаемых популяциях и дизайне исследований была сведена в общую таблицу (табл. 2).

Исследования, проведенные с 1993 по 2016 г., включают в общей сложности 11 459 вакцинированных всех возрастов, от детей (с возраста 6 месяцев) до пожилых (99 лет), здоровых или с хроническими заболеваниями. Наименьшее число участников исследования – 40 человек, наибольшее – 3500 (медианное значение: 160). Распределение участников по возрастным группам, состоянию здоровья и исследуемым группам приведено в таблице 3. Большинство исследований были рандомизированными. Часть из них были плацебо-контролируемыми. Во всех, за исключением одного, проведена оценка безопасности. В одной трети исследований оценивали эффективность. 30 клинических исследований включали 84 исследуемые группы, в большей части которых участники были вакцинированы ПО-АГ, преимущественно Гриппол® (1993–2008 гг.) и Гриппол® Плюс (2008–2016 гг.). Рандомизированные исследования также включали группы вакцинированных вакцинами сравнения (без адъюванта, содержащие 15 мкг НА на каждый штамм вакцины) или плацебо.

4.3 Конечные точки, используемые для извлечения соответствующих данных исследований

4.3.1 Конечные точки для оценки безопасности

Для оценки безопасности собирали данные по трем конечным точкам:

- В течение пяти дней после введения:
- Частота возникновения местных реакций (R_{lr})
- Частота системных реакций (R_{sr})

В течение четырех недель после введения:

Число серьезных нежелательных явлений (СНЯ)

Особое внимание уделяли оценке частоты серьезных аллергических реакций и событиям со стороны нервной системы (таким как синдром Гийена-Барре, нарколепсия).

4.3.2 Конечные точки для оценки эффективности

Для оценки эффективности собирали данные по двум первичным и трем вторичным конечным точкам:

Первичные конечные точки

Уровень антител до вакцинации: натуральный логарифм среднего геометрического значения титра HI до вакцинации [$\ln(\text{pre-GMT})$] $\pm$ SD

Уровень антител после вакцинации: натуральный логарифм среднего геометрического значения титра HI после вакцинации [$\ln(\text{post-GMT})$] $\pm$ SD

Вторичные конечные точки

Частота серопротекции (SPR): доля лиц с титром после вакцинации не менее 40

Частота сероконверсии (SCR): доля лиц с не менее чем четырехкратным повышением титра между точками «до вакцинации» и «после вакцинации»

Среднекратный прирост (MFI): отношение GMT после вакцинации/GMT до вакцинации

Значения для стандартного отклонения (SD) рассчитывали при помощи 95% доверительных интервалов для значений GMT или других показателей вариации в соответствии с указанным в исходных документах. Поскольку оценку эффективности для каждого участника проводили с получением нескольких пар титров (по одной паре для компонентов вакцины A(H3N2) и A(H1N1) и одного или двух штаммов B), группы делили на подгруппы по компонентам вакцин [7, 8].

5 Результаты

В данном обзоре анализировали имеющиеся данные клинических исследований, подтверждающие два основные характеристики, касающиеся безопасности и эффективности субъединичной вакцины против гриппа, содержащей полимер в качестве адъюванта (ПО-АГ), а именно, что адъювант Полиоксидоний® (ПО) не повышает реактогенность вакцины, позволяет сократить количество ГА до 5 мкг на каждый штамм вакцины, содержащей Полиоксидоний в качестве адъюванта, индуцирует гуморальный иммунный ответ, сопоставимый с таковым для традиционных инактивированных гриппозных вакцин, содержащих по 15 мкг ГА каждого штамма.

Оценка данных по безопасности показала благоприятный профиль безопасности ПО-АГ: в среднем, от 4 до 5% местных и системных реакций, возникающих обычно в легкой транзиторной форме. Анализ показал, что использование адъюванта Полиоксидоний® не связано с реактогенностью. У более 6000 получавших ПО-АГ не отмечено серьезных нежелательных явлений. Эти результаты касаются всех возрастных категорий, в том числе пожилых участников.

Таким образом: из данных 29 клинических исследований, проведенных у лиц всех возрастов, получены убедительные свидетельства, подтверждающие первое утверждение в отношении ПО-АГ: полимерный адъювант Полиоксидоний® не повышает реактогенность вакцины. ПО-АГ является безопасной вакциной против гриппа и обладает преимуществами по сравнению с другими вакцинами, используемыми в настоящее время.

Данные по эффективности также демонстрируют благоприятный профиль ПО-АГ. Вакцина соответствовала бы критериям CPMP для ежегодного

Таблица 3.

База данных по клиническим исследованиям для проведения метаанализа
Database for clinical trials for meta-analysis

Возрастная группа (лет) Age group (years)	Количество исследований Amount of studies	Число участников Number of participants	Вакцина Vaccine	Количество групп Amount of groups	Число участников Number of participants
0,5–3	3	441	Grippol®	21	3051
3–17	12	4863	Гриппол® плюс Grippol® plus	28	3183
18–60	10	3369	Гриппол® Нео Grippol® Neo	3	290
> 60	5	2786	Гриппол® Квадринагент* Grippol® Quadrivalent*	2	236
Всего Total	30	11459	Препарат сравнения The preparation of comparison	14	1391
Состояние здоровья Health status	Количество исследований Amount of studies	Число участников Number of participants	Плацебо Placebo	10	2200
Здоровые Healthy	18	7115	Интактный контроль Intact control	6	1108
Наличие хронического заболевания Presence of a chronic disease	12	4344	Всего Total	84	11459
Всего Total	30	11459			

* Гриппозная инактивированная субъединичная вакцина, содержащая адъювант Полиоксидоний® (МНН: Азоксимера бромид) Influenza inactivated subunit vaccine containing an adjuvant Polyoxidonium® (INN: Azoxime bromide).

повторного лицензирования в Европейском союзе у молодых взрослых (от 18 до 60 лет) и пожилых (≥ 60 лет). Что более важно, анализ по первичным конечным точкам в отношении антител демонстрирует заявленный эффект по снижению количества антигена: при использовании лишь трети обычной дозы антигенов ПО-АГ вызывает индукцию выработки антител, сопоставимую с таковой для других существующих инактивированных гриппозных вакцин. Эти результаты получены с использованием данных 15 исследований с участием 4000 человек, и они применимы для детей и взрослых моложе

60 лет. По всей видимости, они также применимы к пожилым, но только три из 15 исследований проводились в этой возрастной группе. Таким образом, из данных 15 клинических исследований, проведенных преимущественно у детей и взрослых не старше 60 лет, получены убедительные свидетельства, подтверждающие второе утверждение в отношении ПО-АГ: сниженное количество ГА в сочетании с адъювантом ПО индуцирует гуморальный иммунный ответ, сопоставимый с таковым для других инактивированных вакцин без адъюванта. ПО-АГ является эффективной вакциной против гриппа.

Литература/References

1. Bachmayer H, Schmidt G, Liehl E. Preparation and properties of a novel influenza subunit vaccine. Postgrad.Med.J. 1976; 52: 360–367.
2. Kabanov VA. From synthetic polyelectrolytes to polymer-subunit vaccines. Pure and Applied Chemistry 2004; 76: 1659–1677.
3. Brands R, Visser J, Medema J, Palache AM, van Scharrenburg GJ. Influvac: a safe Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cell culture-based influenza vaccine. Dev. Biol. Stand. 1999; 98: 93–100.
4. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
5. The Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews. <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/>.
6. Grippol® Plus (Trivalent polymer-subunit inactivated influenza vaccine). NPO Petrovax Pharm Limited Liability Company. Moscow 2016.
7. Agresti A. Categorical Data Analysis. New York, Chichester: John Wiley & Sons; 1990.
8. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2000.

Сведения об авторах

- **Брико Николай Иванович** – академик РАН, д. м. н., профессор. Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета.
- **Албертус Доминикус Марцелинус Ерасмус (АВ) Остерхаус** – профессор, доктор, директор Научно-исследовательский центр опасных и зоонозных инфекций, Ганновер, Германия.
- **Лиюзов 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
- **Рональд Компьер** – управляющий директор по консультированию по вакцинам в Европейской консалтинговой биотехнологической компании «Fluconsult», независимой консультационной фирме, занимающейся вакцинами и широким спектром других биологических препаратов. +31- (0) 6-50487435 (GSM), info@fluconsult.com/

About the Authors

- **Nikolay I. Briko** – academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of epidemiology and evidence-based medicine at Sechenov University, Moscow, Russian Federation
- **Albertus Dominicus Marcellinus Erasmus (AB) Osterhaus** – Prof. dr., director Research Center for Emerging Infections and Zoonoses, Hannover, Germany.
- **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.
- **Ronald Kompier** – managing Director of Vaccine Consultancy in European consulting biotechnology company Fluconsult, an independent consultancy firm covering vaccines and a wide range of other biologicals. +31-(0)6-50487435 (GSM), info@fluconsult.com/



Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор БРИКО Николай Иванович отметил в августе 65-летие

Глубокоуважаемый Николай Иванович!

**Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи
желают Вам многочисленные друзья и коллеги.**

Николай Иванович Брико – выдающийся российский эпидемиолог, внесший существенный вклад в развитие профилактической медицины. Им сформулирована современная теоретическая концепция эпидемиологии, определены ее содержание и структура. Н. И. Брико автор парадигмы «глобализация – инфекционные болезни». Принимал участие в разработке нового паспорта научной специальности 14.02.02 «эпидемиология», утвержденного Минобрнауки в 2009 г. При его участии разработана новая концепция профилактики внутрибольничных инфекций в стране.

Под руководством Н. И. Брико выполнены фундаментальные исследования по эпидемиологии стрептококковой (группы А – СГА) инфекции, впервые в стране разработана и внедрена в практику здравоохранения система эпидемиологического надзора за стрептококковой (группы А) инфекцией с использованием микробиологического и молекулярно-биологического мониторинга за возбудителем и разработана тест-система для выявления ДНК СГА (ген стрептококкового митогена *mf*) методом полимеразной цепной реакции. Разработана иммуноферментная тест-система для определения антител к группоспецифическому антигену СГА. Создана и внедрена в практику система профилактики СГА инфекции в организованных коллективах детей и взрослых. Проведенные исследования позволили подготовить санитарно-эпидемиологические правила и методические указания нового поколения, регламентирующие мероприятия по надзору и профилактике стрептококковой инфекции в стране.

Николай Иванович – верный сеченовец, окончив Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова в 1976 г., покидал стены альма-матер только для служебных командировок за рубеж (самая длительная – в 1982–85 гг. в Алжир в качестве консультанта по эпидемиологии) и прошел путь от ассистента кафедры эпидемиологии до завкафедрой эпидемиологии и доказательной медицины (с 2009 г.).

Помимо глубоких и востребованных практикой научных исследований Н. И. Брико ведет большую работу по совершенствованию преподавания эпидемиологии студентам и врачам. Под его руководством защищено 8 докторских и 14 кандидатских диссертаций. С его активным участием подготовлен уникальный комплект междисциплинарных учебных материалов по инфекционным болезням и эпидемиологии, предназначенный для трех уровней подготовки медицинских специалистов: учащихся медицинских училищ и колледжей, высшего сестринского образования и студентов медицинских ВУЗов по специальности «лечебное дело». При непосредственном участии и редакции Н. И. Брико впервые созданы руководства к практическим занятиям для студентов по эпидемиологии инфекционных болезней и по общей эпидемиологии и доказательной медицине. Николай Иванович соавтор первого учебника по эпидемиологии для Медико-профилактического и Лечебного факультетов. Эти работы дважды отмечались премиями в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание».

Академик Брико опубликовал свыше 630 научных трудов, соавтор 7 патентов и авторских свидетельств, 5 монографий, 8 книг, 6 учебников, 23 руководств и пособий для врачей и студентов, программ подготовки специалистов.

При огромном объеме научной и педагогической работы Николай Иванович ведет активную общественную работу. В 1996–2007 гг. он был председателем правления Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (ВНПОЭМП), членом

Национальной комиссии по сертификации ликвидации полиомиелита в России. В настоящее время академик Брико: Главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава России, Председатель профильной комиссии по эпидемиологии МЗ РФ, председатель учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», член экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Миннауки России, эксперт РАН, член Ученого совета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, член Диссертационного совета при ЦНИИ эпидемиологии, Президент НАСКИ (Национальная ассоциация специалистов по контролю за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи), член правления ВНПОЭМП, член правления Национального научного общества инфекционистов, Главный редактор журнала «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», замглавного редактора журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни», член редколлегий 17 научно-практических журналов.

За участие в ликвидации полиомиелита в России и Европейском регионе ВОЗ имеет благодарность регионального директора ВОЗ д-ра Marc Danzона. Имеет благодарность за плодотворную деятельность в качестве координатора по реализации Братиславских договоренностей Президентов России и США В. Путина и Дж. Буша о помощи третьим странам в борьбе с ВИЧ/СПИДом и другими опасными заболеваниями.

Николай Иванович награжден Почетной грамотой Минздравсоцразвития (2008 г.), знаком «Отличник здравоохранения России» (2009 г.). Он Лауреат премии Правительства России в области образования (2009 г.), награжден дипломом премии РАМН им. Н. Ф. Гамалеи за лучшую работу по микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (2009 г.), имеет благодарность руководителя Роспотребнадзора (2010 г.), награжден памятной медалью «90 лет Государственной санитарно-эпидемиологической службе России» (2012 г.), в 2018 г. решением Ученого Совета Сеченовского университета присвоено звание заслуженный профессор Первого МГМУ им. Сеченова и высшей ведомственной наградой: медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Чуткость, интеллигентность, скромность Николая Ивановича вызывает всеобщее уважение. Несмотря на колоссальную занятость, он всегда находит время для неофициального общения с коллегами и сотрудниками и оказания им помощи.

**Редакция журнала присоединяется к многочисленным поздравлениям
и желает юбиляру крепкого здоровья, воплощения замыслов и творческого долголетия!**



Доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии Тюменского государственного медицинского университета МЕФОДЬЕВ Владимир Васильевич отметил в июле 80-летие

Глубокоуважаемый Владимир Васильевич!

Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи желают Вам многочисленные друзья и коллеги.

Мefодьев В. В. широко известный в стране ученый-эпидемиолог. В 1961 г. окончил санитарно-гигиенический факультет Омского государственного медицинского института им. М.И. Калинина. Защитил в 1966 г. кандидатскую диссертацию, в 1984 г. – докторскую. В 1995 г. ему было присвоено звание профессора.

В 1961–1996 гг. в Тюменском НИИ краевой инфекционной патологии прошел путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной работе. С 1996 г. работал в Тюменской государственной медицинской академии на кафедре микробиологии. В 2000 г. вместе с Главным государственным санитарным врачом Тюменской области Ю. В. Устюжаниным организовали кафедру медико-профилактического дела. С августа 2014 г., после реорганизации кафедры медико-профилактического дела, Владимир Васильевич – профессор кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии.

Профессор В. В. Мefодьев хорошо известен как выдающийся эпидемиолог, успешно сочетающий научную и практическую работу на благо Родины и народа, блестящий педагог высшей школы. Подготовил 5 докторов и 15 кандидатов медицинских и биологических наук. Является автором 8 патентов и 5 зарегистрированных программ для ЭВМ. Имеет более 400 печатных работ, из них 48 – в центральных и 5 – в зарубежных журналах, 10 монографий. Научная биография опубликована в интернет - энциклопедии «Выдающиеся ученые России» (2010 г.). Владимир Васильевич основал научную школу «Оптимизация эпидемиологического надзора и контроля инфекционно-инвазионной патологии» (сертификат № 00311, 2010 г.), которая признана специалистами, что свидетельствует о незаурядном уме и таланте ученого. Итогом исследований научной школы В. В. Мefодьева стали: выявление закономерностей эпидемических процессов кишечных антропонозных и природноочаговых инфекций в ассоциации с краевой патологией – описторхозом; оптимизация эпидемиологического надзора и контроля инфекционно-инвазионной патологии.

Владимир Васильевич – Заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ. Врач высшей категории. Ученый постоянно сотрудничает с учреждениями Роспотребнадзора Урала и Сибири. Награжден знаком «Отличник здравоохранения» (1975 г.), имеет Благодарность Президента РФ В. В. Путина (2014 г.). В 2018 г. Владимиру Васильевичу присвоено звание «Почетный профессор» Тюменского государственного медицинского университета.

**Редакция журнала желает глубокоуважаемому юбиляру долгих плодотворных лет жизни
и надеется на плодотворное сотрудничество! ЦВЕТОМ**

18-19 МОСКВА

ОКТАБРЯ КОНГРЕСС ЦЕНТР

2018 Сеченовского университета

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ,
СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП «НАСКИ»)



«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ»

совместно с проведением заседания
профильной комиссии МЗ РФ по специальности «эпидемиология»

Официальные мероприятия в рамках конференции:

- Пленарные заседания, секционные заседания, семинары, Школы НАСКИ
- Заседание профильной комиссии по эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Общее собрание членов НП «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»
- Совместное заседание Учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного Совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» и заведующих кафедрами эпидемиологии медицинских вузов

Основные вопросы научной программы:

- История, достижения и перспективы развития эпидемиологии
- Современные теоретические и концептуальные проблемы эпидемиологии
- Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики инфекционных, паразитарных и неинфекционных болезней
- Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными и неинфекционными болезнями
- Актуальные вопросы клинической эпидемиологии и доказательной медицины
- Проблемы вакцинопрофилактики инфекционных болезней на современном этапе
- Риск – менеджмент в сфере осуществления вакцинопрофилактики и коммуникаций по обеспечению приверженности вакцинопрофилактике
- Проблемы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)
- Технологии обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.
- Риск-менеджмент ИСМП пациентов и медицинских работников
- Риск-ориентированный эпидемиологический надзор и контроль ИСМП в хирургии, эндоскопии, реанимации, акушерстве и гинекологии, неонатологии, педиатрии и терапии
- Современные технологии диагностики, лечения, эпидемиологического надзора и контроля различных нозологических форм ИСМП.
- Дезинфекция и стерилизация в профилактике ИСМП и других актуальных инфекционных болезней
- Мониторинг резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратами пути ее преодоления
- Принципы рационального назначения антибиотиков и других антимикробных препаратов для лечения и профилактики инфекций
- Иммунопрофилактика ИСМП. Роль бактериофагов в борьбе с инфекциями.
- Современная парадигма преподавания эпидемиологии и подходы к изучению ее различных разделов (модулей)
- Современные технологии, формы и методы преподавания эпидемиологии
- Электронное медицинское образование в области эпидемиологии

г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Конгресс-центр ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Организационный комитет:
E-mail: info_nasci@mail.ru

Организационный партнер:
Медицинское издательство
«РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»
E-mail: nn_remedium@medalmanac.ru

Техническая поддержка:
ООО «Триалог»
E-mail: trialogue@inbox.ru

www.nasci.ru

столбняк
дифтерия
АДС

коклюш
Бк = АДАСЕЛЬ

От
производителя
ПЕНТАКСИМ®6

Первая в России комбинированная вакцина для ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка для детей с 4 лет, подростков и взрослых



Включает **уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина и бесклеточного коклюшного компонента, столбнячный компонент**, что позволяет проводить профилактику этих актуальных инфекций детям дошкольного, школьного возраста и взрослым¹

Может использоваться для ревакцинации против дифтерии и столбняка в 6-7 и 14 лет в соответствии со сроками Национального календаря прививок и для дополнительной защиты против коклюша^{1,2,3}

Можно применять одновременно с вакциной против гриппа¹

Программы ревакцинации против коклюша **доказали свою эпидемиологическую эффективность** в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах⁴

Продemonстрировала **хороший профиль безопасности и иммуногенности** в клинических исследованиях, имеет 17-летний опыт применения в мире и зарегистрирована в 67 странах⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ¹

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Адасель (вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная). **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003707. **СОСТАВ:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный — 5 Лf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный — 2 Лf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая: коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный — 2,5 мкг; филаментозный геммагглютинин (ФГА), адсорбированный — 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные — 5 мкг; пертактин (ПРН), адсорбированный — 3 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других состояниях, вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** побочные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости определяют на основании следующих критериев: очень часто ($\geq 10\%$; «оч»), часто ($\geq 1\%$ до $< 10\%$; «ч»), редко ($\geq 0,1\%$ до $< 1\%$; «р»), очень редко ($< 0,1\%$; «вр»). **РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ:** «оч»: боль, отек, покраснение. **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ:** «оч»: головная боль, тошнота,¹ диарея, анорексия,¹ миалгия,^{2,3} боль в мышцах или мышечная слабость,^{2,3} отеки в области суставов,^{2,3} общее недомогание, озноб.² «ч»: лихорадка, тошнота,¹ рвота, кожная сыпь, миалгия,¹ боль в мышцах или мышечная слабость,¹ отеки в области суставов,¹ озноб,^{1,2} увеличение подмышечных лимфатических узлов. **ПРИМЕЧАНИЕ:** отмечалась в следующих возрастных группах: ¹ - дети, ² - подростки, ³ - взрослые. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

1. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Адасель ЛП-003707 от 28.06.2016. 2. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России №01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». 3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями)». 4. Zepf F, Heininger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7):557-570. 5. Adacel product monograph, 2012. URL: https://www.vaccineshopcanada.com/document.cfm?file=adacel_e.pdf (по состоянию на 26.06.2018). 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаксим® ЛСР-005121/08 от 30.03.2018.

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

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 алюминия 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 асплинией; 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®

Вакцинация против 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

Иммуногенность 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 до 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:

1) ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300

2) ООО «НПО Петровск-Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovsk.ru

3) 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