17 (5

# Эпидемиология Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

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

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»



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

- РотаТек 3-х дозовая схема вакцинации обеспечивает защиту от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита<sup>2</sup>
- РотаТек совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 3 4,5 месяца<sup>2,4</sup>
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследовании REST (68 038 пациентов)<sup>3</sup>

Юридическое лицо, на имя которого в Мерк Шарл и Доум Корп., США:





ротавирусной инфекции. пятивалентная, живая, оральная)



(Санкт-Петербург).

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

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

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 (Нижний Новгород); Коломиец Н., д. м. н., профессор (Минск, Беларусь); Комбарова С.Ю., д. б. н. (Москва); Коренберг Э.И., д. б. н., профессор (Москва); Королева И.С., д. м. н. (Москва); Костинов М.П. (научный редактор), д. м. н., профессор (Москва); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Кузин А.А., д. м. н. (Санкт-Петербург); Кузин С.Н., д. м. н. (Москва); ван дер Линден М., к.м.н. (Аахен, Германия); Малов В.А., д. м. н., профессор (Москва); Миндлина А.Я. (ответственный секретарь), д. м. н., профессор (Москва); Наттелл П.А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Нимадава П., академик АН Монголии (Улаанбаатар, Монголия); Обухова Т.М., д.м.н., профессор (Омск); **Петрунов Б**., академик БАН и РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); **Савилов Е.Д.**, д. м. н., профессор (Иркутск); Селькова Е.П., д. м. н., профессор (Москва); Семененко Т.А., д. м. н., профессор (Москва); Соминина А.А., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); Титов Л.П., д. м. н., профессор, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН (Минск, Республика Беларусь); Ткаченко А.Е., д. м. н., профессор (Москва); Фельдблюм И.В. д. м. н., профессор (Пермь), Харит С.М., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); Цвиркун О.В., д.м.н. (Москва); Шагинян И.А., д. м. н. (Москва); 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 Academyof Sciences, PhD of med. sci., professor EDITOR-IN-CHIEF: Briko N.I., academic of the Russian Academyof 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; Medunicin N.V., academic of the Russian Academy, of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Onishchenko G.G., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (Moscow); Rudakov N.V., PhD of med. sci., professor (Omsk); Totolyan A.A., academic of the Russian Academy of Sciences, PhD of med. sci., professor (St. Petersburg)

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

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

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

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

ISSN (Online) 2619-0494



### **B HOMEPE**

Конференция	От «госпитальных миазм» к «госпитальной инфекции»		
Topothuoovuo ofofuouug p opuromuororuu	С. А. Свистунов, И. А. Свистунова,		
Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности	А. А. Кузин с соавт96		
Н. И. Брико5			
п. и. врикоэ	Практические аспекты эпидемиологии		
Muchamum angagum a a ayagaman nagummaya š	и вакцинопрофилактики		
Инфекции, связанные с оказанием медицинской			
помощи: современная доктрина профилактики.			
Часть 1. Исторические предпосылки	Вирус папилломы человека – новый		
Е. Б. Брусина, Л. П. Зуева,	этиологический фактор в развитии рака		
О. В. Ковалишена с соавт17	органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения		
Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики	А. М. Мудунов100		
	A. W. Mygyriob		
как одно из направлений обеспечения	ВПЧ-ассоциированные заболевания		
эпидемиологической и биологической безопасности	в практике онкопроктолога		
И.В.Фельдблюм25	С. С. Гордеев106		
Предэпидемическая диагностика в системе	Анализ комплаентности схемы иммунизации		
риск-ориентированного эпидемиологического	против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста		
надзора над инфекционными болезням	И.В. Фельдблюм, А.В. Бикмиева,		
Е. Г. Симонова, В. И. Сергевнин31	и. В. Фельдолюм, А. В. Викмиева, Ю. А. Захарова с соавт111		
2			
Эпидемиологические проявления и оценка риска развития меланомы и других злокачественных			
новообразований кожи в Алтайском крае	Информация <b>ЕРБ ВОЗ</b>		
А. И. Блох, В. Л. Стасенко38	Важнейшее обязательство в отношении		
A. VI. BIIOX, B. JI. CIACEHRO	искоренения эпидемий ВИЧ-инфекции,		
Проявления эпидемического процесса кори	туберкулеза и вирусного гепатита в Европе		
и краснухи на современном этапе	принято ведомствами ООН на совещании		
А. А. Поздняков, О. П. Чернявская45	высокого уровня по ликвидации туберкулеза16		
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция	В Европейском регионе отмечено		
Т. Н. Ситник, Л. В. Штейнке, Н. В. Габбасова54	рекордно высокое число случаев кори95		
Дифтерийное бактерионосительство			
Н. Н. Костюкова, В. А. Бехало60	Информация Роспотребнадзора		
	О сибирской язве в Казахстане и в Украине29		
Проблемы выявления и учета инфекций,	2 0.00 poten / 0.00 D 1.000 / 0.00 m 2 7 m poten 0		
специфичных для новорожденных детей	О вспышке легионеллёза в Италии44		
в перинатальном периоде	О вспышке легионеллеза в италии44		
М. Д. Злоказов, А. В. Любимова,	0 Danis		
И. Г. Техова с соавт71	О Всемирном дне борьбы с бешенством77		
Проблемные аспекты оценки			
эпидемиологической эффективности	Об итогах летнего сезона по инфекциям,		
вакцинопрофилактики клещевого	передающимися клещами88		
энцефалита			
Н. А. Пеньевская, Н. В. Рудаков, С. А. Рудакова78	Информация CDC		
, J	Охват прививками против гриппа, коклюша,		
Профилактика завозных	дифтерии и столбняка беременных женщин70		
инфекционных заболеваний у путешественников			
А. А. Еровиченков, Н. Н. Зверева,	Информация для авторов:		
М. А., Сайфуллин с соавт89	https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions		



#### **CONTENTS**

Conferences	From «Hospital Mias» to «Hospital Infection»
Theoretical Generalizations in Epidemiology: from History to the Present	S. A. Svistunov, I. A. Svistunova, A. A. Kuzin et al96
N. I. Briko5	Prostical Assests of Faidowieless
Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine	Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention
of Prophylaxis. Part I. Historical Background	The Human Papilloma Virus is a New Etiologic
E. B. Brusina, L. P. Zuyeva, O. V. Kovalishena et al17	Factor in the Development of Cancer of the Head and Neck Organs. Problems and Prospects
Risk-Management in the Field of Vaccine Prevention	for their Solution
as one of the Directions of Ensuring Epidemiological and Biological Safety	A. M. Mudunov 100
E. B. Brusina, L. P. Zuyeva, O. V. Kovalishena et al25	HPV-Associated Malignancy in the Practice of Colorectal Cancer Specialist
Pre-Epidemic Diagnosis in the System Risk-Oriented Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases	S.S. Gordeev
EG Simonova, V. I. Sergevnin31	Analysis of the Compliance of the Vaccination Schedule against Pneumococcal Infection in Young Children
Epidemiological Manifestations and Risk Assessment	I. V. Feldblium, A. V. Bikmieva,
of Melanoma and other Skin Cancers in Altaiskiy Krai	Yu. A. Zakharova et al
A. I. Blokh, V. L. Stasenko38	
Manifestations of the Epidemic Process	
of Measles and Rubella at the Present Stage	WHO/Europe Information
A. A. Pozdnyakov, O. P. Chernyavskaya45	Groundbreaking Pledge of United Nations Agencies to end HIV, TB and Viral Hepatitis
Chicken-Pox: «Growing» Up Infection	Epidemics in Europe at High-Level Meeting
T. N. Sitnik, L. V. Shteynke, N.V. Gabbasova54	on Ending TB16
Diphtheria Carriage	Measles Cases Hit Record High in the European Region95
N. N. Kostyukova, V. A. Bechalo60	-
	Rospotrebnadzor Information
The Problems of Detection and Registration of Infections Specific to the Perinatal Period	About Anthrax in Kazakhstan and Ukraine30
in Neonates  M. D. Zlokazov, A. V. Liubimova, I. G. Tekhova et al71	Legionellosis Outbreak in Italy44
	World Rabies Day77
Problematic Aspects of the Evaluation	T. D. W. 611 0
of the Epidemiological Effectiveness	The Results of the Summer Season of Tick-Borne Infections88
of Vaccination against Tick-BORNE Encephalitis	of fick-bottle fillections
N. A. Penyevskaya, N. V. Rudakov, S. A. Rudakova78	CDC Information
Prevention of Imported Infectious Diseases in Travelers	Influenza and Tdap Vaccination Coverage Among Pregnant70
A. A. Erovichenkov, N. N. Zvereva, M. A. Sayfullin et al89	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: 000 «Нумиком». Шеф-редактор А. М. Саардак. Макет и верстка — 0. 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 000 «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/



#### Участникам

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний»

#### Уважаемые коллеги!

Во всем мире до настоящего времени вопросы инфекционных заболеваний остаются актуальными и даже вне эпидемий сохраняют свою исключительную социальную и экономическую значимость. За последние десятилетия произошли существенные изменения эпидемиологических и клинических проявлений инфекционных болезней (регистрация микст-инфекций, возвращение «забытых» болезней), чему способствовал целый ряд факторов социально-экономического, экологического, демографического характера. Рост сочетанной инфекционной патологии можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционной патологии.

Успехи борьбы с эпидемиями, общее снижение инфекционной заболеваемости в развитых странах привели к общему улучшению здоровья населения. Однако иные процессы, имеющие эпидемиологическую значимость: урбанизация, индустриализация, автоматизация, химизация, снижение качества обитания, появление новых, ранее не известных миру материалов, изменение ритма жизни и человеческих взаимоотношений – все это привело к росту заболеваемости неинфекционными болезнями: сердечно-сосудистыми, онкологическими, психическими расстройствами, а также травматизма.

Кроме того, чрезвычайно актуальной остается проблема контроля инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи населению, которая тесно связана с ростом резистентности микроорганизмов к действию антибиотиков. Перед нами стоит задача реализовать на практике разработанную и утвержденную Правительством Российской Федерации стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности.

Решению указанных вопросов посвящена настоящая конференция, наилучшие современные методы и передовой опыт внедрения новых технологий в организацию мероприятий по профилактике указанных заболеваний будут представлены в докладах ведущих российских ученых и экспертов научно-образовательной программы мероприятия.

Выражаю надежду, что конференция, объединившая специалистов разного профиля, будет способствовать продуктивному обмену опытом и научно-практическими достижениями и выработке единых научно-обоснованных доказательных подходов к диагностике, лечению и профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, актуальных инфекционных заболеваний и распространенных неинфекционных болезней.

Желаю всем участникам плодотворной работы, новых идей, эффективного взаимодействия и профессиональных успехов.

Министр

Cukejuska

В.И. Скворцова

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16

## **Теоретические обобщения в эпидемиологии:** от истории к современности

H. И. Брико<sup>1, 2</sup>

- <sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва
- <sup>2</sup> ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

#### Резюме

В статье представлен анализ теоретических обобщений в эпидемиологи на всех этапах ее развития и становления. Показано, что компоненты, составляющие содержание предмета эпидемиологии, претерпели эволюцию в понимании их сущности, в частности – причинность, механизм развития и эпидемиологические проявления. Менялись представления и терминология о содержании и сути самого предмета – от эпидемии, к эпидемическому процессу и, наконец, популяционному уровню патологии и здоровья человека (заболеваемости населения и общественного здоровья). Показано, что величайшие научные дискуссии и интеллектуальная борьба мнений красной нитью проходили через всю историю науки. Представлены концепции, господствовавшие в Древнем мире, средние века, в XX столетии и теоретические обобщения в эпидемиологии современного периода. Вскрыты проблемы и предложены направления дальнейших исследований в области теории и практики эпидемиологии.

**Ключевые слова:** эпидемиология инфекционных и неинфекционных болезней, теории и концепции, дискуссии, сапронозы, эволюция эпидемического процесса, геномные и постгеномные технологи

**Для цитирования:** Брико Н. И. Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 5–16 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16

#### Theoretical Generalizations in Epidemiology: from History to the Present

N. I. Briko1, 2

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16

- <sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow
- <sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

#### **Abstract**

The article presents an analysis of theoretical generalizations in epidemiologists at all stages of its development and development. It is shown that the components that make up the content of the subject of epidemiology have evolved in the understanding of their essence, in particular, causality, the mechanism of development and epidemiological manifestations. Representations and terminology about the content and essence of the subject have changed: from the epidemic, to the epidemic process, and, finally, to the population level of organization of pathology and human health (morbidity and public health). The greatest scientific discussions and intellectual struggle of opinions passed through the whole history of science. The concepts that prevailed in the ancient world, the Middle Ages, in the 20th century and theoretical generalizations in epidemiology of the modern period are presented. Problems were revealed and directions for further research in the field of theory and practice of epidemiology were suggested.

**Key words:** epidemiology of infectious and non-infectious diseases, theories and concepts, discussions, sapronoses, the evolution of the epidemic process, genomic and post-genomic technologies

**For citation:** Briko N. I. Theoretical Generalizations in Epidemiology: from History to the Present Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 5-16 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16

пидемиология как наука уходит корнями в глубину веков. Она зародилась в общественном опыте борьбы с эпидемиями в древние времена. Известный отечественный специалист в области инфекционной патологии, профессор Г. Ф. Вогралик писал: «... было бы ошибочным, если бы мы составили себе такое представление, что в древности человечество боролось с болезнями вообще и, в частности, с инфекционными только путем молитв и средствами лечебной медицины. В источниках письменности многих древних народов мы имеем огромный материал, указывающий на то, что не только лечебная, но и профилактическая медицина стары как человечество» [1].

В развитии и становлении эпидемиологии можно выделить три этапа: добактериологический, послебактериологический и современный. В каждом из обозначенных периодов преобладали те или иные суждения о причинах эпидемий и соответствующие теоретические концепции и обобщения о предмете, методе и цели эпидемиологии как науки. На начальном этапе формирования науки первичная роль, несомненно, принадлежала ее предмету. Такие яркие трагические события, как «внезапное пришествие» в население «моровых», «повальных» болезней, не могли не обратить на себя внимание древних исследователей. Далее постепенно стал формироваться научный метод

изучения эпидемий, и была сформулирована цель науки — борьба с эпидемиями. В последующем между этими компонентами сложилась тесная диалектическая связь: совершенствование метода изменяло представление о предмете, что в свою очередь для дальнейшего познания требовало модернизации метода. Накопленные знания меняли цель эпидемиологии — от борьбы с эпидемиями до амбициозных задач — полной ликвидации инфекций.

Особое место в развитии эпидемиологии занимает эволюция эпидемиологического метода исследования, ставшего ценнейшим достоянием современной медицины. Уже в Древнем мире было ясно, что судить об эпидемиях только на основе знаний об отдельных заболеваниях - это значит «за деревьями не видеть леса». В связи с этим изначально в медицине параллельно с изучением болезней человека (клинический подход) формировалось изучение заболеваемости населения (эпидемиологический подход). На первый взгляд различия между спорадической и эпидемической заболеваемостью исключительно количественные. Однако динамика массовых заболеваний регулируется закономерностями, которые не могут быть вскрыты методами микробиологии или клиническими исследованиями.

Существует практически единодушное мнение о том, что реальная история эпидемиологии берет начало от Гиппократа II Великого (вошел в историю как Гиппократ), сына Гераклита, внука Гиппократа I, потомка в 17-м поколении бога медицины и врачевания Асклепия (персонаж древнегреческой мифологии). В сочинениях Гиппократа (460-377 гг. до н.э.) уже существуют обобщения в отношении признаков эпидемий. В них указано на «эпидемическую конституцию мест и лет», т. е. приуроченность эпидемий к определенным местам и временным периодам. Также выделен и 3-й признак проявления эпидемий – неравномерность поражения отдельных социальных групп. Гиппократ оставил нам «некоторую совокупность накопленных знаний» в области эпидемиологии, сформулировал одну из первых концепций о причинности в медицине и эпидемиологии (конституционально-миазматическая), ввел термин «эпидемия» (массовые заболевания людей), тем самым заложив основы эпидемиологии как науки в трудах «О воздухах, водах и местностях» и «Семь книг об эпидемиях» [2, 3]. Гиппократ искал причины «повальных» болезней в воздухе и был одним из первых «миазматиков». В последствии эту гипотезу развил английский врач Т. Сайденгем (1624–1689). Контагиозная гипотеза, зародившаяся в древнем мире была в более поздний период развита Дж. Фракасторо (1478-1553) и Д. Самойловичем (1744-1805).

Таким образом, еще в Древнем мире были сформулированы первые гипотезы и теории, объясняющие причины возникновения массовых болезней и их распространения.

Среди великих дискуссий, происходивших на протяжении истории развития эпидемиологии, следует особо отметить четыре: между сторонниками миазматической и контагиозной концепций о причинах и сути эпидемий; «спор пера и пробирки»; о монокаузальности и причинности в медицине; о путях развития отечественной эпидемиологии в современный период [4].

Первая величайшая дискуссия – сторонников миазматической и контагиозной концепций о причинах и сути эпидемий – продолжалась более 20 веков – с IV века до н.э. до начала XIX. Обе эти древние концепции внесли важный вклад в современное понимание причин, формирующих патологию людей:

- болезнетворные факторы являются компонентами внешней среды;
- существуют болезни, предаваемые от человека к человеку.

Наблюдения за эпидемиями, периодически возникающими в одних и тех же местах и имеющими характерные признаки, позволили сформулировать гипотезу, объясняющую развитие эпидемий именно в определенных местах и в определенные годы. Причиной поражения людей считали особое болезнетворное начало, имеющее теллурическое (от лат. tellus – земля, буквально – из недр) либо космическое происхождение и получившее название «миазма» (от греч. miasma — скверна). В книге «О ветрах» Гиппократ писал: «Когда воздух будет наполнен миазмами такого рода, которые враждебны природе людей, тогда люди болеют» [3]. В качестве миазмов рассматривали «все вредные, дурные испарения из низших мест, болот и вязких рытвин» (Уильям Шекспир «Буря»), а также исходящие от трупов людей, животных и просто от грязи, поднимающиеся в воздух, разносящиеся ветром и проникающие в организм людей при вдохе. Следы миазматической теории можно найти и сегодня в названиях некоторых болезней. Например, латинский перевод названия болезни «малярия» означает «дурной воздух».

С другой стороны, наблюдения за отдельными эпидемиями свидетельствовали об их «ползучем» распространении, возникновении очагов в тех местах, куда прибывали больные люди. Можно полагать, что именно на основе подобных наблюдений параллельно миазматической теории развивалась контагиозная (от лат. contagio — прикасаться) гипотеза происхождения эпидемий. Согласно ей, эпидемии развиваются при передаче от больных людей здоровым некоего болезнетворного начала.

Позже появилось учение об «эпидемических конституциях». По этой теории болезни возникают в результате конституциональных изменений организма под воздействием тех или иных экзогенных причин. В Средние века, в период господства астрологических представлений, неравномерную заболеваемость в различных

социальных группах связывали с космическими воздействиями. Так, особенности эпидемии «черной смерти» объясняли тем, что «бедные находятся под неограниченным влиянием Сатурна, а люди «средней крепости тела» подчиняются Луне и Меркурию».

В эпоху Возрождения контагиозная гипотеза получила развитие в трудах современника и школьного товарища Коперника — врача и астронома Дж. Фракасторо (1478-1553), заметившего, что заразные болезни сходны с брожением, т. е. передаются от одного к другому посредством «живого болезнетворного начала» (contagium vivum). Именно Дж. Фракасторо ясно определил материальность болезнетворного начала и ввел в медицину термин «инфекция», благодаря чему эпидемические болезни стали рассматривать как инфекционные, а не как конституциональные. Наиболее полно эта теория была представлена в его книге «О контагии, контагиозных болезнях и лечении» [5]. Богатый материал для своих трудов Дж. Фракасторо получил в результате широкого распространения чумы в XIV веке. С этого времени в медицинском мире началась ожесточенная борьба между сторонниками учения о контагии и миазматической теории. Наиболее ярким сторонником последней стал английский врач Т. Сайденгем, также известный как «английский Гиппократ» [6].

Таким образом, еще в древние времена сформулированы были три способа заражения: миазматические (без передачи заразного начала от больных здоровым), контагиозные (развивающиеся на основе передачи заразного начала от больных здоровым) и миазматически-контагиозные (занимающие промежуточное положение).

Изучая труды, написанные по следам борьбы с эпидемическими болезнями, есть все основания полагать, что научная эпидемиология, как неотъемлемая часть научной медицины, стала формироваться во второй половине XVIII века. Её появлению предшествовало постепенное накопление эпидемиологических знаний, а окончательное оформление в самостоятельную отрасль медицины определилось всем ходом развития науки и общественно-экономической формации.

XVIII—XIX века — это период наиболее ожесточенных споров между сторонниками крайних взглядов в объяснении природы эпидемий. Российский врач Д. Самойлович [Данила Самойлович Сущинский (Сушковский), 1744—1805), которого считают основоположником отечественной эпидемиологии, отстаивал контагиозную теорию многих болезней: «Яд оспы, сифилиса, проказы, чумы, кори и др. переходит с одного человека на другого через посредство контагия, а не передается подобно духу» [6, 7].

Без преувеличения можно сказать, что касающиеся эпидемий обобщения добактериологического периода оказались существенными и сохранили свое значение на всех этапах развития

эпидемиологии. Следует подчеркнуть, что революционные по тем временам объяснения природы эпидемий были сделаны на основе исключительно эпидемиологического метода. Великие бактериологические открытия конца XIX – начала XX века (Л. Пастер, Р. Кох, И. И, Мечников и др.) произвели революцию в медицине. Патология была разделена на инфекционную и неинфекционную. Стало ясным, что причиной многих эпидемий являются патогенные микроорганизмы. Началась повальная «охота за микробами». Бурное развитие микробиологии в этот период привело к стагнации классических эпидемиологических исследований. На рубеже XIX и XX веков эпидемиология ознаменована блестящими работами русских врачей Н. И. Тезякова, В. П. Успенского, А. И. Шингарева и др., которые бесспорно следует отнести к классическим эпидемиологическим исследованиям, в которых осуществлялись выявление, измерение, описание заболеваемости и анализ её проявлений. При этом исследовалась совокупная заболеваемость (инфекционная и неинфекционная) и лишь затем изучалась её структура, а главная цель состояла в получении достоверных знаний о причинах высокой заболеваемости и смертности населения в наиболее неблагополучных уездах [6, 8]. Дискуссия в этот период получила название – «Спор пера и пробирки». В. Д. Беляков оценил этот период как «спад эпидемиологии и развитие микробиологии» [7, 8]. Ещё не окрепшая эпидемиология свернула с широкой дороги ее становления как фундаментальной медицинской науки, относящейся к области профилактической медицины, изучающей всю патологию человека на популяционном уровне ее организации, на тропу изучения механизмов возникновения только инфекционной заболеваемости. Следствием бактериологических открытий стало формирование микробиологии, иммунологии и клиники инфекционных болезней, а также и новой эпидемиологии, как науки об эпидемическом процессе. Этот период характеризовался углублением знаний о механизме возникновения инфекционных болезней и сопровождался трансформацией не только предмета, но и метода эпидемиологии. Акцент делался на работу в эпидемических очагах по выявлению источников и механизмов заражения больных инфекционными болезнями.

Следует отметить, что именно в этот период были достигнуты знаменательные успехи в России в теоретических обобщениях в области эпидемиологии инфекционных болезней, которые, выдержав проверку временем, и сегодня являются теоретической базой системы борьбы с инфекционными болезнями. Ряд авторов с полным правом говорит о том, что эпидемиология инфекционных болезней – русская наука. Конечно, наука не имеет национальности, но совершенно определенно можно говорить о весьма существенном российском национальном вкладе в мировую эпидемиологию.

Действительно это так и, как утверждал основоположник отечественной эпидемиологии, автор первого руководства «Основы эпидемиологии» Д. К. Заболотный (1866—1929): «У нас есть что написать на знамени борьбы с эпидемиями» [9].

Важнейшие теоретические обобщения в XX в:

- Теория механизма передачи Л. В. Громашевского (1887–1980).
- Теория природной очаговости Д. К. Заболотного,
   Е. Н. Павловского (1884–1966).
- Учение о сапронозах В. И. Терских (1894–1967).
- Теория (концепция) саморегуляции паразитарных систем В. Д. Белякова (1921–1997),
- Теория соответствия и этиологической избирательности основных путей передачи шигеллезов В. И. Покровского, Ю. П. Солодовникова.
- Социально-экологическая концепция Б. Л. Черкасского (1933–2007).

Основным методом исследования, позволившим Л. В. Громашевскому дать новую теоретическую интерпретацию эпидемиологическим явлениям, был метод синтеза знаний, накопленных разными науками, изучающими инфекционную патологию. Понятие «эпидемии» автор ограничил инфекционной заболеваемостью и разделил его на два понятия. Понятие «эпидемия в узком смысле слова» соответствовало прежнему определению понятия «эпидемия». Наряду с этим он ввел понятие «эпидемии в широком смысле слова», или понятие эпидепроцесса. Эпидемиологию стали мического определять не только как науку об эпидемиях (в узком смысле слова), но и как науку об эпидемическом процессе во всех его проявлениях: от выраженных эпидемий до разрозненных случаев инфекционных заболеваний. Таким образом, объектом эпидемиологии стала не заболеваемость и ее проявления по территории, среди различных групп населения и во времени, а «цепь следующих друг за другом специфических инфекционных состояний», отдельные звенья этой цепи, конкретные случаи инфекционных заболеваний. Соответственно, как это следует из определения Л. В. Громашевского, изменилось и понятие термина «эпидемиология» [10, 11].

Эпидемический процесс как непрерывная цепь заражения людей или теплокровных животных был объявлен единственно возможным способом существования в природе возбудителей инфекций, а возможность каких-либо перерывов была, по мнению Л.В. Громашевского — «антинаучным допущением». Вместе с тем, параллельно, главным образом в противочумной системе, изучалось и обосновывалось представление об межэпидемических и межэпизоотических периодах. Становилось все более очевидным, что любая эпизоотическая цепь конечна, как в равной степени и эпидемическая; они неизбежно ограничены во времени и пространстве.

выражению выдающегося эпидемиолога своего времени И. И. Елкина (1903-1982), автора и редактора учебника «Эпидемиология», специфическим для этого понятия является не массовость, а заразность [12]. В таком случае смысл выражения «эпидемиология — это наука об эпидемиях» состоял в том, что это наука о заразности, о том, как больной инфекционной болезнью может заражаться и действительно заражается. Соответственно трансформировалось понимание и метода эпидемиологии. О статистических и логических приемах в эпидемиологических исследованиях в лучшем случае лишь упоминалось. Сами же эти приемы в руководствах по эпидемиологии не излагались, а способы установления эпидемиологических связей демонстрировались на примере выявления единичных инфекционных заболеваний. Поэтому основным методом эпидемиологии стало эпидемиологическое обследование очага инфекции, а не «игра в цифры». В результате преподавание эпидемиологии в медицинских институтах оказалось хорошо ориентированным в вопросах микробиологии и слабо - в вопросах статистических и логических методов выявления причинно-следственных связей и их использовании для анализа.

Среди других важнейших теоретических обобщений XX века следует также назвать теорию природной очаговости Е. Н. Павловского, учение о сапронозах В. И. Терских, теорию саморегуляции паразитарных систем В. Д. Белякова теорию соответствия и этиологической избирательности основных путей передачи шигеллезов В. И. Покровского, Ю. П. Солодовникова и социально-экологическую концепцию Б. Л. Черкасского.

Для болезней, источником которых являются животные, Р. Вирхов (1821-1902) более ста лет назад предложил термин «зоонозы», прочно вошедший в научную терминологию. В 1930-е годы диких животных – источников возбудителей зоонозных инфекции в научной литературе стали именовать природными резервуарами. Большое число зоонозных инфекционных болезней оказалось трансмиссивными. В 1939 г. Е. Н. Павловский, предложил для зоонозных преимущественно трансмиссивных болезней термин - «природно-очаговые» инфекции и создал теорию природной очаговости ряда инфекционных болезней, согласно которой обеспечивается стойкое сохранение возбудителя в природе [13]. В дальнейшем в это понятие некоторые авторы стали включать и нетрансмиссивные зоонозы, имеющие резервуары возбудителя среди дикой природы, в том числе и в водных экосистемах.

Сегодня известно, что некоторые природно-климатические условия служат абсолютным барьером для развития эпидемического процесса не только при трансмиссивных, но и многих не трансмиссивных болезнях. Эти условия определяют не только эндемичность и не эндемичность территории по конкретной нозоформе, но и сезон появления

больных. К природно-климатическим условиям относят не только температуру и влажность, но и продолжительность светового дня.

Начиная с 1950 гг., разрабатывается концепция сапронозов [14]. Для возбудителей сапронозов характерно наличие двух экологических фаз существования - паразитарной и сапрофитной, что отличает их и от облигатных паразитов, имеющих только первую фазу, и от истинных сапрофитов, обладающих только второй фазой. Характерная черта возбудителей сапронозов - возможность увеличения численности популяции во внешней среде, что приводит к накоплению возбудителей в почве, воде или иных субстратах. При этом часто экологической нишей возбудителей сапронозов во внешней среде становился организм свободно живущих простейших. Экологическая специфика возбудителей сапронозов определяется сменой существенно различающихся по своим условиям сред обитания.

(1917-2009) и В. Ю. Литвин Г. П. Сомов (1938-2011) с сотр. показали, что патогенные бактерии-психротрофы адаптированы к температурному режиму почв и водоемов посредством лабильных ферментативных систем, а также способности к смене типов питания и метаболизма [15, 16]. Более того, оказалось, что для многих патогенных или потенциально патогенных микроорганизмов паразитирование в организме человека или теплокровных животных становится эпизодической и даже «тупиковой» формой существования. Эти микроорганизмы полноправные члены почвенных и водных экосистем, а благодаря факторам патогенности они избегают массовой гибели в результате хищничества. Часто хозяевами таких микроорганизмов выступают одноклеточные гидробионты, поддерживающие численность и вирулентность бактериальной популяции в сообществах почв и водоемов [17].

С открытием некультивируемых форм бактерий – жизнеспособных и вирулентных – стало ясно, что представление о судьбе патогенных микробов в окружающей среде, основанное только на бактериологических исследованиях явно неполно. То, что считалось «отмиранием», оказалось адаптивной изменчивостью. Группа исследователей, возглавляемых А. Л. Гинцбургом, установила, что при смене условий некультивируемые покоящиеся формы реверсируют в вегетативные, способные вызывать эпидемические проявления [18]. Эти механизмы обеспечивают сохранение возбудителей в неблагоприятные межэпидемические или межэпизоотические периоды.

Пересматривается и другое утверждение Л. В. Громашевского, принятое в отечественной эпидемиологии, о локализации возбудителя и ведущем механизме его передачи, как идеальной основе для классификации инфекций. По мнению Сергиев В. П., Литвин В. Ю. с соавт., в это «прокрустово ложе» не укладывались не только некоторые инфекционные, но большинство микозов

и паразитарных болезней [19]. Существует некий эпидемиологический (эпизоотологический) парадокс – иногда при наличии необходимых предпосылок классической эпидемиологии: одновременное присутствие возбудителя, восприимчивых хозяев и условий передачи (высокий уровень контактов или наличие переносчиков) заболеваемость людей (животных) отсутствует годами, даже десятилетиями, и вдруг «внезапно» без видимых причин сменяется периодом всплеска заболеваемости [20]. Этот парадокс с позиции «фетишизации микроба» (термин Л. В. Громашевского) В. Д. Беляков предложил искать в клонально-селекционных процессах, вызывающих адаптивную перестройку популяции возбудителя. Согласно этим процессам межэпидемическому периоду соответствует резервационная стадия существования возбудителя, которая обеспечивает длительное сохранение возбудителя в популяции без активного проявления эпидемического процесса [21].

Эпидемиология – одна из быстро развивающихся областей медицины. В ней появляются новые гипотезы и теории, призванные объяснить вновь накапливаемые факты.

В. Д. Беляков создал теорию саморегуляции паразитарных систем [7, 21]. Главное в этой теории, что носит, несомненно, фундаментальный и универсальный характер — это то, что межпопуляционное взаимоотношение паразита и хозяина представляет собой систему, подчиняющуюся внутренним саморегулирующимся процессам.

Б. Л. Черкасский – автор социально-экологической концепции, которая отражает взаимосвязь эпидемического процесса с многообразными природными и социальными условиями жизни общества [22]. В соответствии с социальноэкологической концепцией паразитарная система является хотя и важнейшей, но лишь составной частью, одним из уровней целостной системы эпидемического процесса. Посредством механизма передачи она связана с природной средой обитания. В совокупности паразитарная система и среда обитания образуют эпидемиологическую экологическую систему, или экосистемный уровень системы эпидемического процесса. Экосистемный уровень отражает экологию паразита в популяциях биологических хозяев и на объектах окружающей среды, служащих регуляторами жизнедеятельности, гетерогенности и изменчивости структуры популяции паразита. На этом уровне социальные факторы влияют на паразитарную систему извне, играя роль внешних условий ее функционирования. По мнению автора, системный подход открывает возможность цельного восприятия как эпидемического процесса, так и системы целенаправленной борьбы и профилактики инфекционных болезней.

К значительным достижениям российской эпидемиологии следует отнести разработку теории массовой плановой иммунизации как основы регулирования заболеваемости «управляемыми

инфекциями» и ее практическое воплощение. Успехи советской эпидемиологии лежат в основе Расширенной программы иммунизации Всемирной организации здравоохранения. По мнению авторов, из-за языкового барьера многие давние наши достижения в организации борьбы с инфекциями, противоэпидемического обслуживания и поддержания эпидемического благополучия только сейчас с удивлением открывает, а иногда заново изобретает зарубежные коллеги-эпидемиологи [19].

Третья судьбоносная дискуссия, захватившая медицину, также касалась проблем причинности. Она была направлена против сформировавшихся представлений о «монокаузальности» после открытия возбудителей инфекционных болезней. [23].

Инициатором дискуссии стал известный советский патолог И. В. Давыдовский (1887–1968), написавший: «Причина состоит во внедрении патогенного микроорганизма в организм человека, и суть болезни состоит во влиянии патогенных свойств возбудителя на организм человека» [23]. Итогом этой дискуссии стало формирование современного понимания причин развития патологии. Суть новой концепции о причинности можно сформулировать двумя положениями:

- причина состоит во взаимодействии причинных факторов (химических, физических, психогенных, биологических) с восприимчивыми к этим факторам людьми;
- 2) причина многокомпонентна.

Последняя масштабная дискуссия касалась путей развития отечественной эпидемиологии в современный период. Успехи борьбы с эпидемиями, общее снижение инфекционной заболеваемости в развитых странах мира после второй мировой войны привели к общему улучшению здоровья населения. Однако иные процессы, имеющие эпидемиологическую значимость: урбанизация, индустриализация, автоматизация, химизация, снижение качества среды обитания, появление новых, ранее не известных миру материалов, изменение ритма жизни и человеческих взаимоотношений - все это привело к росту заболеваемости неинфекционными болезнями: сердечно-сосудистыми, онкологическими, психическими и др., а также к травматизму, приобретшему признаки эпидемий. В экономически развитых странах раньше сказались последствия индустриализации и урбанизации, обозначаемые как «эпидемиологический переход» и проявившиеся в значительном увеличении и даже доминировании соматической патологии [24].

Вместе с тем, еще в 30-х годах прошлого столетия проф. В. А. Башенин (1882–1978) высказал идею об эпидемиологии как фундаментальной медицинской науке, предметом которой должна быть любая патология, а не только инфекционная [25]. К 50-м годам ушедшего века сложившаяся ситуация побудила вновь выдвинуть

идею использования потенциала, опыта эпидемиологии инфекционных болезней [26, 27] в изучении причин формирования массовой заболеваемости неинфекционными болезнями и борьбе с ней.

Эпидемиологические исследования раскрыли причины врожденных пороков развития, доказали роль курения в формировании рака легких, были изучены и ранжированы факторы риска развития ИБС и др. Все перечисленные исследования в международной науке и практике получили название «неинфекционной эпидемиологии» [28–30].

Относительная закрытость и самобытное развитие отечественной эпидемиологии породили ряд проблем (теоретического, терминологического, методического, организационного характера), требующих решения. В России эпидемиологию внедряли в первую очередь земские врачи, а во второй половине XX века - известные клиницисты, организаторы здравоохранения О. М. Астафьев, И. К. Шхвацабая, Н. Н. Блохин, А. В. Чаклин, В. М. Вихерт, Е. И. Чазов, В. В. Двойрин, Р. Г. Оганов и др. [31-37], а также наши видные эпидемиологи В. Д. Беляков, Л. И. Шляхтенко, Р. Х. Яфаев, Л. П. Зуева и др. [29, 38, 39]. Сторонникам нового пути развития эпидемиологии удалось добиться многого: пересмотрены образовательные стандарты и программы обучения по эпидемиологии в вузах страны; вышли в свет новые учебник и учебные пособия по эпидемиологии [40-43]; введен в действие новый паспорт научной специальности 14.02.02-эпидемиология [44, 45].

Современный период развития эпидемиологии - развитие на популяционном уровне. Для периода характерно дальнейшее развитие эпидемиологии инфекционных болезней и решение задач, перечень которых не только не уменьшается, но увеличивается. Даже вне эпидемий инфекционные болезни сохраняют свою исключительную социальную и экономическую значимость. Мировая экономика теряет 60 млрд в год из-за мировых эпидемий. Согласно отчету Комиссии по разработке принципов исключения рисков в глобальном здравоохранении будущего (GHRF), затраты на предотвращение пандемий и борьбу с ними необходимо увеличить минимум на 4,5 млрд долларов в год. По мнению экспертов GHRF, ВОЗ должна создать центр готовности к чрезвычайным ситуациям в здравоохранении и быстрого реагирования на них. Это должна быть независимая организация с собственным руководством и финансовым фондом, которая займется координацией действий по борьбе с угрозой глобальных эпидемий.

За последние десятилетия произошли существенные изменения эпидемиологических и клинических проявлений инфекционных болезней [46, 47]. Этому способствовал целый ряд факторов социально-экономического, экологического, демографического порядка. Глобализация применительно к инфекционным болезням меняет существо эпидемического процесса, влияет на все его три элемента. Нередко

она способствует формированию благоприятных условий распространения многих инфекционных болезней и изменению их структуры [48].

Опасность инфекционных болезней связана не только с «реставрацией» хорошо известных, но уже порядком забытых заболеваний, но и с появлением новых, прежде не известных человечеству инфекций [49]. Ежегодно их перечень пополняется на 1-2 новые болезни. Спектр возможных возбудителей болезней у человека (в том числе и хронических инфекций) со временем будет продолжать расширяться. Эволюция эпидемиологии неизбежно связана с открытием новых инфекционных болезней, что в будущем приведет к дальнейшему увеличению значимости инфекционного фактора в общей патологии человека. Часть «новых» возбудителей стало известным в результате контакта человека с природным очагом или больными сельскохозяйственными и домашними животными, приведшего к переходу возбудителя от энзоотической циркуляции к паразитированию и в человеке (в частности, геморрагические лихорадки Ласса, Марбург, Эбола, группа болезней, вызываемых хантавирусами, криптоспоридиоз).

Ситуацию усугубляет растущая устойчивость микроорганизмов к используемым лекарственным препаратам и дезинфектантам. Эта проблема приобрела всеобъемлющий характер и неслучайно в рамках 71-й Генеральной Ассамблеи ООН обсуждался глобальный план сдерживания антибиотикорезистентности у микроорганизмов. Если не удастся остановить процесс нарастания антибиотикорезистентности, то по прогнозу экспертов, к 2050 г. вероятно около 10 млн человек будут умирать ежегодно от инфекций, возбудители которых резистентны к антимикробным препаратам. Это больше, чем смертность от онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, доминирующих сегодня в структуре смертности населения.

В настоящее время в России разработана и реализуется Национальная стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 г. и дальнейшую перспективу.

Наконец, известно, что широкое бесконтрольное применение антибиотиков вызывает изменение микробного биоценоза человека, снижает его сопротивляемость по отношению к микроорганизмам. Ухудшившаяся экологическая обстановка, стрессы и психоэмоциональные перегрузки привели к значительному увеличению распространенности иммунодефицитов. Следствием этого существенно возросло эпидемическое значение условно-патогенных микроорганизмов и увеличение частоты заболеваемости оппортунистическими инфекциями.

Все чаще регистрируют микст-инфекции, необычные комбинации известных инфекций. В клинических

и экспериментальных исследованиях накоплено немало фактов по особенностям течения сочетанных болезней. Рост сочетанной инфекционной патологии можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционной патологии [50]. Полиэтиологичность инфекционной патологии создает неизбежные сложности в диагностике, выборе препаратов для лечения, подходов к эпидемиологическому надзору и профилактике, что требует адекватного реагирования с позиций нормативной, методологической базы и подготовки специалистов [51]. Вместе с тем, сегодня крайне слабо изучена коморбидность в эпидемиологии, особенности развития эпидемических процессов при микст-инфекциях. Становится очевидным необходимость в разработке адаптированных параметров эпидемиологического надзора и мер профилактики сочетанных инфекций.

Важно отметить, что эпидемиология инфекционных болезней не остановилась в своем научном развитии, а напротив, наряду с сохранением достижений отечественной эпидемиологической школы интенсивно обогащается в теоретическом и научно-практическом аспектах [52]. Для современного периода развития эпидемиологии характерно углубление теоретических представлений о механизме и проявлениях эпидемического процесса. Сформулировано понятие о глобализации и эволюции эпидемического процесса [46,48]. Создана концепция универсальности глобальных изменений эпидемического процесса антропонозов с различной степенью управляемости [53]. Разработано положение об унификации системы эпидемиологического надзора и профилактики при сходных в эпидемиологическом плане инфекциях [53, 54], создано учение о предэпидемической диагностике [55], сформулирована современная Концепция управления эпидемическим процессом [54–56]. Разработаны концептуальные основы риск-менеджмента в эпидемиологии [57], активно внедряемые при создании стратегии обеспечения эпидемиологической безопасности в медицинских учреждениях и управления вакцинопрофилактикой. Накоплен материал, свидетельствующий о широком распространении сочетанной соматической и инфекционной патологии, ведутся работы по изучению коморбидности в эпидемиологии.

Можно считать завершенной дискуссию о содержании термина эпидемиологический надзор. Большинство считает синонимами надзор и мониторинг, определяя надзор как подсистему информационного обслуживания системы управления эпидемическим процессом [6, 55, 56]. Задачей эпидемиологического надзора является обеспечение необходимой информацией (минимизация неопределенности) для принятия управленческого решения в системе управления эпидемическим процессом. Однако следует признать, что в целом информационно-аналитическая подсистема эпидемиологического надзора сегодня нуждается

в серьезной модернизации. Методы сбора, хранения и обработки, обмена информацией зачастую не соответствуют потребностям сегодняшнего дня. Дальнейшее совершенствование системы управления эпидемическим процессом предполагает, прежде всего, разработку и внедрение новых технологий эпидемиологического надзора и контроля. В первую очередь, это касается широкого использования молекулярно-биологических и генетических исследований, без которых сегодня невозможно осуществлять эпидемиологическую диагностику и прогнозирование развития эпидемического процесса. Следует подчеркнуть, что мы находимся сегодня на пороге вхождения в метагеномную эру изучения мира патогенных бактерий и вирусов [58].

На наших глазах происходит смена вековой парадигмы диагностики и надзора за инфекционными болезнями: вместо поиска отдельных возбудителей — возникает возможность открыть в любом образце биологического материала весь многовидовой спектр генетического материала (метагеном) с последующей его идентификацией по видам, субтипам, генетическим линиям. Все это достигается без культивирования бактерий и вирусов, благодаря приемам амплификации и полного секвенирования всего метагенома.

Генетические технологии составляют основу предиктивной и персонализированной медицины. За сравнительно короткий путь они достигли действительно фантастического уровня: от выявления точечных мутаций, до расшифровки генома и старта полномасштабных геномных и постгеномных исследований. Сегодня в стадии реализации задача генетического анализа для определения риска развития социально-значимых болезней и определения фенотипических проявлений ранних стадий заболеваний. Современные установки позволяют секвенировать до 20 тыс. геномов в год, а стоимость процедуры упала до 1 тыс. долларов. Недалеко то время, когда эти исследования станут рутинными и будут осуществляться в массовом порядке.

Наконец, наряду с адекватным мониторингом использования лекарств и предотвращение их побочного действия с учетом индивидуальных, генетических особенностей пациента проводится работа по популяционному генетическому анализу, прогнозу и разработке профилактических мероприятий для групп повышенного риска.

Существует справедливая точка зрения, что механизм возникновения эпидемий невозможно познать только эпидемиологическими наблюдениями, которые концентрируются на внешней количественной стороне динамики заболеваемости [59]. Естественно, недопустимо отрывать внешние проявления эпидемического процесса от его внутренних движущих сил и сопутствующих изменений, происходящих в обществе и окружающей среде. По мнению известных отечественных ученых [60]

решение проблемы эффективности защиты населения от массовых вирусных инфекций на современном уровне невозможно без учета межэтнического полиморфизма HLA, определяющего чувствительность к инфекциям и реакцию на массовую вакцинацию. Современные достижения генетики человека делают возможным последовательно выводить систему профилактической медицины на уровень генетической персонализации. Помимо генетических исследований, генной инженерии набирает силу и эпигенетика - исследование закономерностей экспрессии (включения/выключения) генов в клетке без изменения самой генетической информации. Как оказалось, помимо редактирования генома, возможен и обратный процесс, корректировка генов человека белками-ферментами. Есть мнение, что «когда-нибудь, вместо лекарственных и профилактических препаратов пациентам будут прописывать молекулярные переключатели различных встроенных генов, срабатывающие в нужном месте в нужное время, вместо того чтобы назначать лекарства нередко вызывающие серьезные побочные эффекты» (Дж. Козубек (Jim Cozubek), 2015).

В последние годы проводились интенсивные исследования по разработке методов математического моделирования эпидемического процесса, созданию электронных баз и атласов ряда инфекций, внедрению геоинформационных систем. Создано большое количество атласов здоровья, позволяющих на национальном, региональном или местном уровнях изучать особенности заболеваний. Бумажная форма карты всё чаще дополняется или заменяется цифровыми и веб-формами, что позволяет быстро обновлять информацию. Сегодня медицинская картография широко применяется в эпидемиологических исследованиях и способствует проверке гипотез по определению факторов, связанных с распространением заболеваний (например, источники воздействия, социальные детерминанты). Как средство коммуникации карта используется для выделения групп наподверженных риску заболевания или для прогнозирования развития ситуации. Эти возможности медицинских карт часто дополняются геостатистическими инструментами пространственного анализа и визуализации [60].

Вместе с тем, следует особо отметить, что эпидемиологический метод, сформировавшийся в недрах эпидемиологии инфекционных болезней, оказался чрезвычайно эффективным при изучении закономерностей распространения среди населения различных патологических состояний [61, 62]. Не случайно эпидемиологию называют «диагностической дисциплиной общественного здравоохранения» [63]. В этой связи эпидемиологические исследования служат инструментом, помогающим принимать управленческие решения в сфере общественного здравоохранения, основанные на научных данных,

вскрытых причинно-следственных связях и здравом смысле.

В соответствии с новым паспортом научной специальности 14.02.02, утвержденным Минобрнауки в 2009, 2017 гг. эпидемиология – это фундаментальная медицинская наука, относящаяся к области профилактической медицины и изучающая причины возникновения и особенности распространения болезней (как инфекционной, так и неинфекционной природы) в обществе с целью применения полученных знаний для решения проблем здравоохранения (профилактики заболеваемости).

На наш взгляд структура современной эпидемиологии включает: общую эпидемиологию (эпидемиологические принципы изучения болезней человека, эпидемиологические диагностика и исследования, управление и организация профилактической и противоэпидемической деятельности), эпидемиологию инфекционных болезней (общая и частная), военную и госпитальную эпидемиологию и эпидемиологию неинфекционных болезней [64]. При этом в эпидемиологию инфекционных болезней входят такие разделы, как «вакцинология», «дезинфектология», «паразитология», которые в свою очередь являются по большому счету отдельными дисциплинами.

В последние годы интенсивно развивается госпитальная эпидемиология — эпидемиология заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи и вызванных главным образом условно-патогенными микроорганизмами, их госпитальными штаммами, распространение которых принципиально отличается от распространения возбудителей традиционных инфекций.

Стратегической задачей здравоохранения сегодня является обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной больничной среды. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются важнейшей составляющей этой проблемы в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства [65, 66]. Интенсивное развитие высокотехнологичных, инвазивных методов диагностики и лечения в сочетании с широким распространением микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью определяют необходимость непрерывного совершенствования систем надзора и контроля ИСМП.

Широкое применение эпидемиологических исследований в клиниках в конце 1990-х гг. привело к формированию нового раздела эпидемиологии — клинической эпидемиологии, которая в свою очередь является основой доказательной, или научно-обоснованной медицины [67, 68]. Нередко клиническую эпидемиологию отождествляют с госпитальной эпидемиологией, на самом деле это далеко не так. Объекты их исследования существенно различаются. Можно сказать, что клиническая эпидемиология — это раздел

эпидемиологии, включающий в себя методологию получения в эпидемиологических исследованиях научно-обоснованной доказательной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики, для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента [6, 41].

Задачей клинической эпидемиологии является разработка научных основ врачебной практики – клинических рекомендаций, свода правил для принятия клинических решений. В нашей стране клиническая эпидемиология пока еще не получила должного развития. К сожалению, многие клинические рекомендации до сих пор построены на чисто эмпирическом опыте и не имеют достаточной доказательной базы.

«Медицина должна быть доказательной» — этот лозунг призван стать не просто декларацией и уделом исследовательской деятельности, но и идеологией современной медицины, пронизывающей все ее сферы и уровни, от первичной до высокотехнологичной медицинской помощи. В полной мере это относится и к профилактической медицине.

Развитие клинической эпидемиологии является необходимой предпосылкой для прогресса в медицинской науке и совершенствования практической деятельности. Многие ведущие медицинские университеты ввели клиническую эпидемиологию в обязательный курс в качестве одной из фундаментальных дисциплин. В последние годы сотрудниками нашей кафедры разработаны и изданы примерная типовая программа и соответствующие учебные пособия по преподаванию клинической эпидемиологии и доказательной медицины, выдержавшие 2 издания [41]. Расширение преподавания и исследований по клинической эпидемиологии в различных сферах медицинской науки и практики и повышение их качества - одна из наших задач ближайшего будущего.

сожалению, приходится констатировать тот факт, что эпидемиология неинфекционных болезней находится сегодня на более низкой ступени развития, чем эпидемиология инфекционных болезней [69]. Теоретическая основа эпидемиологии неинфекционных болезней не получила существенного развития в последние годы и, по-прежнему, остается достаточно слабой. Попытки перенести учение об эпидемическом процессе и другие теоретические концепции эпидемиологии инфекционных болезней на неинфекционную патологию были неудачными. Поэтому сегодня необходимо на основе накопленных многочисленных фактических данных по эпидемиологическим проявлениям различных неинфекционных болезней осуществить теоретические анализ и обобщения с целью выявления закономерностей процесса формирования и распространения неинфекционной патологии.

Еще один важный раздел общей части эпидемиологии неинфекционных болезней – это разработка и создание информационно-аналитических

систем и систем управления. Назрела необходимость перехода от медицинской статистики – к системам типа эпидемиологического надзора (клинико-эпидемиологического мониторинга) за отдельными неинфекционными заболеваниями, да и всей соматической патологией; от отдельных профилактических мероприятий и программ – к системе управления заболеваемостью населения.

Подводя итог сказанному, следует констатировать, что к сожалению, такое целостное восприятие эпидемиологии как медицинской науки, предметная область которой включает всю патологию человека – и инфекционную, и неинфекционную, не нашло пока понимания и официального воплощения в практической деятельности эпидемиологов – ни в органах и учреждениях Роспотребнадзора, ни в органах и учреждениях здравоохранения.

Уже сложился и растет разрыв между научными и практическими сторонами эпидемиологии. Нарастают проблемы и в образовательной сфере — мы учим эпидемиологии в ее современном международном понимании и ролью в медицине, а в работе наши выпускники сталкиваются с другими подходами и положениями, бытующими в практической медицине.

На пути решения этих проблем еще предстоит решить целый ряд вопросов, что позволит на основе богатейшего теоретического наследия отечественной эпидемиологии прийти к международному пониманию места и значимости эпидемиологии в структуре медицинских наук. Это связано с процессами интеграции России в мировое сообщество, формированием общего информационного и образовательного пространства.

#### Литература

- 1. Вогралик Г. Ф. Учение об эпидемических заболеваниях. В 2 ч. Томск; 1935: 160.
- 2. Руднев В. И. Гиппократ. Избранные книги. Москва; 1936.
- 3. Гиппократ. Избранные книги. пер. с греч. В. И. Руднева. Москва. Сварог. 1994: 736.
- 4. Далматов В. В., Брико Н. И., Стасенко В. Л. История эпидемиологии как отражение важнейших дискуссий в медицине. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011; 2: 66–70.
- 5. Фракасторо Д. О контагии, контагиозных болезнях и лечении. Москва. Изд. Академии Наук СССР.1954: 324.
- 6. Брико Н. И., Зуева Л. П., Покровский В. И. и др. Эпидемиология: учебник в 2 т Москва. МИА; 2013.
- 7. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология: Учебник. Москва. 1989.
- 8. Беляков В. Д. Избранные лекции по общей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний. Москва. 1995.
- 9. Заболотный Д. К. Основы эпидемиологии. Москва–Ленинград. 1927.
- 10. Громашевский Л. В. Общая эпидемиология. Москва. 1942. 1965.
- 11. Громашевский Л. В. Теоретические вопросы: Избранные труды. Т. 2.. Киев. Здоровье , 1987: 359.
- 12. Елкин И. И. Эпидемиология. Учебник. 1979.
- 13. Павловский Е. Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов. Москва–Ленинград. 1964.
- 14. Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1958; 8.
- 15. Сомов Г. П., Бузолева Л. С. Некоторые аспекты экологии возбудителей сапрозоонозов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002; 1: 8–11.
- 16. Сомов Г. П., Литвин В. Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Экологические аспекты. Новосибирск. 1988.
- 17. Литвин В. Ю., Коренберг Э. И. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века. Паразитология. 1999; 33 (3): 179–191.
- 18. Литвин В. Ю., Гинцбург А. Л., Пушкарева В. И., Романова Ю. М., Боев Б. В. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. Москва. Фармарус-Принт. 1997: 256.
- 19. Сергиев В. П., Литвин В. Ю., Диденко Л. В., Малышев Н. А., Дрынов И. Д. История становления эпидемиологии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2002; 3–4; 11–15.
- 20. Сергиев В. П. Болезни человека как отражение межвидовой борьбы. Микробиология. 2007; 3: 97–102.
- 21. Беляков В. Д., Голубев Д. Б., Каминский Г. Д., Тец В. В. Саморегуляция паразитарных систем. Москва. 1987: 240.
- 22. Черкасский Б. Л. Актуальные проблемы эпидемиологии в конце XX начале XXI веков: Актовая речь. Москва; 2004.
- 23. Давыдовский И. В. Проблема причинности в медицине (этиология). Москва; 1962.
- 24. Власов В. В. Эпидемиология: Учебное пособие. Москва; 2004.
- 25. Башенин В. А. Общая эпидемиология. Ленинград. 1936, 1958.
- 26. Биглхол Р., Бонита Р., Кьелстрем Т. Основы эпидемиологии. Женева; 1994.
- 27. Мак Манн Б., Пью Т., Ипсен Д. Применение эпидемологических методов при изучении неинфекционных заболеваний. Москва. 1965.
- 28. Morabia A. History of epidemiologic methods. Soz.-Präventivmed. 2001; 46: 001–006.
- 29. Беляков В. Д., Чаклин А. В., Голубев И. Р., Каминский Г.Д. Общие принципы и методические основы эпидемиологии неинфекционных заболеваний. В кн.: Труды АМН СССР. Москва. 1986; 1: 72–91.
- 30. Избранные вопросы эпидемиологии. И.И. Рогозин, В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев, ред. Москва. 1964.
- 31. Астафьев О. М. Эпидемиологическое изучение заболеваний дыхательных путей у населения, проживающего в зонах промышленного производства белково-витаминных концентратов: Дис. ... канд. мед. наук. Ленинград. 1983.
- 32. Блохин Н. Н. Состояние и перспективы эпидемиологических исследований в онкологии. В кн: Труды АМН СССР. Москва.1986; 1: 24–36.
- 33. Двойрин В. В. Методы эпидемиологических исследований при злокачественных опухолях. Москва. 1975.
- 34. Снежневский А. В. Эпидемиологические исследования в психиатрии. В кн.: Труды АМН СССР. Москва. 1986; 1: 65–72.
- 35. Чазов Р. Г., Вихерт А. М., Оганов Р. Г. Эпидемиология основных сердечно-сосудистых заболеваний в СССР. В кн.:Труды АМН СССР. Москва. 1986; 1: 36–52.
- 36. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. А.М. Вихерт, А.В. Чаклин, ред. Москва. 1990.
- 37. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. И. К. Шхвацабая, В. И. Метелица, Г. Андерс, З. Бетиг, ред. Москва. 1977.
- 38. Шляхтенко Л. И. Основы эпидемиологии и эпидемиологическая диагностика неинфекционных болезней: Учебно-методич. пособие для врачей. Санкт-Петербург. 1994.
- 39. Зуева Л. П., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. Санкт-Петербург. 2005.
- 40. Беляков В. Д. Эволюция структуры медицинской науки и ее отражение в системе медицинского образования: Актовая речь. Москва. 1989.
- 41. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям: Учебное пособие для ВУЗов. Издательская группа «Гэотар-Медиа». В. И. Покровский, Н. И. Брико, ред. Москва. 2008, 2012
- 42. Брусина Е. Б., Дроздова О. М., Цитко А. А. К дискуссии об эпидемиологии как науке // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 5: 17–19.
- 43. Шляхтенко Л. И. Новые направления в современной эпидемиологии: Актовая речь. Санкт-Петербург; 1998.
- 44. Покровский В. И., Далматов В. В, Стасенко В. Л. и др. Проект паспорта научной специальности 14.00.30 эпидемиология. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009; 5: 53–56.
- 45. Приказ Минобрнауки России от 23.10.2017 N 1027«Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.11.2017 N 48962)
- 46. Покровский В. И., Онищенко Г. П., Черкасский В. Л. Эволюция инфекционных болезней в России в ХХ веке. Москва. Медицина. 2003: 664.
- 47. Малеев В. В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006; 4: 11–15.
- 48. Брико Н. И., Покровский В. И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010; 4: 4–102.
- 49. Шкарин, В. В., Ковалишена О. В. Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы. Н. Новгород. НГМА. 2012; 483.
- шкарин В. В., Благонравова А. С. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций. Н. Новгород. НГМА. 2017; 400.

- 51. Савилов Е. Д., Колесников С. Н., Брико Н. И. Коморбидность в эпидемиологии новый тренд в исследованиях общественного здоровья. Журн. микробиол. 2016; (4): 66-75
- Шкарин В. В., Ковалишена О. В. Концепция развития отечественной эпидемиологии. Вопросы для обсуждения. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009; 2: 68-72.
- 53. Миндлина А. Я., Брико Н. И., Полибин Р. В. Универсальность изменений в проявлениях эпидемического процесса антропонозных инфекций за последние десятилетия. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015; (5): 12 –20.
- 54. Лыткина И. Н., Михеева И. В. Унификация системы управления эпидемическим процессом кори, эпидемического паротита и краснухи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011; 1 (56): 8-14.
- 55. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. Москва. Медицина. 2001.
- 56. Симонова Е. Г Концепция управления эпидемическим процессом от теории к практике. Медицинский альманах, 2012; 3 (22): 43–46.
- 57. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017; 6 (97): 73-78.
- 58. Жебрун А. Б. Молекулярная, геномная, метагеномная эпидемиология: перспективы // Инфекция и иммунитет. 2013; 3: 105–106.
- 59. Морозова Л. Ф., Сергиев В. П., Филатов Н. Н. Геоинформационные технологии в профилактике инфекционных и паразитарных болезней. Москва. Наука.
- 60. Онищенко Г. Г., Киселев О. И. Научные основы конструирования противогрииппоззгых вакцин в соответствии с генетическим профилем населения. Доклад на научной сессии общего собрания членов РАН «Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств» 8 декабря 2015 г.
- 61. Шляхтенко Л. И., Лялина Л. В. Определение и предмет современной эпидемиологии. Журнал микробиологии. 1997; 1: 94-99.
- 62. Далматов В. В., Стасенко В. Л. Современная эпидемиология: предмет, метод, цель // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 5: 8–14.
- 63. Gordon J. Epidemiology: The diagnostic discipline of public health. The Roy. Sanitary Inst. J. 1954; 74 (7): 123-127.
- 64. Брико Н.И., Покровский В.И. Структура и содержание современной эпидемиологии // Журнал микробиологии. 2010; 3: 90–95.
- 65. Брико Н. И., Брусина Е. Б. Стратегические задачи профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Федеральный справочник Здравоохранение России АНО «Центр стратегических программ» Москва. 2017: 335–339. 66. Найговзина Н. Б., Попова А. Ю. Бирюкова Е. Е., Ежлова Е. Б., Игонина Е. П., Покровский В. И. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики
- инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018;
- 67. Флетчер Р., Флетчер В., Вагнер Х. Клиническая эпидемиология. 3-е изд. Москва. Медиа Сфера. 2004.
- 68. Брико Н.И., Полибин Р.В., Миндлина А.Я Теоретические и методологические аспекты клинической эпидемиологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика.
- 69. Шкарин В. В., Ковалишена О. В. О концепции развития отечественной эпидемиологии: 5 лет спустя. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 1:9–14.

#### References

- Vogralik G.F. The doctrine of epidemic diseases. Tomsk;1935: 160.
- Rudnev V. I. Hippocrates. Moscow. 1936 (in Russian).
- Hippocrates. V. I.. Rudnev, transl. Moscow. Svarog. 1994: 736 (in Russian).
- Dalmatov VV, Briko NI, Stasenko VL. The history of epidemiology as a reflection of the most important discussions in medicine. Epidemiology and infectious diseases. Topical issues. 2011; 2: 66-70 (in Russian).
- Fracastoro G. On contagion, contagious diseases and treatment. M.: Publishing house of the Academy of Sciences SSSR. 1954: 324 (in Russian).
- Briko NI, Zueva LP, Pokrovsky VI Epidemiology: a textbook in 2 volumes. M.: MIA, 2013 (in Russian). Belyakov VD, Yafaev R.Kh. Epidemiology: A Textbook; 1989 (in Russian).
- Belyakov V.D. Selected lectures on the general epidemiology of infectious and non-infectious diseases. Moscow. 1995.
- Zabolotny DK Fundamentals of Epidemiology. Moscow-Leningrad. 1927 (in Russian).
- 10. Gromashevsky L.V. General epidemiology. Moscow. 1942; 1965 (in Russian)
- 11. Gromashevsky L.V. Selected works. Theoretical issues. Kiev. Health. 1987: 359 (in Russian).
- 12. Elkin II. Epidemiology. Textbook; 1979 (in Russian).
- 13. Pavlovsky E.N. The natural focality of vector-borne diseases in connection with the landscape epidemiology of zooanthroponoses. Moscow-Leningrad. 1964 (in Russian).
- 14. Terskikh V.I. Sapronoses (on the diseases of humans and animals caused by microbes that can reproduce outside the organism in the external environment, which is their habitat). Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1958; 8 (in Russian).
- 15. Somov GP, Buzoleva LS. Some aspects of the ecology of causative agents of saprozonoses // Epidemiology and infectious diseases. 2002; 1:8 11 (in Russian).
- 16. Somov GP, Lytvyn VYu. Saprophyticism and parasitism of pathogenic bacteria. Ecological aspects. Novosibirsk. 1988 (in Russian).
- 17. Litvin V.Yu., Korenberg E.I. Natural focality of diseases: the development of the concept by the end of the century. Parasitology. 1999; 33 (3): 179–191 (in Russian).
- 18. Litvin V.Yu., Gintsburg A.L., Pushkareva VI, Romanova Yu.M., Boev B.V. Epidemiological aspects of the ecology of bacteria. Farmarus-Print. Moscow. 1997: 256 (in Russian).
  19. Sergiev VP, Lytvyn VYu., Didenko LV, Malyshev NA, Drinov ID. The history of the emergence of epidemiology. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2002; 3–4;
- 20. Sergiev V.P. Diseases of man as a reflection of interspecies struggle. Microbiology. 2007; 3: 97–102 (in Russian).
- 21. Belyakov VD, Golubev DB, Kaminsky GD, Tets VV Self-regulation of parasitic systems. Moscow. 1987: 240 (in Russian).
- 22. Cherkassky BL Actual problems of epidemiology in the late XX early XXI centuries: Assembly speech. Moscow. 2004 (in Russian).
- Davydovsky IV. The problem of causality in medicine (etiology). Moscow. 1962 (in Russian).
   Vlasov VV. Epidemiology: Textbook. Moscow. 2004 (in Russian).
- 25. Bashenin VA. General epidemiology. Leningrad. 1936, 1958 (in Russian).
- 26. Biglhol R, Bonita R, Kjelstrom T. Fundamentals of epidemiology. Geneva; 1994.
- 27. McMann B., Pugh T., Ipsen D. Application of epidemiological methods in the study of non-communicable diseases. Moscow. 1965(in Russian).
- 28. Morabia A. History of epidemiologic methods. Soz.-Präventivmed. 2001; 46: 001-006.
- 29. Belyakov VD, Chaklin AV, Golubev IR, Kaminsky G.D. General principles and methodological foundations of the epidemiology of noncommunicable diseases. In: Proceedings of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1986; 1: 72–91 (in Russian).
- 30. Selected issues of epidemiology. Ed.: I Rogozin, VD Belyakov, RKh Yafaev. Moscow. 1964 (in Russian).
- 31. Astafiev OM. Epidemiological study of respiratory tract diseases in the population living in industrial production zones of protein and vitamin concentrates Doctorate of med. sci. diss. Leningrad. 1983 (in Russian).
- Blokhin NN. The state and prospects of epidemiological research in oncology. In: Proceedings of the Academy of Medical Sciences of the USSR. 1986; 1: 24 36 (in Russian).
- 33. Dvoyrin VV. Methods of epidemiological studies in malignant tumors. Moscow.1975 (in Russian).
- 34. Snezhnevsky AV. Epidemiological studies in psychiatry. In: Proceedings of the Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow. 1986; 1: 65–72 (in Russian).
- 35. Chazov RG, Vihert AM, Oganov RG. Epidemiology of major cardiovascular diseases in the USSR. In the book: Proceedings of the Academy of Medical Sciences of the USSR. Moscow. 1986; 1: 36-52 (in Russian).
- 36. Epidemiology of noncommunicable diseases. Ed.: Vichert AM, Chaklin AV. 1990 (in Russian).
- 37. Epidemiology of cardiovascular diseases. Ed.: IK Shkhvatsabai, VI Metelitsa, G. Anders, Z. Betig. Moscow.1977 (in Russian).
- 38. Shlyakhtenko LI, Fundamentals of epidemiology and epidemiological diagnosis of noncommunicable diseases: Educational-methodical. manual for doctors. St. Petersburg; 1994 (in Russian).
- 39. Zueva LP, Yafaev R Kh. Epidemiology. St. Petersburg; 2005 (in Russian).
- 40. Belyakov VD. Evolution of the structure of medical science and its reflection in the system of medical education: Assembly speech. Moscow. 1989 (in Russian).
- 41. General epidemiology with the basics of evidence-based medicine. A guide to practical exercises: A textbook for high schools. Ed.: NV Pokrovsky, NI. Brico. Geotar-Media. Moscow. 2008, 2012 (in Russian).
- 42. Brusina EB., Drozdova OM, Tsitko AA. To the discussion about epidemiology as a science. Epidemiology and infectious diseases. 2008; 5: 17–19 (in Russian).
- 43. Shlyakhtenko LI. New directions in modern epidemiology: Speech. St. Petersburg; 1998 (in Russian).
- 44. Pokrovsky VI, Dalmatov V.V., Stasenko V.L. et al. The project of the passport of the scientific specialty 14.00.30 epidemiology. Epidemiology and infectious diseases. 2009; 5: 53–56 (in Russian).
- 45. The Order of the Ministry of Education and Science of Russia of 10/23/2017 N 1027 «On approval of the nomenclature of scientific specialties for which academic degrees are awarded» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on November 20, 2017 No. 48962) (in Russian).
- 46. Pokrovsky VI, Onischenko GP, Cherkassky V.L. Evolution of infectious diseases in Russia in the twentieth century. Medicine. 2003: 664 (in Russian).

- 47. Maleev VV. Problems of infectious pathology at the present stage // Epidemiology and infectious diseases. 2006; 4: 11–15 (in Russian).
- 48. Briko NI, Pokrovsky VI Globalization and the epidemic process // Epidemiology and infectious diseases. 2010; 4: 4–102 (in Russian).
- 49. Shkarin, VV, Kovalishena O.V. New infections: systematization, problems, prospects. N. Novgorod: Publisher NGMA. 2012: 483 (in Russian). 50. Shkarin VV, Blagonravova A.S. Epidemiological features of combined infections. N. Novgorod: Publisher NGMA. 2017: 400 (in Russian).
- 51. Savilov ED., Kolesnikov SN, Brico NI. Comorbidity in epidemiology is a new trend in public health research. Jour. microbiol., 2016; (4): 66–75 (in Russian).
- 52. Shkarin VV, Kovalishen O.V. The concept of development of domestic epidemiology. Issues for discussion. Epidemiology and infectious diseases. 2009; 2: 68–72 (in Russian).
- 53. Mindlina AYa, Brico NI, Polibin RV. The universality of changes in manifestations of the epidemic process of anthroponous infections in recent decades. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2015; (5): 12-20 (in Russian).
- 54. Lytkina IN, Mikheeva IV Unification of the control system for the epidemic process of measles, mumps and rubella. Epidemiology and Vaccine Prevention 2011; 1 (56): 8-14 (in Russian).
- 55. Cherkassky BL. Guidelines for general epidemiology. Medicine. Moscow. 2001(in Russian).
- 56. Simonova EG. The concept of epidemic process management from theory to practice. Medical Almanac2012; 3 (22): 43-46 (in Russian).
- 57. Shugaeva SN, Savilov ED. Risk in epidemiology: terminology, basic definitions and systematization of concepts. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 6 (97):
- 58. Zhebrun AB. Molecular, genomic, metagenomic epidemiology: perspectives. Infection and immunity. 2013; 3: 105–106 (in Russian).
- 59. Morozova LF, Sergiev VP, Filatov NN. Geoinformation technologies in the prevention of infectious and parasitic diseases. Science. Moscow. 2017: 191 (in Russian).
- 60. Onishchenko GG, Kiselev OI Scientific foundations of the design of antipruritic vaccines in accordance with the genetic profile of the population. Report at the scientific session of the general meeting of members of the RAS «Scientific fundamentals of the effectiveness and safety of medicines» December 8, 2015 (in Russian).
- 61. Shlyakhtenko LI, Lyalina LV. Definition and subject of modern epidemiology // J. microbiology. 1997; 1: 94–99 (in Russian).
- 62. Dalmatov VV, Stasenko VL. Modern epidemiology: subject, method, goal // Epidemiology and infectious diseases. 2008; 5: 8–14 (in Russian).
- 63. Gordon J. Epidemiology: The diagnostic discipline of public health. The Roy. Sanitary Inst. J. 1954; 74 (7): 123–127.
  64. Brio NI, Pokrovsky VI. Structure and content of modern epidemiology // Journal of Microbiology. 2010; 3: 90–95 (in Russian).
- 65. Briko NI, Brusina EB. Strategic tasks of preventing infections associated with the provision of medical care. Federal Directory of Public Health of Russia ANO «Center for Strategic Programs». Moscow. 2017: 335–339 (in Russian).
- 66. Naigovzina NB, Popova AYu, Biryukova EE, Ezhlova EB, Igonina EP, Pokrovsky VI et al. Optimization of the system of measures for the control and prevention of infections associated with the provision of medical care in the Russian Federation. Epidemiology and infectious diseases. Actual questions. 2018; 1: 6–14(in Russian).
- 67. Letcher R., Fletcher V., Wagner H. Clinical Epidemiology. Media Sphere. Moscow. 2004 (in Russian).
- 68. Briko NI, Polibin RV, Mindlina AYa. Theoretical and methodological aspects of clinical epidemiology. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2012; 5: 8–11 (in Russian).
- 69. Shkarin VV, Kovalishen O.V. On the concept of the development of domestic epidemiology: 5 years later. Epidemiology and infectious diseases. 2013; 1: 9–14 (in Russian).

#### Об авторе

#### Николай Иванович Брико – академик РАН, профессор, д. м. н., заведую щий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).119435, г. Москва ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. (499) 248 04 13. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744 Author ID-7004344976.

#### **About the Author**

Nikolai I. Briko – academician of the Russian Academy of Sciences, Professor. Doctor of Medical Science, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, of Sechenov University.119435, г. В. Pirogovskaya, 2. 2. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744. Author ID-7004344976.

#### ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

#### Важнейшее обязательство в отношении искоренения эпидемий ВИЧ-инфекции, туберкулеза и вирусного гепатита в Европе принято ведомствами ООН на совещании высокого уровня по ликвидации туберкулеза

Впервые в истории борьбы с эпидемиями ВИЧинфекции, туберкулеза и вирусного гепатита – наиболее смертоносных инфекционных заболеваний в Европе были объединены усилия 14 ведомств ООН, чья готовность к решительным действиям была продемонстрирована принятием первого в своем роде документа «Общая позиция Организации Объединенных Наций в отношении ликвидации ВИЧ-инфекции, туберкулеза и вирусного гепатита посредством межсекторального сотрудничества» в Европейском регионе ВОЗ. Документ с изложением общей позиции был принят 27 сентября 2018 г. в Нью-Йорке в ходе совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по ликвидации туберкулеза, проходившего под тематическим девизом «Объединить усилия в целях ликвидации туберкулеза: безотлагательные глобальные меры в ответ на глобальную эпидемию».

«Поскольку такие проблемы, как миграция населения, отсутствие постоянного места жительства, недостаточное питание, нарушение прав человека, низкий уровень доступа к образованию, гендерное неравенство, стигма и дискриминация, существенно воздействуют на эти эпидемии, для оказания поддержки странам и спасения жизни людей система ООН должна действовать как единый механизм. Этот путь приближает нас к выполнению задач Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. – именно на это нацелена наша инициатива» - отметила д-р Nedret Emiroglu, директор по управлению программами EPБ BO3.

Документ с изложением Общей позиции, разработанный в рамках Целевой рабочей коалиции по обеспечению здоровья и благополучия, был подписан следующими 14-ю ведомствами ООН: Продовольственная и сельскохозяйственная организация (ФАО); Международная организация труда (МОТ); Международная организация по миграции

(МОМ); Управление Верховного комиссара ООН по правам человека (УВКПЧ); Объединенная программа ООН по ВИЧ/ СПИДу (ЮНЭЙДС); Программа развития ООН (ПРООН); Европейская экономическая комиссия ООН (ЕЭК ООН); Фонд ООН в области народонаселения (ЮНФПА); Программа ООН по населенным пунктам (ООН-Хабитат); Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ); Управление ООН по наркотикам и преступности (УНП ООН); Управление Организации Объединенных Наций по обслуживанию проектов (ЮНОПС); «ООН Женщины» и ВОЗ.

И хотя в Европейском регионе наблюдается наиболее стремительное в глобальном контексте снижение показателей туберкулеза и существенное сокращение случаев передачи ВИЧ от матери ребенку, здесь также сохраняются значительные проблемы: в Регионе зафиксированы самые высокие показатели туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в мире; за последние пять лет на 40% возросло число случаев сочетанной инфекции туберкулеза и ВИЧ; в восточной части Региона развивается самая стремительная эпидемия ВИЧ-инфекции в мире; лишь 3% из 15 млн больных гепатитом С получают лечение; меры по созданию устойчивых систем здравоохранения, ориентированных на нужды людей, внедряются крайне медленно.

Участники совещания проанализировали выполнение обязательств в отношении ускорения прогресса в области ликвидации туберкулеза, принятых министрами здравоохранения и другими руководящими лицами из 120 стран на конференции, состоявшейся в конце 2017 г. в Москве.

Источник: http://www.euro.who.int/en/health-topics/ communicable-diseases/tuberculosis/news/news/2018/9/ groundbreaking-pledge-of-united-nations-agencies-to-endhiv,-tb-and-viral-hepatitis-epidemics-in-europe-at-high-levelmeeting-on-ending-tb



DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-17-24

## **Инфекции, связанные с оказанием медицинской** помощи: современная доктрина профилактики.

#### Часть 1. Исторические предпосылки

Е. Б. Брусина $^1$ , Л. П. Зуева $^2$ , О. В. Ковалишена $^3$ , В. Л. Стасенко $^4$ , И. В. Фельдблюм $^5$ , Н. И. Брико $^6$ 

- <sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
- <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России
- <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
- <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России
- <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера» Минздрава России
- <sup>6</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

#### Резюме

Развитие любого научного мировоззрения основывается на предшествующих знаниях. В этой статье нами представлены исторические события, без которых были бы невозможны современные теоретические научные основы профилактики ИСМП, которые будет представлены во второй части публикации.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, история

**Для цитирования:** Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 1. Исторические предпосылки. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 17–24 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-17-24

#### Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part I. Historical Background

E. B. Brusina<sup>1</sup>, L. P. Zuyeva<sup>2</sup>, O. V. Kovalishena<sup>3</sup>, V. L. Stasenko<sup>4</sup>, I. V. Feldblium<sup>5</sup>, N. I. Briko<sup>6</sup> DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-17-24

- <sup>1</sup>Kemerovo State Medical University
- <sup>2</sup> Noth-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov
- <sup>3</sup> Privolzhskiy Research Medical University
- <sup>4</sup> Omsk State Medical University
- <sup>5</sup> Perm State Medical Academy named after E. A. Vagner
- <sup>6</sup> Sechenov University

#### Abstract

The development of theoretical concept is based on previous knowledge. In this article we have presented historical aspect of epidemiology of healthcare-associated infections (HAIs), because without these events the modern theoretical scientific basis for the prevention of HAIs would not be possible. The modern concept will be presented in the second part of article.

**Keywords:** healthcare-associated infections, historical background.

For citation: Brusina E. B., Zuyeva L. P., Kovalishena O. V. et al. Healthcare – Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part I. Historical Background. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 17-24 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-17-24

акопление медицинских знаний об эпидемиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и развитие концептуальных подходов к их профилактике представляет собой эволюционно связанный процесс. Созданию научной доктрины

профилактики ИСМП предшествовали исторические предпосылки.

История ИСМП уходит вглубь веков, к первым странноприимным домам (ксенодохиям $^{1}$ ), где обретали

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Ксенодохий (греч.) – в Византийской империи приют для путешественников, бедных и больных.

свой последний приют бедные и больные. В 332 г. Император Константин<sup>2</sup> выделил часть общественных налогов на эти учреждения, после чего они стали создаваться повсеместно при монастырях и соборах [1]. В 369 г. при базилике Святого Цезаря был основан первый многопрофильный 300-коечный госпиталь, в котором в том числе оказывали помощь больным чумой и лепрой [2]. Создание госпиталей, как формы общественного призрения, было, безусловно, прогрессивным гуманитарным актом. Но именно с ним связано возникновение госпитальных инфекций. Их развитие было порождено убожеством условий, отсутствием элементарных знаний о гигиене и пониманием причин распространения инфекций.

О том, в каких условиях находились пациенты в госпиталях того времени, мы можем судить по известному описанию единственного лечебного заведения в Париже. В 656 г. сиротский приют Отель Дье де Пари<sup>3</sup> был преобразован в универсальное лечебное заведение для неимущих. Увечных, убогих и больных было так много, что сначала они лежали впятером в одной кровати. Филипп II Август<sup>4</sup>, пожалев пациентов, распорядился передать в Божий Дом солому из королевских конюшен. Позже Людовик IX Святой<sup>5</sup> расширил помещение, но и после этого в кроватях лежали по трое страждущих [3].

До понимания истинных причин госпитализма пройдет 17 столетий. За этот долгий период свой вклад в изучение причин сделают большое число исследователей. Один из них – итальянский врач Дж. Фракасторо (Girolamo Fracastoro-Fracastorius), опубликовавший в 1546 г. свой трактат «О заразах и заразных болезнях и их лечении».

Напомним, что до этого времени господствовала конституционально-миазматическая концепция, согласно которой болезнетворное начало (миазма), попадала в организмы людей с воздухом при вдохе. Дж. Фракасторо обобщил свои собственные и наблюдения исследователей-предшественников по отношению к «прилипчивым» болезням и убедительно доказал, что болезнетворным началом являются «живые зародыши, которые размножаются и передаются контактом (прямым и непрямым), а также на расстоянии, например, через воздух».

Дж. Фракасторо полагал, что на расстоянии передаются не все болезни, а через соприкосновение — все. Предложенный им термин «инфекция» (лат. infictio, от inficere — внедряться, отравлять) означал внедрение, проникновение, порчу. От него произошло название «инфекционные болезни», введенное впоследствии немецким ученым К. Гуфеландом. Термин «дезинфекция» (от фр. des- — уничтожение чего-либо и лат. infectio) так же предложен Дж. Фракасторо [4].

В следующем, XVII веке, его работы были продолжены Т. Сиденгемом<sup>6</sup>.

В 1676 г. голландский коммерсант А. ван Левенгук открыл микробы и назвал их animalculus. «Сколько чудес таят в себе эти крохотные создания» - писал он в одном из писем в Лондонское королевское общество, членом которого он был. Исследуя зубной налет, он отмечал: «В полости моего рта их было, наверное, больше, чем людей в Соединенном Королевстве. Я видел в материале множество простейших животных, весьма оживленно двигавшихся. Они в десятки тысяч раз тоньше волоска из моей бороды» [5]. А. ван Левенгук увидел и описал все формы микробов: кокки, палочковидные и извитые. Однако вначале существование микробов было воспринято научной общественностью только как интересный факт, как курьез, который не имеет существенного практического значения. И только в дальнейшем, благодаря развитию во второй половине XIX века микроскопической техники и работам великого французского микробиолога и химика Л. Пастера (1822-1895) по изучению процессов брожения, мир микроскопических существ вновь привлечет к себе внимание исследователей.

До 1800-х гг. одной из наиболее распространенных в городских больницах и в военных госпиталях инфекций был тиф. Сейчас можно только предполагать, какой урон тогда был нанесен человечеству внутрибольничными инфекциями.

В 1830 г. Дж. Симпсон<sup>7</sup> в Англии для обозначения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, впервые ввел термин «госпитализм» [6].

Бесчисленные войны сопровождались огромным количеством раненых в боях людей. Их переносили в палатки, постройки, где им оказывали хирургическую помощь. В таких условиях раненые заражались различными микроорганизмами, вызывавшими гнойные осложнения. Борьба с осложнениями в условиях боевых действий войск чаще всего была безуспешной. Р. Ниссен<sup>8</sup> писал, что операция означала для больного большую опасность, чем быть английским солдатом в армии Веллингтона [7]. У оперированных под наркозом больных отмечались нагноения; если же хирург осмеливался вскрыть брюшную полость, больной неминуемо погибал от перитонита. Общая смертность от гнойного заражения после ампутации и резекции (в Крыму, в кампанию 1854-1856 гг.) достигала 86%. Н. И. Пирогов писал: «Если я оглянусь на кладбища, где схоронены заражённые в госпиталях, то не знаю, чему больше удивляться: стоицизму ли хирургов или доверию, которым продолжают пользоваться госпитали у правительства и общества. Можно ли ожидать истинного прогресса, пока врачи и правительство не вступят

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Император Константин (272–337 гг.) – римский император.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Оте ль-Дьё де Пари (Парижский Божий приют) основан в 651 г. святым Ландри Парижским. После преобразования до эпохи Ренессанса – единственная больница в Париже.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Philippe Auguste (1165–1223) – король Франции

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Louis IX, Saint Louis (1214-1270).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Thomas Sydenham (1624–1689) – «отец английской медицины». <sup>7</sup> Sir James Young Simpson, 1st Baronet (1811–1870) was a Scottish obstetrician and an important figure in the history of medicine.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Rudolf Nissen (1896–1981) – известный немецкий хирург

на новый путь и не примутся общими силами уничтожать источники госпитальных миазм» [8]. Тогда все еще считалось, что плохая вентиляция и застойный воздух, а не прямой контакт с зараженной раной - основные виновники распространения инфекции. Практикующие врачи были более чем уверены, что для того, чтобы предотвратить заражение нужно открыть окно и избегать скученности. Великий русский хирург Н. И. Пирогов<sup>9</sup> предвосхитил грядущие открытия XIX века. Еще в 1841 г., т. е. с начала своей петербургской деятельности и задолго до открытия Л. Пастера и предложения Дж. Листера, Н. И. Пирогов высказывал мысль, что «зараза передается от одного больного к другому». Он не только допускал возможность передачи болезнетворного начала путем непосредственного контакта, но и широко применял в практике обеззараживающие растворы (хлористая вода, порошок окиси ртути, йод, серебро), явившись, таким образом, предтечей Дж. Листера [9].

В 1880 г. Н. И. Пирогов с полным правом мог заявить: «Я был одним из первых в начале 50-х гг. и потом в 63-м г. (в моих клинических анналах и в «Основах военно-полевой хирургии»), восставший против господствовавшей в то время доктрины о травматической пиэмии; доктрина эта объясняла происхождение пиэмии механическою теорией засорения сосудов кусками размягченных тромбов; я же утверждал, основываясь на массе наблюдений, что пиэмия – этот бич госпитальной хирургии с разными ее спутниками (острогнойным отеком, злокачественною рожею, дифтеритом, раком и т. п.) - есть процесс брожения, развивающийся из вошедших в кровь или образовавшихся в крови ферментов, и желал госпиталям своего Л. Пастера для точнейшего исследования этих ферментов. Блестящие успехи антисептического лечения ран и листеровой повязки подтвердили, как нельзя лучше, мое учение» [10].

В октябре 1854 г. при активном содействии Н. И. Пирогова была учреждена «Крестовоздвиженская община сестер попечения о раненых и больных», которая претворила в жизнь основы ухода за ранами на основе прогрессивных представлений Н. И. Пирогова [11]. В это же время, в период Крымской кампании, Ф. Найтингейл<sup>10</sup> вместе с 38 помощницами, среди которых были монахини и сёстры милосердия, отправилась в полевые госпитали сначала в Скутари (Турция), а затем в Крым. Она последовательно проводила в жизнь принципы санитарии в уход за ранеными. В результате менее чем за шесть месяцев смертность в лазаретах снизилась с 42 до 2,2%. В 1859 г. Ф. Найтингейл добилась того, чтобы больницы были оснащены системами вентиляции и канализации. Широко известны написанные ей книги «Заметки о факторах,

влияющих на здоровье, эффективность и управление госпиталями британской армии»  $^{11}$  и «Как нужно ухаживать за больными»  $^{12}$ .

В 1884 г. в Англии так описывалась подготовка хирурга к операции: «Он засучил рукава рубашки, в коридоре операционной взял из шкафа древнее платье; угадывалось, что в прошлом оно было клетчатым, теперь же стало совершенно жестким от застарелой крови. Он надевал его с особой гордостью, и даже с радостью, так как оно принадлежало отставному коллеге. Манжеты были закатаны только чуть выше запястья ...» [6]. В то время о бактериях еще ничего не знали; чем больше хирург оперировал, тем грязнее становилось его платье и тем больше был его авторитет. Руки мылись только после операции. Таково было состояние дел в хирургии до внедрения и принятия принципов антисептики.

В XIX веке хирургические операции выполнялись все чаще, но также часто их сопровождали гнойные осложнения (более чем в 80% случаев для простых операций, таких как ампутации конечностей). В то время было в 3–5 раз безопаснее прооперировать пациента в постели дома, чем сделать это в больнице. Вплоть до 1890 г. рожистое воспаление считалось неотъемлемой частью жизни больницы [6].

Примерно до середины XIX века в акушерских клиниках Европы свирепствовала родильная лихорадка, уносившая в отдельные годы от 30% и более жизней. Женщины предпочитали рожать в поездах и на улицах, лишь бы не попасть в больницу, а ложась туда, прощались с родными так, будто шли на плаху. Высокую смертность приписывали чему угодно, только не инфекции.

В 1847 г. гениальная интуиция помогла И. Земмельвайсу<sup>13</sup> догадаться, что именно перенос разлагающегося органического вещества вызывает губительную родильную горячку и что предупредить ее можно простым мытьем рук в воде с хлорной известью.

И. Земмельвайс в венской акушерской клинике наблюдал, что в отделении, где проходили обучение будущие врачи, смертность матерей от родильной горячки была в четыре раза выше, чем в отделении, где обучали будущих акушерок, хотя эти отделения разделялись лишь небольшим коридором. Будущие врачи приходили в отделение из анатомического театра и проводили обследование рожениц инфицированными руками. И. Земмельвайс понял, что именно «они на своих руках приносили смерть в дом, где изо дня в день рождалась новая жизнь»<sup>14</sup>. Смертность от родильной горячки сократилась с 18,27 до 2,93% [13], а за весь 1848 г. в клинике, где работал И. Земмельвайс, умерли

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Николай Иванович Пирогов(1810–1881) – русский хирург и анатом, основоположник русской военно-полевой хирургии и анестезиологии.

Florence Nightingale (1820–1910 гг.) – сестра милосердия и общественный деятель Великобритании.

Notes on Matters Affecting the Health, Efficiency and Hospital Administration of the British Army, 1858

<sup>12</sup> Notes on Nursing: What It Is and What It Is Not, 1860

Ignaz Philipp Semmelweis, венг. Semmelweis Ign c F I p (1818– 1865) – венгерский врач-акушер, профессор.

<sup>14</sup> Цит. поwww.doktor.by/medicine/detail.php?ID=3737

45 рожениц из 3556. Открытие И. Земмельвайса вызвало резкую волну критики как против его открытия, так и против него самого. Он писал письма ведущим врачам, выступал на врачебных конференциях, на собственные средства организовывал обучение врачей своему методу, в 1861 г. издал отдельный труд «Этиология, сущность и профилактика родильной горячки» 15.

Самую непосредственную пользу из открытия И. Земмельвайса извлек врач венского детского дома А. Беднар (Alois Bednar). Он ввел антисептическую обработку рук перед обработкой пуповины у новорожденных. Если в 1847 г. септические заболевания были все еще частыми, то в 1850 г. А. Беднар мог утверждать: «Сепсис у новорожденных стал теперь большой редкостью, за что следует благодарить имеющее большие последствия и заслуживающее самого высокого уважения открытие доктора И. Земмельвайса» [14]. Роль И. Земмельвейса как первооткрывателя антисептики была признана только после его смерти. В 1906 г. в Будапеште на пожертвования врачей всего мира ему был поставлен памятник, на котором написано «Спасителю матерей». Прошло еще 40 лет, и настойчивый Дж. Листер<sup>16</sup> показал, что до мытья рук карболовой кислотой ампутация конечностей завершались инфекцией в 47% случаев, а после введения этой антисептической меры в 15%.

Поворотным пунктом истории стали 1857—1863 гг. – период гениального открытия Л. Пастера<sup>17</sup>, который убедительно доказал, что развитие живых организмов в обеспложенном материале, всякое брожение и разложение зависит от проникновения извне микроорганизмов. В это же время Л. Пастер сделал ещё одно важное открытие. Он нашёл, что существуют организмы, которые могут жить без кислорода. Л. Пастер – автор широко использующегося метода уничтожения микроорганизмов – пастеризации.

В 1859 г. было установлено противогнилостное действие каменноугольного дегтя, причем химическим анализом удалось доказать, что это свойство зависит от содержания в нем карболовой кислоты. Парижский аптекарь Ж. Лемер (Ju. Lemaire) в 1860 г. доказал, что карболовая кислота задерживает брожение и предложил применение карболовой кислоты как антисептического средства при лечении ран [15]. Этим предложением в Парижском госпитале Hotel Dieu воспользовался французский хирург Ж. Масснев<sup>18</sup> и некоторые английские хирурги. К. Л. Зигмунд<sup>19</sup> работал с хлорной известью, поваренной солью и перманганатом калия за десять лет до Дж. Листера, но все это было забыто.

Окружающие условия еще не созрели для практического использования этих идей. Дж. Листер познакомился с работами Л. Пастера в Англии; они оказали на него сильное влияние. Наблюдая за процессом заживления открытых и закрытых переломов, Дж. Листер заметил, что при открытых переломах в течение 24 часов возникает нагноение, поднимается температура, в то время как при закрытых переломах этого не происходит, ибо кожные покровы защищают от попадания загрязнений из воздуха. Именно в воздухе Дж. Листер видел главную причину заражения ран.

Дж. Листер искал такой метод обработки ран, который воспрепятствовал бы попаданию в раны микробов. Л. Пастер, ставя свои опыты с органическими жидкостями, определил участие микроорганизмов в гниении и брожении и смог уничтожить их путем стерилизации жаром. Но рану нельзя стерилизовать при помощи высоких температур, поэтому нужно было искать иной метод ее обработки, защищающий от бактерий. Он слышал, что в городе Карлайле, где к сточным водам добавили карболовую кислоту, прекратился процесс гниения. Это и привело Дж. Листера к мысли использовать карболовую кислоту как дезинфицирующий агент в борьбе против бактерий. На открытый перелом он наложил повязку, пропитанную карболовой кислотой, и, поскольку был уверен, что бактерии попадают в раны из воздуха, распылил карболовую кислоту в операционной. Инфекция от прикосновения, переноса микроорганизмов руками хирурга в первых сообщениях Дж. Листера не упоминается, сам он начал требовать от хирургов мытья рук гораздо позже. Но затем все, что приходило в соприкосновение с раной, смачивалось карболовой кислотой (руки хирурга, губки, инструменты, перевязочный и лигатурный материал). Результаты превзошли все ожидания: если раньше в госпитале г. Глазго из 35 человек с ампутированной голенью умирали 16 (45,7%), то после введения антисептической обработки из 40 больных умерло 6 (15%). На протяжении трех лет были отмечены один случай рожистого воспаления и один - госпитальной гангрены [16]. Надо отметить, что Дж. Листер с работами И. Земмельвайса и Ж. Лемера не был знаком. О своем новом антисептическом методе он впервые сообщил в 1867 г., опубликовав работу «Антисептические принципы в практической хирургии»20.

Из достижений прошлых времен и на основании собственных гениальных идей Дж. Листер создал органически стройное, продуманное последовательное учение. После короткого периода возражений и противодействия началось триумфальное шествие учения об антисептике по всему земному шару. Дж. Листеру посчастливилось быть свидетелем общего признания его учения. К началу 1870-х гг. хирургия оказалась достаточно зрелой,

<sup>15</sup> Die etiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Joseph Lister (1827–1912) – крупнейший английский хирург и учёный, создатель хирургической антисептики.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Louis Pasteur (1822–1895) – французский микробиолог и химик, член Французской академии (1881).

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Jacques Gilles Maisonneuve (1809–1897) – французский хирург

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Karl Ludwig Sigmund (1810–1883) – австрийский сифилидолог.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> On the Antiseptic Principle of the Practice of Surgery.

чтобы воспринять идеи Дж. Листера и тем самым воспользоваться огромными возможностями антисептики.

В России первые попытки ввести антисептику были сделаны в Санкт-Петербурге в 1868 г. П. П. Пелехиным $^{21}$  и А. А. Китером $^{22}$ , в Москве – С. И. Костаревым $^{23}$  (1873), но к сожалению большого распространения не получили. Во время русско-турецкой войны (1877-1878 гг.) антисептика была введена Э. Бергманом $^{24}$  и К. К. Рейером $^{25}$  (в армии), Л. Л. Левшиным $^{26}$  и Н. В. Склифосовским $^{27}$  [9].

Однако со временем становится понятным, что роль воздуха в развитии инфекции преувераспыление карболовой кислоты в личена и воздухе становится не обязательным. В. Брунс (V. Bruns) уже в 1880 г. заявил: «Fort mit dem Spray!» (Долой опрыскивание!), так как карболовая кислота раздражала раневую поверхность. В 1871 г. сам Дж. Листер пришел к выводу о том, что карболовая кислота не безразлична для тканей организма. С этого времени начинается поиск более безопасных антисептических веществ. К. Тирш <sup>28</sup> предложил салициловую кислоту, Э.-Т. Кохер<sup>29</sup> (1881) – хлористый цинк, А. М. Моорхоф<sup>30</sup> (1880) – йодоформ. Антисептика медленно начала уступать место асептике.

В 80-х годах XIX века стало понятно, что контактная инфекция имеет гораздо большее значение, чем микроорганизмы, содержащиеся в воздухе. В конце 1889 г. У. С. Холстед<sup>31</sup> впервые применил во время операции перчатки, правда, из ткани, что позволило значительно снизить частоту септических осложнений операций. Его старшая операционная сестра страдала от дерматита, который развился у нее от применения антисептического раствора (бихлорида ртути) во время хирургических операций. В связи с этим С. Холстед попросил компанию «Goodyear Rubber» изготовить тонкие резиновые перчатки для хирургического персонала. С этого момента резиновые хирургические перчатки распространились по всему миру и стали неотъемлемым атрибутом хирургического персонала [12].

<sup>21</sup> Пётр Павлович Пелехин (1789 – 1871) – русский ученый-медик, хирург, доктор медицины, профессор Императорской Военномедицинской академии. Асептика появилась не сразу, а стала результатом коллективного творчества многих людей из разных стран (преимущественно из Германии). Наибольшие заслуги в этой области имеет школа Э. фон Бергмана в Берлине.

Л. Пастер в 1874-1878 гг. указал, что перевязочный материал может быть обеспложен высокой температурой. В 1878 г. Г. Бухнер<sup>32</sup> предложил стерилизовать инструменты кипячением. Начиная с 1890-х гг. асептика становится господствующей идеологией профилактики раневых инфекций. В 1882 г. пришли к мысли о стерилизации паром, в том же году в г. Бонне был создан первый в мире стерилизатор. Э. фон Бергманн и К. Шиммельбуш<sup>33</sup> в 1886-1891 гг. в клинике в г. Берлине разработали систему асептики, которой мы пользуемся и в настоящее время: стерильный халат, стерильизоляция, стерильные инструменты, стерильный шовный материал. В 1892 г. появилось «Руководство по асептическому лечению ран»<sup>34</sup> К. Шиммельбуша (через год второе издание), в 1900 г. англичанин С. J. W. Hunter<sup>35</sup> примененл стерильную лицевую маску. Во Франции принципы асептики распространяли Л. Е. Терье<sup>36</sup> и Винэ<sup>37</sup>, в России – М. С. Субботин<sup>38</sup> и П. И. Дьяконов<sup>39</sup>.

Последовавшая эра великих бактериологических открытий, работы Р. Коха<sup>40</sup> окончательно пролили свет на природу инфекций, в том числе внутрибольничных. Р. Кох не только определил причину возникновения раневых инфекций, но и интенсивно занимался поиском методов подавления возбудителей этих инфекций. Так, он провел первые основополагающие исследования эффективности дезинфицирующих средств, причем выдвинул тезисы, актуальные и сегодня:

- нет дезинфицирующего средства, которое может быть одновременно эффективным против каждого вида бацилл;
- каждое дезинфицирующее средство должно быть испытано с учетом его последующего применения.

В XX веке асептика и антисептика продолжали развиваться, но основные принципы оставались неизменными. Процитируем некоторые строчки из руководства для врачей и студентов по общей хирургии под редакцией профессоров Э. Р Гессе, С. С. Гирголава и В. А. Шаак, вышедшего в свет в 1935 г. [9]: «...не всякая рука может быть подготовлена для операции, а хирург должен иметь

<sup>22</sup> Александр Александрович Китер (1813 – 1879) – врач, основоположник русской хирургической гинекологии

<sup>23</sup> С. И. Костарев (1837–1878) – крупный хирург и основатель

Московского хирургического общества

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Эрнст фон Бергманн (нем. Ernst von Bergmann; 1836–1907) – немецкий хирург, основоположник асептики, участвовал в составе русской армии в русско-турецкой войне

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Карл Карлович Рейер (1846−1891) – российский медик-практик, военный хирург

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Лев Львович Левшин (1842–1911), заведующий кафедрой теоретической хирургии (1874–1881), госпитальной хирургии (1881–1886), факультетской хирургии (1887–1893)

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Никола й Васи льевич Склифосо вский (1836–1904) – заслуженный российский профессор, директор Императорского клинического института в Санкт-Петербурге

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Karl Thiersch (1822–1895) – немецкий военный врач

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Emil TheodorKocher (1841–1917) – швейцарский хирург, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1909 году «за работы в области физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы»

<sup>30</sup> Mosetig Albert Ritter von Moorhof (1838–1907) – хирург.

<sup>31</sup> William Stewart Halsted (1852–1922) – знаменитый американский хирург

бактериолог, иммунолог, гигиенист

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Curt Theodor Schimmelbusch (1860 –1895) – немецкий врач, патолог

<sup>34</sup> Anleitung zur aseptischen Wundbehandlung

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> C. J. W. Hunter – английский хирург

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> L. F. Terrier, (1837–1908) – французский хирург

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> Vinay – французский хирург

<sup>38</sup> Максим Семёнович Субботин (1848–1913) – русский хирург

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Дья конов Пётр Иванович (1855 1908) — русский хирург

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Heinrich Hermann Robert Koch (1843–1910) – немецкий микробиолог. За исследования туберкулёза награждён Нобелевской премией по физиологии и медицине в 1905 году.

известный «уход» за руками. Его кожа должна быть здорова, не груба, не иметь трещин, мозолей или повреждений, следовательно, всякая грубая физическая работа с хирургией несовместима» < ... > «Наконец весьма важное правило: не трогать обнаженными руками подозрительные в смысле наличия вирулентной инфекции поверхности ... ибо не инфицировать лучше, чем дезинфицировать. Последнее выражение по Brunner идет еще от Semmelweiss'a. Приобретение всех таковых привычек и составляет часть ... «асептического» воспитания» < ... > «Особого внимания требует уход за пальцами: на них не должно быть заусениц, кожа ногтевой складки должна представлять собой ровный валик, ногти должны быть коротко подстрижены, подногтевые пространства всегда, а не только во время операции, чисты». < ... > «Как и всякая асептическая техника, мытье рук требует для своего выполнения крайней тщательности, это есть искусство, которому необходимо обучиться». < ... > «... при мытье нескольких лиц у одного умывальника не следует касаться друг друга руками, нельзя передавать щетки друг другу...». < ... > «...вытирание рук стерильным полотенцем является не только осушиванием их, но и логически завершает механическую очистку». < ... > «...все способы очистки рук стерильности кожной поверхности не дают. Наибольшим распространением все же пользуются способы с предварительной механической очисткой и последующим применением спирта. Единственным выходом из создавшегося положения явилась попытка изоляции кожи рук от раневой поверхности, т. е. идея перчаток» < ... > «...хирург может оперировать стерильными руками, только надев на них резиновые перчатки и сохраняя их целыми».

В 1908 г. при попытках синтезировать хороший краситель для текстильных материалов, родственный известному красителю анилину, был впервые получен сульфаниламид. В 1913 г. специалисты фирмы «Байер» установили его способность убивать различные бактерии. В 1932 г. фирма «ИГ Фарбениндустрие» запатентовала оранжевокрасное вещество с необычным для красителей названием стрептозон (пронтозил, или красный стрептоцид). В лабораториях фирмы его детально изучил выдающийся бактериолог Г. Домагк<sup>41</sup>, опубликовавший свои результаты в знаменитой статье «Вклад в химиотерапию бактериальных инфекций»<sup>42</sup>, ознаменовавшей рождение нового класса химиотерапевтических агентов. Однако впоследствии выяснилось, что препарат разлагается в организме с образованием сульфаниламида, и именно сульфаниламид (белый стрептоцид) обладает противомикробным действием. Именно белый стрептоцид получил широкое распространение в медицине.

В 1928 г. А. Флеминг<sup>43</sup> проводил очередной эксперимент в ходе многолетнего исследования, посвященного изучению борьбы человеческого организма с бактериальными инфекциями. Вырастив колонии культуры *Staphylococcus*, он обнаружил, что некоторые из чашек для культивирования заражены обыкновенной плесенью *Penicillium*. Вокруг каждого пятна плесени А. Флеминг заметил область, в которой бактерий не было. Из этого он сделал вывод, что плесень вырабатывает убивающее бактерии вещество, которое 7 марта 1929 г. ученый назвал пенициллином. Это открытие ознаменовало начало новой антибактриальной эры в борьбе с инфекциями.

В 1938 г. двум ученым Оксфордского университета, Г. Флори⁴ и Э. Чейну⁴5, удалось выделить чистую форму пенициллина. В связи с большими потребностями в медикаментах во время Второй мировой войны массовое производство этого лекарства началось уже в 1943 г. В 1945 г. А. Флемингу, Г. Флори и Э. Чейну была присуждена Нобелевская премия. Параллельно с нобелевскими лауреатами работала над получением пенициллина из отечественного сырья 3. В. Ермольева<sup>46</sup>. В 1942 г., в разгар Великой Отечественной войны, советский пенициллин был получен, а вскоре наладилось и его промышленное производство. В годы Великой Отечественной войны, когда было много случаев гнойных заражений в результате ранений, тысячи раненых и больных были спасены благодаря антибиотикам.

Однако вскоре стало известно, что бактерии способны формировать механизмы устойчивости к антибиотикам. Кульминация проблемы наступила в начале 1960-х годов, когда мир столкнулся с пандемией инфекций, вызванных Staphylococcus aureus фаготипа 94/96, которые были названы «стафилококковой чумой 20 века» и приведших к большому количеству внутрибольничных заболеваний.

В 1970 г. состоялась Международная конференция по нозокомиальным инфекциям, проведенная Центрами по контролю за болезнями (СDC, США) в Атланте. Участвовавшие в ней эксперты говорили об отсутствии научно-обоснованных подходов к контролю за внутрибольничными инфекциями, что в значительной мере затрудняло борьбу с ними. Необходимо было понять, какие методы профилактики наиболее эффективны при оптимальном соотношении затрат и результата.

<sup>41</sup> Gerhard Johannes Paul Domagk (1895–1964) – немецкий патолог и бактериолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1939 г. с формулировкой «за открытие антибактериального эффекта пронтозила»

<sup>42 «</sup>Ein Beitrag zur Chemiotherapie der bacteriellen Infectionem

<sup>43</sup> Sir Alexander Fleming (1881–1955) – британский бактериолог
44 Howard Walter Florey (1898–1968) – английский фармаколог
австралийского происхождения, лауреат Нобелевской премии
по физиологии и медицине 1945 года (совместно с А. Флемингом
и Э. Чейном) «за открытие пенициллина и его целебного воздей-

ствия при различных инфекционных болезнях».

45 Ernst Boris Chain (1906–1979) – британский биохимик немецкого происхождения

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> Зинаида Виссарионовна Ермольева (1898—1974) – выдающийся советский ученый-микробиолог и эпидемиолог, создатель антибиотиков в СССР

В 1974 г. CDC спланировали широкомасштабнациональное исследование, названное SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control - изучение эффективного контроля нозокомиальной инфекции), в котором участвовали 270 больниц, целью которого была разработка подходов к контролю и надзору за внутрибольничными инфекциями. В 1985 г. было показано, что больницы, внедрившие 4 ключевых компонента: должность госпитального эпидемиолога, должность сестры по контролю инфекций на каждые 250 коек, активный эпидемиологический надзор и последующие меры контроля, снизили частоту внутрибольничных инфекций на треть [17]. В течение четверти века CDC ежемесячно получали отчеты из этих 270 больниц. Частота инфекций на протяжении этого периода оставалась стабильной на уровне 5-6 случаев на 100 госпитализаций. В последние 20 лет продолжительность пребывания в стационаре сократилась, частота нозокомиальных инфекций возросла на 36% (7,2 на 1000 пациенто-дней – в 1975, 9,8 – в 1995 г.) По данным 1995 г., нозокомиальные инфекции нанесли ущерб в \$4,5 млн и вызвали более 88 тыс. летальный исход - один каждые 8 минут [18].

Разработка принципов эпидемиологического надзора и контроля инфекций, ИСМП привела к пониманию необходимости наблюдения за ними на государственном уровне. В настоящее время в США действует Национальная сеть безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network - NHSN), объединяющая Национальную систему эпидемионозокомиальными логического надзора за инфекциями (National Nosocomia IInfections Surveillance system), систему надзора за диализом (Dialysis Surveillanc eNetwork), Национальную систему надзора за работниками здравоохранения (National Surveillance System For Healthcare Workers). Эта система осуществляет сбор, анализ и сообщение данных по 4-м основным компонентам: безопасность пациентов, безопасность персонала, биобезопасность (бионастороженность), исследования и развитие (2005). Сеть по улучшению безопасности пациентов в Европе (Improving Patient Safety in Europe network -IPSE, 2008) объединяет 17 стран и 20 сетей надзора, с 2002-2003 гг. продолжают действовать 2 проекта: HELICS-SSI - система надзора за инфекциями в области хирургического вмешательства (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance - HELICS) и HELICS-ICU – система надзора за инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Целый ряд документов, направленных на преодоление проблемы ИСМП, был разработан Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. В их числе WHA51.17 и WHA58.27: Улучшение деятельности по сдерживанию резистентности

к противомикробным препаратам (АМР) и эффективный мониторинг и контроль ИСМП; WHA55.18: безопасность пациентов и качество медицинской помощи; WHA60.26: глобальный план действий по охране труда работающих; WHA62.15: профилактика туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и борьба с ним; WHA63.15: безопасная медицинская помощь для профилактики передачи ВГВ, ВГС и других возбудителей, передающихся с кровью. Всеобъемлющий, гармонизированный подход к контролю инфекций демонстрирует современная стратегия ВОЗ, включающая: профилактику возникновения ИСМП у пациентов, медицинских работников, посетителей и других лиц в медицинских организациях (МО); подготовку МО для раннего обнаружения и управления вспышками и эпидемиями, организацию быстрых и эффективных ответных действий; скоординированные ответные действия по контролю внебольничных инфекций, распространение которых может «усиливаться» при оказании медицинской помощи; борьбу с антимикробной резистентностью и/или распространением устойчивых штаммов микроорганизмов; снижение негативного воздействия ИСМП на окружающую среду и совершенствование мер по управлению ими.

В РФ официальная регистрация внутрибольничных инфекций введена еще в 1999 г., была разработана и утверждена (06.01.1999) внутрибольничных Концепция профилактики инфекций. Россия 3 июля 2006 г. вступила во Всемирный Альянс по безопасности пациентов, подписав в Москве на Международном совещании «Чистота – залог безопасности пациента» заявление о поддержке контроля над внутрибольничными инфекциями. Основным приоритетом Альянса является предупреждение осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи, среди которых ИСМП имеют важнейшее значение. Важным шагом в развитии данного направления на следующее десятилетие стала Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утверждена 06.11.2011 г.). Цель ее - определение стратегии профилактики ИСМП для снижения уровня заболеваемости и связанной с ней нетрудоспособности, смертности пациентов, а также экономического ущерба на основе разработки теоретических основ управления ИСМП и внедрения в практику здравоохранения научно обоснованной системы эпидемиологического надзора и комплекса эффективных организационных, профилактических, противоэпидемических и лечебно-диагностических мероприятий.

Вместе с тем, бурное развитие новых медицинских технологий, эволюция возбудителей определяют необходимость дальнейшего поиска и разработки новых подходов к профилактике ИСМП.

#### Литература

- 1. Miller TS. The birth of the hospital in the byzantine empire. 1997. ISBN 0-8018-2676-4
- Aitken JT, Fuller HWC & Johnson D The Influence of Christians in Medicine London: CMF, 1984
- http://france-guide.livejournal.com/3809.html
- Сорокина Т. С. История медицины: Учебник для студентов высших медицинских учебных заведений. 3-е издание. Москва. Издательский центр «Академия». 2004: 289.
- www.levenhuk.ru
- Mangiadi J.R., Marcovici R. History of hospital-acquired infections. Доступно на: http://optimusise.com/history-hospital-infection.php
- История хирургии. Доступно на: http://www.doktor.by/medicine/detail.php?ID=3737
- Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военногоспитальной практики и воспоминаний о Крымской войне и Кавказской экспедиции. Части 1–2. Н. Н. Бурденко, ред. Москва-Ленинград. Медгиз, 1941–1944.
- Общая хирургия. Руководство для врачей и студентов. Э.Р. Гессе, С.С. Гирголава, В.А. Шаакю, ред. ОГИЗ. 1935: 638.
- 10. Пирогов Н. И. Севастопольские письма и вспоминания., Москва. Изд. Академии наук СССР. 1950.
- 11. Злотников М.Д.. Великий русский хирург Николай Иванович Пирогов. Облгиз, Иваново. 1950.
- 12. www.critical.ru/calendar/0709Halsted.htm
- 13. Semmelweis IPh. Die Äetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. CF Hartlebens Verlag, Wien –Leipzig. 1861.
- 14. Lesky E. Die Wiener medizinische Schule im 19. Jahrhundert. Böhlau, Wien- Köln-Graz. 1964,
- 15. Kelly HA. Jules lemaire the first to recognize the true nature of wound infection and inflammation, and the first to use carbolic acid in medicine and surgery. JAMA. 1901;XXXVI(16):1083-1088. doi:10.1001/jama.1901.52470160001001.
- 16. Lister J., Trendelenburg F. Josef Lister's Erste Veröffentlichungen über antiseptische Wund-behandlung (1867. 1868. 1869). Leipzig, J.A. Barth, 1912
- 17. Haley RW, Culver DH, White J, Morgan WM, Amber TG, Mann VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol 1985; 121: 182 - 205.
- 18. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics. Am J Epidemiol 1985; 121: 159–67.

#### References

- Miller TS. The birth of the hospital in the byzantine empire. 1997. ISBN 0-8018-2676-4.
- Aitken JT, Fuller HWC & Johnson D The Influence of Christians in Medicine London: CMF, 1984
- http://france-guide.livejournal.com/3809.html
- Sorokina TS History of medicine: Textbook for students of higher medical educational institutions. 3rd edition. Moscow. Publishing center «Academy». 2004: 289 (in Russian).
- www.levenhuk.ru
- Mangiadi J.R., Marcovici R. History of hospital-acquired infections. Available at http://optimusise.com/history-hospital-infection.php
- History of Surgery. Available at: http://www.doktor.by/medicine/detail.php?ID=3737 (in Russian)
- Pirogov NI. The beginnings of general military field surgery, taken from observations of military practice and memories of the Crimean War and the Caucasian expedition. Parts 1–2. Ed.: N. N. Burdenko, Moscow-Leningrad. Medgiz, 1941–944 (in Russian)
- General surgery. A guide for doctors and students. Ed.: E.R. Hesse, S.S. Girgolava, V.A. Shaaku. OGIZ. 1935: 638 (in Russian)
- 10. Pirogov NI. Sevastopol letters and recollections. Moscow. Academy of Sciences of the USSR. 1950 (in Russian).
- 11. Zlotnikov MD. The great Russian surgeon Nikolai Ivanovich Pirogov. Oblgiz, Ivanovo. 1950 (in Russian). 12. www.critical.ru/calendar/0709Halsted.htm
- 13. Semmelweis IPh. Die Äetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers. CF Hartlebens Verlag, Wien –Leipzig. 1861.
- 14. Lesky E. Die Wiener medizinische Schule im 19. Jahrhundert. Böhlau, Wien- Köln-Graz. 1964,
- 15. Kelly HA. Jules lemaire the first to recognize the true nature of wound infection and inflammation, and the first to use carbolic acid in medicine and surgery. JAMA. 1901;XXXVI(16):1083-1088. doi:10.1001/jama.1901.52470160001001.
- 16. Lister J., Trendelenburg F. Josef Lister's Erste Veröffentlichungen über antiseptische Wund-behandlung (1867. 1868. 1869). Leipzig, J.A. Barth, 1912
- 17. Haley RW, Culver DH, White J, Morgan WM, Amber TG, Mann VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol 1985; 121: 182 -205.
- 18. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics. Am J Epidemiol 1985; 121: 159-67.

#### Об авторах

- Елена Борисовна Брусина д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Кемеровской государственной медицинской академии г. Кемерово. brusina@mail.ru.
- Людмила Павловна Зуева д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечников, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, тел.: (812) 543-02-41. uzueva@mail.ru.
- Ольга Васильевна Ковалишена д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины и зам.директора по науке НИИ профилактической медицины НижГМА, исполнительный директор НП «HACKИ». kovalishena@mail.ru.
- Владимир Леонидович Стасенко д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета Минздрава России, ORCID 0000-0003-3164-8734
- Ирина Викторовна Фельдблюм -д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 8 (342) 218-16-68, irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703. Author ID 6602091527.
- Брико Николай Иванович академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовский Университет.119435, Москва ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. 8 (499) 248 04 13. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744. Author ID-7004344976

#### **About the Authors**

- Elena B. Brusina Dr. Sci. (Med), professor, head of the department of epidemiology of the Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo. brusina@mail.
- Lyudmila P. Zueva Dr. Sci. (Med), professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology of North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov.
- Olga V. Kovalyshena Dr. Sci. (Med), professor, 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.
- **Vladimir L. Stasenko** head of the department of epidemiology «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare, Russian Federation, Russia. ORCID 0000-0003-3164-8734.
- Irina V. Feldblum Dr. Sci. (Med), professor, head of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner Ministry of Healthcare of Russia. irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703. Author ID - 6602091527.
- **Nikolaj I. Briko** academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med), professor, head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, of Sechenov University.119435, r. B. Pirogovskaya, 2,. 2. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744. Author ID-7004344976

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30

# Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности

И. В. Фельдблюм

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

#### Резюме

В статье представлены базовые положения управления рисками вакцинопрофилактики на популяционном уровне. Научно обоснована необходимость перехода от оценки эффективности массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению потенциальными рисками вакцинопрофилактики. Определены перспективы дальнейшего развития данной методологии.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, популяционный уровень, риски, управление

**Для цитирования:** Фельдблюм И. В. Риск-менеджмент в сфере вакцинопрофилактики как одно из направлений обеспечения эпидемиологической и биологической безопасности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 25-30 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30

#### Risk-Management in the Field of Vaccine Prevention as one of the Directions of Ensuring Epidemiological and Biological Safety

I. V. Feldblium

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm

#### Abstract

The article presents the basic positions of managing the vaccine prevention risks on the population level. The science-based necessity of transition from the assessment of the effectiveness of mass vaccinal prevention in terms of incidence rates to managing potential risks of vaccine prevention. The prospects for further development of this methodology were determined.

Key words: vaccinal prevention, population level, risks, management

For citation: Feldblium I. V. Risk-Management in the Field of Vaccine Prevention as one of the Directions of Ensuring Epidemiological and Biological Safety. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 25-30 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-25-30

редотвращение распространения инфекций с помощью иммунизации, без сомнения, является одним из величайших достижений человечества в области медицины. Это особенно значимо сегодня, когда надежды на антибиотики разбились о полиантибиотикорезистентность, сформировавшуюся у большинства микроорганизмов и обусловившую развитие тяжелых клинических форм инфекции и высокую летальность.

Эффективность вакцинопрофилактики в борьбе с инфекциями доказана многолетним мировым опытом. Нет ни одной другой программы в области здравоохранения, которая дала бы столь впечатляющие результаты.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 30 лет, на которые возросла средняя продолжительность жизни в развитых странах в XX веке, 25 лет обусловлено вакцинопрофилактикой. В современных условиях задачи вакцинопрофилактики заметно расширились: сегодня это не только снижение заболеваемости, сокращение инвалидизации и смертности, но и увеличение продолжительности и качества жизни населения, обеспечение активного долголетия.

Вакцинация признана во всем мире стратегической инвестицией в охрану здоровья, благополучие индивидуума, семьи и нации в целом с выраженным социальным и экономическим эффектом. С помощью вакцинации можно предупредить развитие ряда онкологических заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с патогенными микроорганизмами.

Вакцинопрофилактика прерывает порочный круг роста резистентности к антибиотикам и существенно влияет на уровень диссеминации возбудителей инфекционных болезней среди населения. В последнее десятилетие в связи с появлением новых проблем и вызовов интерес

к вакцинопрофилактике значительно возрос. ВОЗ отмечает, что настоящий век должен стать веком вакцин, а иммунизация основной стратегией профилактики.

В Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г.  $\mathbb{N}^{\mathbb{Q}}$  157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (далее — Закон об иммунопрофилактике) вакцинопрофилактика рассматривается как неотъемлемая часть государственной политики в области здравоохранения.

В соответствии с парадигмой современной медицины – смещение приоритетов от лечения заболеваний к их предотвращению и поддержанию здоровья – в государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294, вакцинопрофилактика обозначена как одно из основных направлений профилактики заболеваний и формирования здорового образа жизни.

В свете вышеизложенного вакцинопрофилактику следует рассматривать сегодня и как инструмент реализации Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г., утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351.

Вакцины входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых регулируется законодательством Российской Федерации. Мероприятия по созданию комбинированных вакцин нового поколения предусмотрены в Федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». В соответствии с индикаторами программы к 2020 г. должно быть обеспечено 100% импортозамещение вакцин, диагностических наборов и лечебных препаратов.

В свете выше изложенного мы считаем, что вакцинопрофилактику как одну из основных составляющих по обеспечению эпидемиологической безопасности населения в целом следует рассматривать в рамках современной концепции биологической безопасности, нормативные и методические основы которой находятся в стадии разработки (Г. Г. Онищенко с соавт., 2013 г.) [1].

Различают организменные и популяционные аспекты вакцинопрофилактики. Реализация вакцинопрофилактики на организменном уровне предупреждает развитие заболевания у привитых, на популяционном — заболеваемость, инвалидность, смертность. Каждый уровень организации вакцинопрофилактики имеет свою цель, задачи, методы достижения целей и критерии оценки эффективности.

Эффективность вакцинопрофилактики на организменном уровне определяется качеством иммунобиологических лекарственных препаратов,

состоянием здоровья прививаемых и организацией прививочного дела (отбор на прививку, соблюдение холодовой цепи, техника введения и др.).

Эффективность вакцинопрофилактики на популяционном уровне зависит от охвата отдельных возрастных и социальных групп населения профилактическими прививками, от уровня популяционного иммунитета, гибкости прививочного календаря и побочного действия вакцин.

вакцинопрофилактики Состояние оценивается в современных условиях, как правило, по двум критериям: субъективному (запись о произведенных прививках) и объективному (показатель заболеваемости, ее клинические проявления, частота осложнений и летальных исходов). Ценность информации о привитости населения весьма условна, косвенна и формальна, так как не отражает главного результата – фактической защищенности различных возрастных и социальных групп от той или иной инфекции. Что касается второго показателя - заболеваемость, значимость его в современных условиях чрезвычайно мала. При спорадическом уровне заболеваемости и «вакцинзависимости» нашего общества контроль эффективности массовой специфической профилактики по такому объективному критерию как заболеваемость не показателен.

Отсутствие должного контроля за столь сложным процессом в здравоохранении как процесс реализации вакцинопрофилактики на популяционном уровне, несомненно, приведет к неблагоприятным событиям (рост заболеваемости, возникновение вспышек, тяжелых клинических форм инфекции, увеличение инвалидизации и летальности).

Кроме того, вакцинопрофилактика в существующих организационно-методических формах зачастую не оказывает упреждающего действия на заболеваемость, так как изменение схем иммунизации осуществляется, как правило, по результатам изменившейся эпидемической ситуации. Яркой иллюстрацией данного положения является активизация эпидемического процесса дифтерии в России в 1978–1979 гг. с последующим развитием эпидемии на фоне проводимой массовой иммунизации населения.

Иммунизация населения против инфекционных заболеваний не может осуществляться безмерно и бесконтрольно. Экстенсификация специфической профилактики не безгранична, она больше не может существовать в рамках программы «волшебных пуль» П. Эрлиха.

Упредить развитие эпидемического процесса на соцэкосистемном (популяционном) уровне с помощью вакцинопрофилактики можно на основе методологии управления потенциальными рисками вакцинопрофилактики, которые в условиях иммунизации населения без учета гетерогенности прививаемых контингентов (единая доза и схема иммунизации), существуют всегда.

В целях упреждающего воздействия специфической профилактики на заболеваемость процесс реализации вакцинопрофилактики на популяционном уровне требует систематического надзора для своевременного обнаружения дефектов и принятия обоснованных управленческих решений.

Концепция управления рисками вакцинопрофилактики была разработана нами на основе базовых положений системной методологии изучения рисков в здравоохранении и предусматривает формирование информационно-аналитической базы потенциальных рисков массовой иммунизации, идентификацию и оценку риска (степень вероятности и степень ущерба) и управление рисками (снижение уровня риска до приемлемых значений) (рис. 1) [2].

Необходимость разработки новых управленческих моделей в здравоохранении неоднократно обсуждалась в зарубежной и отечественной литературе [3], при этом среди различных аспектов управления в здравоохранении управление рисками имеет решающее значение.

Выделяют два базовых риска упреждающего воздействия массовой специфической профилактики на заболеваемость: охват населения профилактическими прививками и состояние популяционного иммунитета.

При оценке охвата населения профилактическими прививками, чрезвычайно важен критериальный уровень оценки данного базового риска (не допустимый риск).

Установлено, что при аэрозольных инфекциях в качестве недопустимого риска следует рассматривать охват населения профилактическими прививками ниже 90%. При туберкулезе, как показали наши исследования, упреждающее влияние БЦЖ-вакцинации на заболеваемость достигается при объемах профилактических прививок

33-35 на 1000 совокупного населения в год. Регламентированные Национальным календарем профилактических прививок стратегия и тактика иммунизация детей против туберкулеза не позволяют достичь необходимых объемов иммунизации. При общей благоприятной тенденции увеличения охвата прививками новорожденных, существующая тактика отбора детей на ревакцинацию с помощью реакции Манту и ревакцинация лиц только с отрицательной реакцией не позволяет обеспечить нужные объемы бустер-доз БЦЖ-вакцины [4]. Между тем, значимость профилактических прививок против туберкулеза в условиях эпидемии бесспорна. Эпидемиологические аналитические контролируемые исследования показали, что заболеваемость туберкулезом детей, не привитых против туберкулеза, в 2,4 раза превышает заболеваемость привитых. Среди не привитых детей атрибутивный риск составил 72,9 на 100 тыс. населения. Высокой профилактической эффективностью характеризуются и ревакцинирующие прививки: заболеваемость туберкулезом детей, не получивших ревакцинацию, в 2,8 раза выше, чем ревакцинированных [5].

Корреляционно-регрессионая модель влияния прививок против гриппа на заболеваемость показала, что достаточным охватом населения прививками при использовании современных противогриппозных вакцин является показатель 40–45%, дальнейшее увеличение охвата нецелесообразно и нерентабельно.

Между тем, отсутствует доказательная база критериальной оценки документированной привитости населения в целом и групп риска при таких инфекциях, управляемых средствами специфической профилактики, как гепатит В, пневмококковая инфекция (взрослые), клещевой энцефалит и др.

Кроме того, в условиях мощного антипрививочного движения по ряду инфекций наблюдается

Рисунок 1. Концепция управления рисками вакцинопрофилактики Vaccine risk management concept



снижение охвата населения профилактическими прививками.

Снижается охват прививками против гепатита новорожденных. При этом последствия данного процесса весьма драматичны. Так, у каждого второго ребенка, инфицированного в возрасте до года вирусом гепатита В, формируется хронический гепатит В с высоким риском развития цирроза и рака печени, а уровень серопозитивности к HbsAg у детей, привитых позже седьмого дня с момента рождения, более чем в 3 раза превышает таковой у детей, привитых в роддоме [6].

Одна четвертая детей до 2 лет не получают законченный курс иммунизации против коклюша. Неуспех элиминации кори напрямую связан с недостаточным охватом населения прививками.

В структуре причин не привитости населения наибольший удельный вес занимает отказ от профилактических прививок. Среди причин отказа – низкий уровень заболеваемости, отсутствие тяжелых клинических форм и летальных исходов, большое количество прививок, получаемое детьми в раннем возрасте, отсутствие информированности о «вакцинозависимости» нашего общества, о соотношении пользы и вреда профилактических прививок, несовершенство нормативно-правовой базы по отказам от прививок, отсутствие приверженности вакцинопрофилактике населения, медицинских работников, средств массовой информации, исполнительной и законодательной власти, мощное антипрививочное движение (антивакцинальное лобби).

Методология риск-коммуникаций по увеличению охвата населения профилактическими прививками не разработана. Риск-коммуникации — это тот инструмент, который должен решать проблему отказа от профилактических прививок и обеспечить населению доступность ко всем вакцинам, зарегистрированным в РФ, в установленном порядке. Именно такая задача поставлена перед мировым сообществом в рамках программы ВОЗ «Десятилетие вакцин». Целевая установка рисккоммуникаций — формирование знаний, основанных на принципах доказательной медицины.

Это положение обозначено в перечне поручений президента В. В. Путина по итогам встречи с работниками сферы здравоохранения, прошедшей 16 марта 2018 г.: «Совместно с органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации и при участии профессиональных некоммерческих организаций, создаваемых медицинскими и фармацевтическими работниками, а также общественных объединений по защите прав граждан в сфере охраны здоровья организовать работу по разъяснению необходимости вакцинации всех групп населения, прежде всего детей, от инфекционных заболеваний».

Второй составляющей эффективности вакцинопрофилактики является, как указывалось выше, формирование популяционного иммунитета. Информационной основой оценки данного потенциального фактора риска является серологический мониторинг, регламентированный МУ 3.1.2943-11 «3.1. Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)».

Выделяют эндогенные и экзогенные риски формирования популяционного иммунитета. Эндогенные риски: риски низкого иммунного ответа вследствие гипореактивности прививаемых контингентов (пожилые люди, лица, страдающие хроническими заболеваниями, иммунокомпроментированные); риски возникновения поствакцинальных осложнений, вследствие индивидуальных особенностей организма или наличия какой-либо патологии. В числе экзогенных рисков выделяют риски организационного характера: некачественный отбор на прививку, нарушение техники введения препарата, условий транспортировки и хранения вакцин, средовые факторы риска, несоответствие антигенного состава вакцин циркулирующим штаммам и другие.

Исследования, проведенные нами на территориях с высоким уровнем антропогенной нагрузки, показали, что факторами риска низкого иммунного ответа на дифтерийный и столбнячный анатоксины, коревую и краснушную вакцины является накопление в биосредах организма детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, таких органических соединений и металлов как толуол, метанол, медь, марганец и др. На основании проведенных исследований была разработана методика неспецифической медико-экологической реабилитации, которая позволила обеспечить должный уровень защиты у детей, проживающих на этих территориях [7, 8].

Установлена связь между иммунитетом и статусом питания, к группам риска низкого иммунного ответа были отнесены нами также лица с анемией, перенесшие тяжелые инфекционные заболевания, потребовавшие госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии [9].

По результатам проведенных нами исследований была разработана и внедрена программа «Вакцинопротекция», предусматривавшая вакцинацию детей из групп риска низкого иммунного ответа, на фоне приема витаминов, микроэлементов, иммуномодуляторов [10].

Тактика иммунизации детей с патологией почек, заболеваниями нервной системы, выраженным аллергическим компонентом представлены в работах С. М. Харит, М.П. Костинова и др. [11, 15].

Однако на этапе формирования информационной основы для оценки данного риска так же существуют ряд проблем.

Отсутствует инструмент слежения за состоянием популяционного иммунитета при таких инфекциях как коклюш (в условиях применения цельноклеточных и ацеллюлярных вакцин), туберкулез, пневмококковая и менингококковая инфекции, Hib-инфекция, папилломовирусная инфекция.

Неясным остается вопрос и об уровне титров антител, обеспечивающих защиту от инфекций. Доказана прямая корреляция между серопротекцией и защитой от таких заболеваний как дифтерия, столбняк, гепатит В, корь, краснуха. Однако при многих инфекциях (пневмококковая, менингококковая, коклюш и др.) полной корреляции между этими явлениями не установлено. Понимание конкретных механизмов, посредством которых антитела обеспечивают защиту от патогенов и каковы механизмы индуцирования защитного ответа путем воздействия на врожденную иммунную систему представляет одно из приоритетных направлений вакцинологии.

Более того, не всегда высокий уровень антител может свидетельствовать о защите от инфицирования, во многом это определяет их зрелость.

Так, исследования, проведенные в НИИЭМ им. Л. Пастера (Санкт-Петербург) свидетельствуют о том, что для определения уровня фактической защиты населения от дифтерии чрезвычайно важным является определение их авидности. Следует заметить, что многолетние наблюдения за уровнем и авидностью противодифтерийных антител в сыворотках крови привитых от дифтерии лиц выявили тревожную тенденцию снижения авидности. Выявлены группы лиц с низким уровнем авидности антител (медицинские работники, работники промышленных предприятий, лица страдающими хроническими заболеваниями и др.), которых следует отнести к группам риска инфицирования C. diphtheriae. и которые требуют разработки особой тактики иммунизации против дифтерии [16].

В последнее время появились данные о ключевой роли врожденной иммунной системы

в регуляции величины, качества и устойчивости антител. Требуют научного обоснования такие факты как низкий иммунный ответ на вакцинацию у лиц с ожирением, недостатком питания, пожилых [17].

В свете выше изложенного существует потребность в исследовании связи между истощением или ожирением и иммунными ответами в условиях рандомизированных клинических испытаний, когда множество параметров врожденных и адаптивных ответов могут оцениваться новейшими технологиями.

Необходима разработка иммунобиологических лекарственных препаратов, содержащих в своем составе адъюванты, стимулирующие иммунный ответ на введение вакцины для лиц старше 65 лет, иммунокомпроментированных, страдающих той или иной патологией.

Для конструирования отечественных вакцин, содержащих актуальные для РФ штаммы, необходима организация на постоянной основе микробиологического мониторинга инфекций, управляемых средствами специфической профилактики, с использованием молекулярно-генетических методов исследования.

Необходима методология по минимизации воздействия средовых факторов риска на формирование популяционного иммунитета. Сегодня над разработкой такой методологии активно работает ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора.

Таким образом, в современных условиях переход от оценки потенциальной и фактической эффективности массовой вакцинопрофилактики по показателям заболеваемости к управлению рисками — залог эффективной иммунизации, инструмент упреждающего воздействия на заболеваемость и одна из составляющих обеспечения эпидемиологический и биологической безопасности.

#### Литература

- 1. Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков В.П., Топорков А.В., Ляпин М.Н., Кутырев В.В. Концептуальные основы биологической безопасности. Часть І.Вестник Российской академии медицинских наук. 2013; 68 (10): 4–13.
- 2. «ГОСТ Р ИСО 31000-2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Принципы и руководство» (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 21.12.2010 N 883-ст).
- 3. Bridges JF. Lean systems approaches to health technology assessment: a patient-focused alternative to cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2006; 2:101–109. doi: 10.2165/00019053-200624002-00011.
- 4. Девятков М. Ю., Фельдблюм И. В., Малькова А. М. Интегральная факторная оценка системы профилактических мероприятий при туберкулезе. Проблемы туберкулеза. 1997; 4: 7.
- 5. Трофимов Д. М., Ершов А. Е., Никифорова А. Н., Сенчихин П. В., Аксёнова В. А. и др. Оценка профилактической эффективности и безопасности вакцин БЦЖ и БЦЖ-М у детей и подростков до 18 лет. Туберкулез и болезни легких. 2013; 90: 6: 91–92.
- 6. NguyenTH, Vu MH, Nguyen VC, Nguyen LH, Hennessey KA. A reduction in chronic hepatitis B virus infection prevalence among children in Vietnam demonstrates the importance of vaccination. Vaccine. 2014; 32 (2): 217–222.
- 7. Фельдблюм И.В., Корюкина И.П., Наговицин С.С. Неспецифическая медико-экологическая реабилитация, как способ стимуляции противодифтерийного поствакцинального иммунитета. Материалы 8-го съезда педиатров России «Современные проблемы педиатрии». Москва. 1998: 419.
- 8. Фельдблюм И. В., Перминова О. А., Корюкина И. П. Тактика иммунизации детей против дифтерии на территориях экологического риска. Российский педиатрический журнал.1999; 4: 42–44.
- 9. Львова И. И., Минаева Н. В., Фельдблюм И. В. Современная технология повышения эффективности активной иммунизации детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты. Медицинский альманах. 2012; 3: 141–144.
- 10. Фельдблюм И. В., Львова И. И., Корюкина И. П., Яковлев И. Б., Бахметьев Б. Д., Мамунц А. Х. и др. Программа «Вакцинопротекция» как один из способов повышения эффективности специфической профилактики дифтерии и кори у детей. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2002; 4: 65–68.
- 11. Костинов М. П., Тарасова А. А. Рекомендации по вакцинации детей с хроническими заболеваниями почек. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 3 (76): 109–111.
- 12. Харит С. М., Черняева Т. В., Начарова Е. П., Фридман И. В. Принципы применения иммунотропных препаратов в вакцинопрофилактике (усовершенствованная

- медицинская технология). В сборнике: Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Санкт-Петербург. 2011: 143–175.
- 13. Магаршак О. О., Костинов М. П. Проблемы вакцинации детей с аллергическими заболеваниями. Лечащий врач. 2008;. 9: 44–48.
- 14. Каплина С. П., Харит С. М., Скрипченко Н. В. Вакцинирование детей с неврологическими нарушениями (обзор литературы). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 2 (87): 66–72.
- 15. Каплина С. П., Скрипченко Н. В., Харит С. М. Тактика вакцинации детей с неврологическими нарушениями. В книге: Нейроинфекции у детей.. Санкт-Петербург. 2015: 729–742.
- 16. Краева Л. А., Ценева Г. Я., Николаева А. М., Алексеева Е. А. Роль высокоавидных антитоксических антител в оценке невосприимчивости к дифтерийной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011; 4; 27–31.
- 17. Фрейдлин И. С. Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревизия классических догм). Инфекция и иммунитет. 2011; 1 (3): 199–206.

#### References

- 1. Onishchenko G.G., Smolenskij V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Toporkov V.P., Toporkov A.V., Lyapin M.N., Kutyrev V.V. Konceptual'nye osnovy biologicheskoj bezopasnosti. Part I.Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 2013; 68 (10): 4–13 (in Russian).
- 2. «GOST R ISO 31000-2010. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Menedzhment riska. Principy i rukovodstvo» (utv. i vveden v dejstvie Prikazom Rosstandarta ot 21.12.2010 N 883-st) (in Russian).
- Bridges JF. Lean systems approaches to health technology assessment: a patient-focused alternative to cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2006; 2: 101–109. doi: 10.2165/00019053-200624002-00011.
- 4. Devyatkov M.Yu., Fel'dblyum I.V., Mal'kova A.M. Integral'naya faktornaya ocenka sistemy profilakticheskih meropriyatij pri tuberkuleze. Problemy tuberkuleza. 1997; 4: 7 (in Russian).
- 5. Trofimov D. M., Ershov A. E., Nikiforova A. N., Senchihin P. V., Aksyonova V. A. et al. Ocenka profilakticheskoj ehffektivnosti i bezopasnosti vakcin BCZH i BCZH-M u detej i podrost-kov do 18 let. Tuberkulez i bolezni legkih. [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2013; 90: 6: 91–92 (in Russian).
- 6. NguyenTH, Vu MH, Nguyen VC, Nguyen LH, Hennessey KA. A reduction in chronic hepatitis B virus infection prevalence among children in Vietnam demonstrates the importance of vaccination. Vaccine. 2014; 32 (2): 217–222.
- 7. Fel'dblyum I.V., Koryukina I.P., Nagovicin S.S. Nespecificheskaya mediko-ehkologicheskaya reabilitaciya, kak sposob stimulyacii protivodifterijnogo postvakcinal'nogo immuniteta. Materialy 8-go s"ezda pediatrov Rossii «Sovremennye problemy pediatrii». Moscow. 1998: 419 (in Russian).
- 8. Fel'dblyum I.V., Perminova O.A., Koryukina I.P. Taktika immunizacii detej protiv difterii na territoriyah ehkologicheskogo riska. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 1999; 4: 42–44 (in Russian).
- L'vova I.I., Minaeva N.V., Fel'dblyum I.V. Sovremennaya tekhnologiya povysheniya ehffektivnosti aktivnoj immunizacii detej s sindromom narusheniya protivoinfekcionnoj zashchity. Medicinskij al'manah. [Medical Almanac]. 2012; 3: 141–144 (in Russian).
- 10. Fel'dblyum I.V., L'vova I.I., Koryukina I.P., YAkovlev I.B., Bahmet'ev B.D., Mamunc A.H. et al. Programma «Vakcinoprotekciya» kak odin iz sposobov povysheniya ehffektivnosti specificheskoj profilaktiki difterii i kori u detej. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2002; 4: 65–68 (in Russian).
- 11. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Rekomendacii po vakcinacii detej s hronicheskimi zabolevaniyami pochek. Epidemilogia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014; 3 (76): 109–111 (in Russian).
- 12. Harit S.M., Chernyaeva T.V., Nacharova E.P., Fridman I.V. Principy primeneniya immunotropnyh preparatov v vakcinoprofilaktike (usovershenstvovannaya medicinskaya tekhnologiya). V sbornike: Sovremennye podhody k diagnostike, terapii i profilaktike infekcionnyh zabolevanij u detej. Sankt-Peterburg. 2011: 143–175 (in Russian).
- 13. Magarshak O.O., Kostinov M.P. Problemy vakcinacii detej s allergicheskimi zabolevaniyami. Lechaschii Vrach. [Medical Journal]. 2008; 9: 44–48 (in Russian).
- 14. Kaplina S.P., Harit S.M., Skripchenko N.Ý. Vakcinirovanie detej s nevrologicheskimi narusheniyami (obzor literatury). Epidemilogia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2016; 2 (87): 66–72 (in Russian).
- 15. Kaplina S.P., Skripchenko N.V., Harit S.M. V knige: Nejroinfekcii u detej. Sankt-Peterburg, 2015: 729–742 (in Russian).
- 16. Kraeva L.A., Ceneva G.YA., Nikolaeva A.M., Alekseeva E.A.Rol' vysokoavidnyh antitoksicheskih antitel v ocenke nevospriimchivosti k difterijnoj infekcii. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. [Epidimiology and infectious diseases]. 2011; 4; 27–31 (in Russian).
- 17. Frejdlin I.S. Vzaimosvyazi vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta pri infekciyah (reviziya klassicheskih dogm). Infektsiya i immunitet. [Russian Journal of Infection and Immunity]. 2011; 1 (3): 199–206 (in Russian).

#### Об авторе

Ирина Викторовна Фельдблюм – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. 8 (342) 218-16-68, irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703. Author ID – 6602091527.

#### **About the Author**

 Irina V. Feldblum – Dr. Sci. (Med), professor, head of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner Ministry of Healthcare of Russia, irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703. Author ID – 6602091527.

#### ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

#### О сибирской язве в Казахстане и в Украине (пресс-релиз от 05.10.2018)

По информации от 27 сентября с. г. Министерства сельского хозяйства Казахстана (МСХК), карантин, введенный в Катон-Карагайском районе на востоке Восточно-Казахстанской области Казахстана 21 сентября. по поводу вспышки сибирской язвы будет снят 5 октября. 21 сентября в инфекционной больнице г. Усть-Каменогорск от сибирской язвы скончался хозяин частной фермы, где содержался крупный рогатый скот. Первые симптомы заболевания появились у него 12 сентября после употребления в пищу мяса больного животного. Часть мяса он продал местным жителям. О других случаях заражения человека сибирской язвой в данной местности не сообщается. О проведённых противоэпидемических мероприятиях информации нет.

По данным МСХК, после снятия карантина специалисты Китая проведут инспекционные проверки на 30 предприятиях Казахстана, которые поставляют мясо в Китай. По заявлению официального представителя МСХК, нет оснований для того, чтобы экспорт мяса в Китай пострадал, так как весь скот в Казахстане вакцинирован и нет угрозы распространения сибирской язвы.

Министерство здравоохранения Украины подтвердило 2 октября один случай заболевания человека кожной формой

сибирской язвы в Саратском районе Одесской области, где 29 сентября пять человек были госпитализированы в инфекционное отделение районной больницы с подозрением на сибирскую язву. Специалисты предполагают, что заражение людей произошло в частном хозяйстве населенного пункта Меняйловка при забое больного животного.

Для подтверждения диагноза биологические пробы госпитализированных лиц, материалы заболевшего животного и пробы грунта в очаге вспышки направлены для лабораторной диагностики в г. Киев. Референс-лаборатория Минздрава Украины подтвердила диагноз у одного из госпитализированных пациентов. Положительными также оказались результаты исследований мяса забитой коровы и почвы с места её убоя. С 30 сентября введён карантин на подъездах к Меняйловке и проведен профилактический медосмотр жителей этого населённого пункта, а также введен запрет на вывоз домашнего скота и продуктов животного происхождения. Отмечено, что ситуация находится под контролем местных властей.

Роспотребнадзор обращает внимание граждан и просит учитывать данную информацию при планировании поездок.

Источник: http://www.rospotrebnadzor.ru



DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37

## Предэпидемическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезням

Е. Г. Симонова<sup>1, 2</sup>, В. И. Сергевнин<sup>3</sup>

- <sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва
- <sup>2</sup> ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва
- <sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

#### Резюме

Статья посвящена теоретическим и практическим аспектам современной эпидемиологии инфекционных болезней, связанным с совершенствованием предэпидемической диагностики и необходимостью ее проведения в системе риск-ориентированного надзора. Авторами обобщены и систематизированы современные данные о факторах эпидемиологического риска, предложены методологические подходы к выявлению и оценке предпосылок и предвестников осложнения эпидемиологической ситуации, рассмотрены существующие проблемы предэпидемической диагностики, а также пути их решения.

Ключевые слова: предэпидемическая диагностика, риск-ориентированный надзор

**Для цитирования:** Симонова Е. Г., Сергевнин В. И. Предэпидемическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезням. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 31–37 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37

#### Pre-Epidemic Diagnosis in the System Risk-Oriented Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases

E. G. Simonova<sup>1, 2</sup>, V. I. Sergevnin<sup>3</sup>

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37

- <sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow
- <sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow
- <sup>3</sup> Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm **Abstract**

This article is devoted to both theoretical and practical aspects of modern epidemiology of infectious diseases associated with the improvement of pre-epidemic diagnostics and the need for its implementation in the system of risk-based surveillance. The authors summarized and systematized the current data on the factors of epidemiological risk as well as suggested methodological approaches to identify and assess the prerequisites and precursors of complication of the epidemiological situation. In addition, they took into consideration the existing problems of pre-epidemic diagnosis and ways to solve them.

**Key words:** pre-epidemic diagnostics, risk-based surveillance

For citation: Simonova E. G., Sergevnin V. I. Pre-Epidemic Diagnosis in the System Risk-Oriented Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 31–37 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37

Которого были впервые опубликованы автором

в 1990 г. в монографии «Эпидемиологический диагноз» и явились фундаментом предэпидемической диагностики [1]. В книге были представлены дефиниции новых понятий, продемонстрировано эпидемиолого-диагностическое значение предпосылок и предвестников осложнения эпидемиологической ситуации, а также возможность использования принципиальных положений учения в практике эпидемиологического надзора.

В первоначальных определениях автора предпосылки обозначены как «природные и социальные явления, которые ведут к активизации хода взаимодействия сочленов паразитарной системы эпидемического процесса, соответствующим образом влияя

на перестройку структуры популяции паразита, переносчика или хозяина и активизируя реализацию механизма передачи». Предвестники рассмотрены как «признаки начавшейся активизации взаимодействия сочленов паразитарной системы, свидетельствующие о возможности перерастания его в манифестный эпидемический процесс в результате благоприятно складывающихся для этого факторов природно-социальной среды (предпосылок)» [1].

Позднее, опираясь на результаты многочисленных, в т. ч. собственных исследований, Б. Л. Черкасский развил учение, включая дальнейшую систематизацию предпосылок и предвестников осложнения эпидемиологической ситуации по различным инфекциям, относящимся в соответствии с эколого-эпидемиологической классификацией к разным группам инфекционных (паразитарных) болезней человека.

В 2007 г. в одной из своих последних монографий автор ввел понятия «эпидемиологический риск» и «эпидемиологическая опасность», а также объяснил их различия, которые, безусловно, должны учитываться в риск-ориентированном эпидемиологическом надзоре [2]. Так, если эпидемиологическая опасность - это источник риска, то сам эпидемиологический риск это возможность (вероятность) реализации опасности под воздействием тех или иных факторов риска. И если в качестве фундамента эпидемиологического риска рассмотрены опасность источника возбудителя инфекции, механизма передачи возбудителя и восприимчивости макроорганизма, то в качестве факторов эпидемиологического риска - природные (экологические), социальные и биологические факторы риска. В результате трансформировалось определение предпосылок, которые были обозначены как «биологические, природные и/или социальные факторы, появление или активизация которых способны обусловить возникновение или активизацию эпидемического процесса» [2], т. е. привести к формированию эпидемиологического риска. Что касается предвестников осложнения эпидемиологической ситуации, то они определены автором как «признаки перерастания эпидемиологической опасности в эпидемиологический риск».

При всей лаконичности вышеуказанных определений остаются вопросы, касающиеся ключевых понятий предэпидемической диагностики, в частности, биологических факторов риска, которые могут выступать и в качестве предпосылок и в качестве предвестников осложнения ситуации. Не случайно Б. Л. Черкасский в одном случае изменения свойств популяций микро- и макроорганизмов (гено- и фенотипическая гетерогенность и изменчивость возбудителя, снижение иммунной защиты макроорганизма) считал предпосылками [2], а в другом изменение биологических свойств возбудителей, например, нарастание удельного веса определенного варианта возбудителя, а также доли устойчивых к лекарственным препаратам штаммов, рассматривалось автором в качестве предвестников [1].

Названные обстоятельства, по нашему мнению, являются одной из причин ошибок исследователей и практиков, которые нередко путают и даже подменяют понятия «предпосылки» и «предвестники» [3]. В результате получаемые выводы лишаются научного обоснования, практические рекомендации искажают смысл предэпидемической диагностики, а самое главное - отсутствует четкое понимание возможного приложения теоретических положений учения для нужд противоэпидемической практики. Все это значительно затрудняет внедрение востребованного в настоящее время риск-ориентированного надзора, задачи которого должны быть направлены на выявление предпосылок и предвестников осложнения эпидемиологической ситуации, т. е. на проведение предэпидемической диагностики.

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость не только в дальнейшей систематизации знаний о предпосылках и предвестниках осложнения эпидемиологической ситуации, но и в разработке методологии предэпидемической диагностики для нужд риск-ориентированного надзора. Обобщение и систематизация основных положений научных концепций позволила определить содержание предэпидемической диагностики в контексте реализации программ риск-ориентированного эпидемиологического надзора (рис. 1).

Первым этапом оценки эпидемиологического риска следует признать выявление эпидемиологической опасности, а точнее, потенциальной эпидемиологической опасности. Она определяется исходя из известных закономерностей существования и развития эпидемического процесса той или иной инфекции, а также по результатам оценки эпидемиологической ситуации, проводимой, в т. ч. в ходе рутинного надзора. Наличие потенциальных источников возбудителя инфекции, потенциально высокой опасности механизма передачи возбудителя, а также потенциально восприимчивого к возбудителю населения свидетельствует о наличии такой опасности и необходимости всестороннего ее изучения как объекта риск-ориентированного надзора.

**Второй этап** заключается в выявлении социальных, экологических и биологических факторов эпидемиологического риска или предпосылок, которые предопределяют реальную эпидемиологическую опасность.

Третий этап состоит в установлении реальной опасности, степень которой зависит от степени воздействия факторов риска, т. е. от наличия или отсутствия предпосылок осложнения эпидемиологической ситуации, которые, действуя сочетано, способны перерасти в эпидемиологический риск. На данном этапе предэпидемической диагностики разрабатывается комплекс профилактических мероприятий с выделением среди них первоочередных и потенциально эффективных. Целью реализации таких мероприятий в системе контроля является предупреждение перерастания

Рисунок 1.

Схема предэпидемической диагностики в системе риск-ориентированного надзора
Scheme of pre-epidemic diagnostics in the system of risk-based surveillance



реальной эпидемиологической опасности в эпидемиологический риск. Напротив, отсутствие своевременного и адекватного вмешательства способно привести к возникновению эпидемического процесса или к его активизации.

О начале активизации и формировании скрыто протекающего эпидемического процесса сигнализируют предвестники, за которыми, так же как и за предпосылками осложнения эпидемиологической ситуации в риск-ориентированном надзоре должен осуществляться непрерывный мониторинг. Раннее распознавание предвестников свидетельствует об эффективности эпидемиологического надзора и позволяет обеспечить необходимое адекватное вмешательство в течение эпидемического процесса в виде профилактических мероприятий.

Приходится констатировать, что действующие в России системы эпидемиологического надзора за большинством инфекционных болезней не дают возможности установить предпосылки осложнения эпидемиологической ситуации, поскольку они ориентированы в основном на проведение ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа заболеваемости населения, который нередко проводятся поверхностно и способствует всего лишь выработке гипотез о действии факторов риска. Справедливости ради следует отметить, что в противоэпидемической практике качественная эпидемиологическая диагностика с выявлением причин осложнения проводится только в условиях

экстраординарных эпидемиологических ситуаций, таких как крупные вспышки или широкомасштабное эпидемическое распространение инфекции среди населения, однако такая диагностика не является предэпидемической. В данных ситуациях рутинный надзор усиливается специалистами профильных научно-исследовательских учреждений, в т. ч. референс-центров. Очевидно, что только специально организованные эпидемиологические исследования, а также использование в комрезультатов социально-гигиенического, экологического, эпизоотологического (зоологического, энтомологического) мониторингов, а также мониторинга качества и эффективности профилактических мероприятий позволяют выявить факторы эпидемиологического риска [4] (табл. 1).

Для реализации риск-ориентированного эпидемиологического надзора необходимым условием является наличие систематизированной и периодически обновляемой информации о действии потенциальных факторов риска в отношении конкретных актуальных инфекционных болезней. Достижению данной цели способствует совершенствование научного обеспечения надзора, в задачи которого входят проведение тематических обзоров, а также метаанализов, по результатам которых могут быть выделены глобальные, а также национальные эпидемиологические риски. Выявление региональных и локальных эпидемиологических рисков с учетом специфики организации надзора в нашей стране должно стать перспективной задачей референс-центров. Нельзя

Таблица 1. Факторы эпидемиологического риска, соответствующие им направления и параметры мониторингов в системе риск-ориентированного надзора

The factors of epidemiological risk, the corresponding directions, and monitoring parameters in the system of risk-based surveillance

Факторы эпидемио- логического риска Содержание		Мониторинги Monitoring	
Epidemiological risk factors Content	Content	Направления Directions	Основные параметры Main parameters
Социальные Social	Социально-экономиче- ские, демографические условия Socioeconomic and demographic conditions	Социально-гигиенический Socioeconomic and demographic conditions	Особенности организации водоснабжения и канализации, питания населения, структура и численность групп риска Features of water supply and sewage organization, population nutrition, risk groups' population number and structure
Экологические Environmental Природные, климатические, эпизоотологические условия Natural, climatic, and epizootological conditions (300лог	Природно-климатический Natural and climatic	Динамика температуры окружающей среды, осадков, изменений ландшафта и др. Ambient temperature dynamics, precipitation, landscape changes, etc.	
	Эпизоотологический (зоологический, энтомологический)	Численность и структура популяции эпидемиологически значимых видов животных и переносчиков Structure and population number of epidemiologically significant animal species and vectors	
Биологические особенности популяций возбудителя и хозяина Biological Biological characteristics of both pathogen and host populations	Микробиологический (бактериологический, вирусологический, паразитологический), молекулярно-генетический Microbiological (bacteriological, virological, parasitological) and molecular-genetic	Гено- и фенотипическая гетерогенность и изменчивость популяций возбудителя Genotypic and phenotypic heterogeneity and variability in pathogen populations	
		Эпидемиологический Epidemiological	Восприимчивость населения, связанная с охватом специфической или неспецифической профилактикой  Population susceptibility associated with coverage of either specific or non-specific prevention

пренебрегать важностью решения данной задачи, поскольку значительная протяженность территории России, а также связанные с природно-климатическими условиями особенности социально-экономического и демографического развития регионов обусловливают различия в факторах риска.

Первичными, приоритетными предпосылками осложнения эпидемиологической ситуации для всех инфекций, независимо от механизма передачи возбудителя, являются социальные и экологические (природные) факторы риска — регуляторы эпидемического процесса. Действуя в комплексе, они воздействуют на паразитарную систему, приводя к формированию биологических факторов риска. Следует отметить, что, как правило, к осложнению эпидемиологической ситуации чаще всего приводит сочетанное действие биологических, экологических и социальных факторов риска. Чем больше действующих факторов риска, тем выше вероятность неблагоприятных последствий.

Ниже приведены примеры действия современных факторов эпидемиологического риска, а также их последствия для отдельных актуальных нозологий, относящихся к различным группам инфекционных болезней.

**Инфекции дыхательных путей.** Последние десятилетия характеризуются дальнейшей интенсификацией социальных факторов эпидемиологического риска, которые являются главными

условиями, способствующими осложнению ситуации по инфекциям данной группы. При этом особую эпидемиологическую значимость имеют миграции населения, завоз новых вариантов возбудителей, снижение охвата населения прививками, массовое сосредоточение людей и др. факторы. Именно такие условия способствовали глобальному эпидемическому распространению кори и осложнению эпидемиологической ситуации на территории России в 2010–2014 гг. [5].

Кишечные инфекции. Основными предпосылками осложнения ситуации по кишечным инфекциям являются повышение температуры воздуха, весенние паводки, ремонтные работы на водопроводно-канализационных сетях, нарушения технологий приготовления, транспортировки, хранения и реализации эпидемиологически значимых продуктов и блюд, а также иные социальные и экологические факторы, приводящие к изменению биологических свойств возбудителей и активизации фекально-орального механизма передачи возбудителя [3, 6].

Смена лидирующих микроорганизмов в структуре возбудителей может свидетельствовать о возможной активизации эпидемического процесса, связанного с доминирующим вариантом. Так, в последние десятилетия эпидемический процесс сальмонеллезов характеризуется увеличением этиологической значимости S. linfantis, которая на территории России занимает вторую

после S. Enteritidis позицию, что требует пристального внимания к изучению циркуляции и свойств данного возбудителя не только среди населения, но и среди животных, в продукции животноводства, а также на объектах окружающей среды [7, 8].

Инфекции наружных покровов. Яркой иллюстрацией последствий действия факторов эпидемиологического риска служит крупнейшая за последние десятилетия вспышка сибирской язвы на Ямале, возникшая в 2016 г. [9]. Ее расследование показало, что социальными факторами риска явились особенности жизнедеятельности ненцев (коренная малочисленная народность Севера), занимающихся оленеводством и ведущих кочевой образ жизни; частный характер разведения восприимчивых животных, недооценка рисков их заражения на фоне нерегулируемого выпаса на стационарно неблагополучных территориях и, как следствие, полное прекращение массовой вакцинации поголовья против сибирской язвы с 2007 г. Кроме того, осложнению ситуации способствовали неблагоприятные природные условия. Летом 2016 г. была зафиксирована погодная аномалия, которая привела к значительному повышению температуры воздуха, а также прогреву почвы на территории так называемых «моровых полей», что привело к активизации почвенных очагов. Сложившиеся природные и социальные условия способствовали формированию экологических рисков, к которым отнесены: рост популяции северных оленей и их ослабленность из-за значительного снижения объема кормовой базы; интенсивный выплод кровососущих членистоногих - переносчиков возбудителя инфекции; снижение иммунной защиты населения, находящегося на территории риска (биологический фактор риска) [10].

Кровяные инфекции. Рост заболеваемости кровяными трансмиссивными инфекциями может быть связан со значительным увеличением численности животных-резервуарных хозяев и кровососущих членистоногих-переносчиков, обусловленным природно-климатическими И ландшафтными особенностями (экологический фактор), а также контактов населения с природными очагами (социальный фактор). Именно эти факторы риска предшествовали одной из крупнейших вспышек туляремии в Ханты-Мансийском автономном округе, где в 2013 г. заболело более тысячи человек [11]. В ходе расследования вспышки было установлено, что, начиная с 2011 г., на территории природного очага наблюдалось стремительное увеличение популяции красной полевки и бурозубки. Ранее эти виды животных не имели столь выраженной эпидемиологической значимости, а в качестве основных резервуаров возбудителя в очаге пойменно-болотного типа рассматривались водяная полевка и ондатра. Развитию эпизоотии среди грызунов способствовали природно-климатические особенности весны и лета, связанные с широким разливом рек и длительным стоянием воды, поздним наступлением весны и сдвигом периода высоких температур. В период жаркой погоды в теле самок комаров сократились сроки созревания яиц, поэтому они сделали больше кладок, чем обычно. Значительное число кровососаний привело к повышению возможности встречи самок комаров с зараженными прокормителями и передачи возбудителя здоровым особям. Жаркое лето также способствовало повышению активности населения, которое будучи незащищенным (доля иммунизированных горожан составляла около 20%) чаще выезжало на дачи, садово-огородные участки, а также в места массового отдыха.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Условиями, приводящими к осложнению ситуации по ИСМП, являются нарушения дезинфекционно-стерилизационного режима, кратности и длительности инвазивных вмешательств и другие социальные факторы риска, касающиеся лечебно-диагностического процесса, которые на фоне высокой восприимчивости пациентов способствуют внутрибольничной заболеваемости [3, 12].

Таким образом, выявление факторов эпидемиологического риска и создание в перспективе профилей и реестров эпидемиологических рисков для актуальных инфекционных и паразитарных болезней будет способствовать повышению качества и эффективности риск-ориентированного надзора.

Что касается предвестников осложнения эпидемиологической ситуации, то их выявление заключается в динамической оценке определенных эпидемиологически значимых параметров, своего рода «индикаторов» эпидемического процесса на конкретных территориях и среди конкретных групп населения. При определении перечня предвестников важно строго придерживаться исходного положения о том, что они являются признаками скрыто протекающего эпидемического процесса соответствующей инфекции, а не уже произошедшей его манифестации. В этой связи заключения, в которых предвестниками считают рост заболеваемости среди населения, выявление эпидемических очагов с множественными случаями и т. д. следует признать ошибочными [2].

В общем виде признаками, свидетельствующими о начавшейся активизации эпидемического процесса на определенной территории, могут быть увеличение среди населения количества бактерио- и вирусоносителей, нарастание уровня специфических антител в сыворотке крови здоровых людей, обнаружение патогенных микроорганизмов или их маркеров в объектах внешней среды (вода, пищевые продукты, смывы, воздух), а также изменение в структуре клинических форм заболеваний и их исходов.

Информация о появлении возможных предвестников осложнения эпидемиологической ситуации собирается в рамках микробиологического, иммунологического (серологического) и клинического мониторингов, служит сигналом для немедленного проведения противоэпидемических мероприятий.

Выявление предвестников для инфекций дыхательных путей осуществляется путем динамического слежения за уровнем специфических антител как индикатором активизации скрыто протекающего эпидемического процесса, а также за свойствами циркулирующих возбудителей.

Для кишечных инфекций предвестниками служат результаты изучения свойств возбудителей, а также результаты исследования воды и пищевых продуктов на наличие патогенной микрофлоры. При широком повсеместном распространении инфекций и недостаточном качестве их первичной диагностики в связи с наличием значительного числа стертых и атипичных форм важной составляющей надзора является клинический мониторинг. Он состоит в учете тяжести течения заболеваний и их исходов (мониторинг летальности и носительства). Увеличение в структуре заболеваний, протекающих в тяжелой форме, в т. ч. с летальным исходом может свидетельствовать об активизации эпидемического процесса.

Предвестниками осложнения эпидемиологической ситуации по трансмиссивным инфекциям являются увеличение в динамике числа инфицированных переносчиков, например, вирусофорности клещей для клещевого энцефалита, а также мелких млекопитающих, зараженных изучаемым возбудителем [13, 14]. Так, эпизоотологический мониторинг, проводимый в Ханты-Мансийском автономном округе показал, что доля положительных находок при определении антител к возбудителю туляремии у мелких грызунов в период, предшествующий вспышке, с 2009 г. неуклонно увеличивалась и к 2013 г. достигла около 40% [11]. Безусловно, при своевременном реагировании на выявление предпосылок и предвестников вспышку туляремии на данной территории можно было предотвратить.

Предвестниками осложнения эпидемиологической ситуации ПО ИСМП являются: снижение фенотипического и генетического разнообразия микроорганизмов; увеличение в структуре микроорганизмов доли одного вида, биохимического, антигенного, генетического или иного вариантов возбудителя; формирование резистентности к антибиотикам, дезинфицирующим средствам, антисептикам, бактериофагам; обнаружение микроорганизмов или их маркеров в объектах внешней среды (смывы, воздух); появление или увеличение у микроорганизмов факторов вирулентности; формирование резистентности к антибиотикам, дезинфицирующим средствам, антисептикам, бактериофагам и др. [12]. В этой связи в эпидемиологическом надзоре за данной группой инфекций ключевая роль отводится микробиологическому мониторингу, проводимому на уровне каждой медицинской организации. Кроме того, предвестниками осложнения эпидемиологической ситуации следует считать увеличение количества, так называемых «донозологических» форм госпитальных септических инфекций.

Очевидно, что выявление предвестников – задача лабораторного и клинического мониторингов,

которые, как известно, в системе эпидемиологического надзора реализуются участниками, относящимися к различным ведомствам. Это значительно затрудняет решение поставленной задачи в связи существующими ограничениями. Одно из таких ограничений – отсутствие должного оперативного обмена информацией. Другие дефекты в организации лабораторного мониторинга.

На примере сибирской язвы следует остановиться на отдельных проблемах, не позволяющих своевременно выявлять предпосылки и предвестники.

Во-первых, существующая практика ветеринарно-санитарного надзора и контроля свидетельствует о недоучете случаев сибирской язвы у животных. Анализ современной ситуации показал, что из 55 эпидемических очагов, только 46 были связаны с заболеваниями животных (имелись донесения в Федеральную службу Роспотребнадзора с указанием на то, что причиной заболевания людей послужили заболевания животных). В материалах Россельхознадзора сведения о заболеваниях сибирской язвой животных при осложнении эпидемиологической ситуации с 2001 по 2016 г. отсутствовали в 17-ти субъектах [15]. Во-вторых, изучение опасности почвенных очагов сибирской язвы носит фрагментарный характер и, как правило, проводится в рамках научных исследований. Организация планового мониторинга затруднена на большинстве стационарно неблагополучных территорий страны в связи с ресурсными ограничениями. Так, например, на территории Ямало-Ненецкого автономного округа до сих пор отсутствует аккредитованная диагностическая лаборатория. В этих условиях материал от животных, а также почву для проведения исследований доставляют в различные, в т. ч. значительно удаленные регионы. Кроме того, имеются сомнения в качестве получаемых результатов при исследованиях проб почвы. Наши наблюдения показывают, что в течение последнего десятилетия лабораториями Роспотребнадзора различных субъектов не было обнаружено ни одной положительной находки возбудителя в почве, отобранной на территориях стационарно неблагополучных пунктов. Это позволяет выдвинуть гипотезы о недостаточной чувствительности применяемых методов, а также об отсутствии подтверждения или опровержения связи результатов с качеством диагностических исследований, оценка которых входит в задачи профильного референс-центра.

Создание риск-ориентированных систем эпидемиологического надзора предусматривает четкое обоснование параметров, позволяющих выявить предпосылки и предвестники осложнения ситуации. Примером такого обоснования служат предложения, разработанные в последние годы, по совершенствованию надзора за легионеллезом [16], гнойными бактериальными менингитами [17] и др. инфекциями. Единственным условием, позволяющим сравнивать результаты проводимых в рамках надзора лабораторных исследований, является унификация

диагностических методов для возможности сопоставлять современные результаты с результатами, полученными даже десятилетие назад. Невозможность сопоставления значительно снижает эффективность надзора. Следовательно, основное условие для выявления предвестников осложнения эпидемиологической ситуации в рамках риск-ориентированного надзора - внедрение современных чувствительных, специфичных, стандартизированных методов лабораторной диагностики, а также разработка

и внедрение эффективных решений по организации лабораторного мониторинга.

Таким образом, отличительной чертой рискориентированного эпидемиологического надзора является наличие возможности решения задач предэпидемической диагностики, т. е. распознавание предвестников и в большей степени предпосылок осложнения эпидемиологической ситуации, основные принципы которой рассмотрены в настоящей статье.

#### Литература

- Черкасский Б. Л. Эпидемиологический диагноз. Ленинград. Медицина. 1990. Черкасский Б. Л. Риск в эпидемиологии. Москва. Практическая медицина. 2007.
- 3. Сергевнин В. И. Некоторые теоретические и практические проблемы предэпидемической диагностики инфекционных болезней. Медицинский альманах.
- 4. Симонова Е. Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16 (4): 4–7.
- 5 Алешкин В. А., Тихонова Н. Т., Герасимова А. Г. и др. Проблемы на пути достижения элиминации кори в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 5: 29–34.
- 6. Черепанова Е. А., Симонова Е. Г., Раичич Р. Р. и др. Оценка эпидемиологического риска в системе надзора за актуальными для Российской Федерации острыми кишечными инфекциями. Здоровье населения и среда обитания. 2018; 3 (300): 23–28.
- 7. Рожнова С. Ш., Симонова Е. Г. Этапы совершенствования системы эпидемиологического надзора за сальмонеллезами. Эпидемиология и инфекционные
- болезни. 2009; 2: 26–29. Савинов В. С., Лыткина И. Н., Филатов Н. Н. и др. Современная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам в Москве. Инфекционные болезни. 2011; 9 (1): 321–322. 8.
- Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 году. Попова А. Ю., Куличенко А. Н., ред. Ижевск: ООО «Принт-2». 2017. Симонова Е. Г., Картавая С. А., Титков А. В. и др. Сибирская язва на Ямале: оценка эпизоотологических и эпидемиологических рисков. Проблемы особо опасных инфекций. 2017; 1: 89–93.
- Остапенко Н. А., Соловьева М. Г., Казачинин А. А. и др. О вспышке туляремии среди населения Ханты-Мансийска и Ханты-Мансийского района в 2013 г.
- Проблемы особо опасных инфекций. 2015; 2: 28–32. Сергевнин В. И., Ключарёва Н. М. Предэпидемическая диагностика заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями. Здоровье
- сергения Б. и., ключарева н. м. тредэгидемическая диагностика заоолеваемости внутриоольничными гноино-септическими инфекциями. Эдоровье населения и среда обитания. 2018; 1 (298): 27–29.
  Веригина Е. В., Симонова Е. Г., Чернявская О. П. и др. Современная эпидемиологическая ситуация и некоторые результаты мониторинга за клещевым энцефалитом в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 4 (71): 14–20.
  Нафеев А. А., Хайсарова А. Н., Сибаева Э. И. и др. Эпизоотологический мониторинг в надзоре за туляремией. Эпидемиология и инфекционные болезни.
- Актуальные вопросы. 2016; 1: 12–17. Симонова Е. Г., Раичич С. Р., Картавая С. А. и др. Проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации в современных условиях. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 2: 90–94.
- Груздева О. А., Тартаковский И. С. О результатах изучения эпидемиологического риска в отношении легионеллеза в мегаполисе. Инновации в науке. 2015; 49: 124-131
- Матосова С. В., Миронов К. О., Платонов А. Е. и др. Молекулярно-биологический мониторинг возбудителей гнойного бактериального менингита на современном этапе. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 7 (1): 93–99.

#### References

- Cherkasskij BL. *Epidemiologicheskij diagnoz*. Leningrad: Medicina; 1990 (In Russ). Cherkasskij BL. *Risk v ehpidemiologii*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2007 (In Russ).
- Sergevnin VI. Nekotorye teoreticheskie i prakticheskie problemy predehpidemicheskoj diagnostiki infekcionnyh boleznej. Medicinky almanah. [Medical Almanac]. 2016; 3 (43): 133–135 (In Russ). 3.
- Simonova EG. Covremennyj ehtap razvitiya ehpidemiologicheskogo nadzora i perspektivy ego sovershenstvovaniya. Epidemilogia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention] 2017; 16 (4): 4–7 (In Russ).

  Aleshkin VA., Tihonova NT., Gerasimova AG., et al. Problemy na puti dostizheniya ehliminacii kori v Rossijskoj Federacii. Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i im-
- Ales information and a decrease information and a decrease information and a decrease information and a decrease information and information a
- 2009; 2: 26 29 (In Russ). Savinov VS., Lytkina IN., Filatov NN., et al. Sovremennaya ehpizootologo-ehpidemiologicheskaya situaciya po sal'monellezam v Moskve. Infekcionnije bolezni. [Infectious Diseases]. 2011; 9 (S1): 321–322 (In Russ).
- tious Diseases]. 2011; 9 (S1): 321–322 (In Russ).
  Popova AYu, Kulichenko AN., editors. Opyt likvidacii vspyshki sibirskoj yazvy na YAmale v 2016 godu. Izhevsk: OOO «Print-2»; 2017. (In Russ). DOI: 10.23648/PRNT.2184 Simonova EG., Kartavaya SA., Titkov AV., et al. Sibirskaya yazva na Ymale: ocenka ehpizootologicheskih i ehpidemiologicheskih riskov. Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2017; 1: 89 –93. (In Russ). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-89-93

  Ostapenko NA, Solovjeva MG, Kazachinin AA, et al. O vspyshke tulyaremii sredi naseleniya Hanty-Mansijska i Hanty-Mansijskogo rajona v 2013. Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2015; 2: 28-32. (In Russ).

  Sergevnin VI, Klyucharyova NM. Predehpidemicheskaya diagnostika zabolevaemosti vnutribol'nichnymi gnojno-septicheskimi infekciyami. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. [Population health and environment]. 2018; 1 (298): 27-29 (In Russ).
- Verigina EV., Simonova EG, Chernyavskaya OP, et al. Sovremennaya ehpidemiologicheskaya situaciya i nekotorye rezul'taty monitoringa za kleshchevym ehnce-falitom v Rossijskoj Federacii. Epidemilogia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2013; 4 (71): 14–20 (In Russ).
- Nafeev AA, Hajsarova AN, Sibaeva EN, et al. Epizootologicheskij monitorions v nososhenii legionelleza v megapolise. Innovacii v novemenana politica i v sovremenana politica v sovremenana v sovremenana politica v sovremenana v sovremenana v sovremenana politica v sovremenana v sovremenana
- Matosova SV, Mironov KO, Platonov AE, et al. Molekulyarno-biologicheskij monitoring vozbuditelej gnojnogo bakterial'nogo meningita na sovremennom ehtape. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. [Infectious diseases. News. Opinions. Training]. 2018; 7 (1): 93–99 (In Russ).

#### Об авторах

- Елена Геннадиевна Симонова д. м. н., профессор кафедры эпилемиологии Института профессионального образования Сеченовского Университета, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ЦНИИ эпидемиологии. (simonova\_e\_g@mail.ru).
- Виктор ИвановичСергевнин д. м. н., профессор кафедры Пермского государственного эпидемиологии медицинского университета им. Е. А. Вагнера (viktor-sergevnin@mail.ru).

#### **About the Authors**

- Elena G. Simonova Dr. Sci. (Med), professor of the department of epidemiology of the Institute of Professional Education of the Sechenov University. leading researcher of the Laboratory of epidemiology of natural focal infections of the Central Research Institute of Epidemiology. (simonova\_e\_g@mail.ru).
- Viktor I. Sergeevnin Dr. Sci. (Med), professor of the department of epidemiology of the Perm State Medical University. E. A. Wagner (viktor-sergevnin@ mail.ru).



DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-38-44

# Эпидемиологические проявления и оценка риска развития меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Алтайском крае

А. И. Блох, В. Л. Стасенко ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

#### Резюме

**Актуальность.** В последнее десятилетие злокачественные новообразования кожи (ЗНК) рассматриваются как серьёзная угроза здоровью населения. **Цель** – оценка динамики показателей, характеризующих эпидемиологические проявления меланомы кожи и других ЗНК у населения Алтайского края в 2007–2016 гг., прогноз на последующий период.

Материалы и методы. Вычислены общие и стандартизованные показатели заболеваемости и общие показатели смертности населения Алтайского края меланомой и другими злокачественными новообразованиями кожи в 2007–2016 гг. Проведён компонентный анализ динамических изменений заболеваемости на протяжении рассматриваемого периода. Проведена оценка риска развития изученной патологии у жителя Алтайского края к возрасту 75, 85 лет и на протяжении жизни. Использован метод нелинейной экстраполяции для расчёта прогноза на последующие десять лет. Результаты. Показатели заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи и другими ЗНК за изученный период составляли 5,7 (95% ДИ 5,4 – 6,0) и 63,4 (95% ДИ 62,4 – 64,4) на 100 тыс. населения соответственно и имели тенденцию к росту (5,2 и 3,1% в год соответственно), что было обусловлено как демографическими процессами (42,1 и 68,6% соответственно), так и широким распространением факторов риска (80,6 и 66,7% соответственно). Риск развития меланомы кожи и другого ЗНК кожи в течение жизни для жителя Алтайского края составил 0,37 и 4,12% соответственно. Заключение. Выявленные тенденции к росту показателей заболеваемости населения Алтайского меланомой кожи и другими ЗНК на протяжении изученного периода свидетельствуют о необходимости совершенствования подходов к организации надзора и системы профилактических мероприятий.

Ключевые слова: элокачественные новообразования кожи, меланома кожи, прогноз

**Для цитирования:** Блох А. И., Стасенко В. Л. Эпидемиологические проявления и оценка риска развития меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Алтайском крае. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 38–44 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-38-44

#### Epidemiological Manifestations and Risk Assessment of Melanoma and other Skin Cancers in Altaiskiy Krai

A. I. Blokh, V. L. Stasenko

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-38-44

Federal State Funded Educational Institution for Higher Education «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare of Russian Federation

#### **Abstract**

**Background.** In recent decade, skin cancers are considered as a serious threat to the population health. **Goal.** Assessment of the dynamics of indicators characterizing the epidemiological manifestations of melanoma and other skin cancers among the population of the Altaiskiy krai in 2007–2016, as well as making a forecast for the next ten-year period. **Materials and methods.** The general and standardized melanoma and other skin cancers incidence (mortality) rates of the Altaiskiy krai population for the period 2007–2016 have been calculated. A component analysis of the dynamic changes in morbidity during the studied period was carried out. The risk of development to 75, 85 years old and throughout life of the studied cancers was assessed for a residents of the Altaiskiy krai. The nonlinear extrapolation method was used to calculate the predicted values for the next ten years. Results. The melanoma and other skin cancers incidence rates in the population of Altaiskiy krai in the study period were 5.7 (95% CI 5.4 – 6.0) and 63.4 (95% CI 62.4 – 64.4) per 100 th population and tended to increase (5.2 and 3.1% per year, respectively), which was due to both demographic processes (42.1 and 68.6% respectively), and activation of risk factors (80.6 and 66.7%, respectively). The risk of melanoma and other skin cancer over a lifetime for a resident of the Altaiskiy krai was 0.37 and 4.12%, respectively. **Conclusion.** Thus, the revealed unfavorable tendencies to the growth of melanoma and other skin cancers morbidity rates in Altaiskiy krai during the studied period testify to the need to improve preventive measures and surveillance.

Key words: skin cancers, melanoma, preventive measures

**For citation:** Blokh A. I., Stasenko V. L. Epidemiological Manifestations and Risk Assessment of Melanoma and other Skin Cancers in Altaiskiy Krai. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 38–44 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-38-44

#### Введение

В последнее десятилетие злокачественные новообразования кожи (ЗНК) рассматриваются как серьёзная угроза здоровью населения. На долю меланомы кожи в мире приходится не более 4,0% от всех случаев ЗНК, но при этом около 80,0% летальных исходов [1]. Другие ЗНК, составляющие до 30,0% всех случаев злокачественных новообразований у светлокожих, представлены базальсквамозноклеточным ноклеточным и раками (70,0-90,0% и 10,0-20,0% соответственно) [2,3]. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости отмечаются в г. Квинсленде (Австралия) - 58,5 и 41,9 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно [4], и в г. Намбор (Австралия) - 1813,0 на 100 тыс. населения [5]. По данным ВОЗ, в Африканском регионе наиболее низкие показатели заболеваемости населения меланомой кожи и другими ЗНК [4]. В нашей стране на долю меланомы кожи в 2007-2016 гг. пришлось 1,7% от всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и смертность составляла 1,2% [6]. Другие ЗНК в 2007-2016 гг. занимали ведущую позицию в структуре ЗНО -12,3%, смертность же - 0,6% [6]. В целом по Российской Федерации в 2012 г. стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи составил у мужчин 3,80, у женщин 4,28 на 100 соответствующего контингента, к 2016 г. показатели выросли до 4,3 и 4,7 соответственно [6]. Как меланома кожи, так и другие ЗНК имеют в целом общие факторы риска, среди которых ведущую роль играет ультрафиолетовое излучение (УФИ). Этот фактор риска определяет, по данным разных авторов, 20,0-90,0% и более случаев меланомы кожи и базальноклеточного рака кожи, а так же 35,0-83,0% случаев сквамозноклеточного рака кожи [7]. По оценкам исследователей из Италии, в 2008 г. воздействие солнечного УФИ спровоцировало меланому кожи в 13,0% случаев, посещение соляриев – в 3,8% [8]. В США с посещением соляриев связывают 8,2% случаев сквамозноклеточного и 3,7% случаев базальноклеточного раков [9]. Несмотря на достаточную изученность причин развития меланомы кожи и других ЗНК, они продолжают оставаться одним из наиболее серьёзных вызовов системам здравоохранения по всему миру.

**Цели исследования** — оценка динамики показателей, характеризующих эпидемиологические проявления меланомы кожи и других ЗНК у населения Алтайского края в 2007–2016 гг., прогнозирование развития ситуации в будущем.

#### Материалы и методы

Материалом исследования послужили формы федерального государственного статистического наблюдения  $N^{\circ}$  7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» за 2007-2016 гг. и  $N^{\circ}$  35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» за 2007-2015 гг., сведения о составе

по возрасту и полу населения Алтайского края за 2007–2016 гг.; данные о смертности населения Алтайского края из Российской базы данных рождаемости и смертности (РосБРиС) за 2007–2016 гг. [10]; прогнозируемый состав по возрасту и полу населения Алтайского края на 2017–2026 гг. [11].

Для вычисленных экстенсивных показателей указывалось дополнительно значение числителя и знаменателя (n/N) [12]. Вычислены общие показатели заболеваемости (incidence rate -IR) населения Алтайского края [12, 13] с 95% доверительным интервалом (ДИ). При числе случаев более 99 для вычисления 95% ДИ пользовались нормальной аппроксимацией, если же случаев было 99 и менее вычисляли точный 95% ДИ на основе распределения Пуассона [13, 14]. Вычислены стандартизованные прямым методом с использованием мирового стандартного населения Segi, 1960 [12] показатели заболеваемости (age standardized rate – ASR) с 95% ДИ [14]. Вычислялась величина среднегодового темпа изменения (Тизм) для выровненного методом наименьших квадратов ряда общих и стандартизованных показателей заболеваемости населения Алтайского края [13]. Для уточнения вклада факторов риска и демографических процессов в динамические изменения заболеваемости проводился компонентный анализ [13], в котором для повышения надёжности оценок использованы округленные до целого средние значения за первые три (2007-2010 гг.) и последние три (2014–2016 гг.) года изучаемого периода.

Эпидемиологическая оценка риска развития меланомы кожи и других ЗНК проводилась с использованием кумулятивного риска развития заболевания до возраста 75 и 85 лет, а так же риска в течение жизни [12, 13]. Эти показатели удобны тем, что имеют интуитивную интерпретацию и не подвержены влиянию возрастной структуры населения, причём риск в течение жизни дополнительно учитывает возможное цензурирование конкурирующими рисками [15].

Для составления прогноза пользовались нелинейной экстраполяцией в каждой пятилетней возрастной группе отдельно у мужчин и женщин [16, 17]. При наличии тенденции к росту на лог-линейной модели заболеваемости для прогнозирования использовалась линейная модель, позволяющая избежать неправдоподобного завышения прогнозируемых значений [16]. При отсутствии тенденции вычислялось среднее число случаев за период, которое и использовалось в прогнозе [16].

Обработка данных проводилась с помощью MS Excel 2010.

#### Результаты и обсуждение

В 2007-2016 гг. было зарегистрировано 1400 случаев меланомы кожи и 15 476 случаев других ЗНК среди населения Алтайского края, что составило 1,3% (1400/105 726) и 14,6% (15 476/105 726) всех случаев ЗНО соответственно.

Общий среднемноголетний показатель заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи за изученный период составил 5,7 (95% ДИ 5,4  $\div$  6,0), а другими ЗНК – 63,4 (95% ДИ 62,4  $\div$  64,4) на 100 тыс. населения соответственно (рис. 1). Оба показателя по Алтайскому краю характеризовались тенденцией к росту в среднем на 5,2 и 3,1% в год.

Стандартизованный среднемноголетний показатель заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи за изученный период составил 3,7 (95% ДИ 3,5 ÷ 3,9), другими ЗНК – 35,0 (95% ДИ 34,4 ÷ 35,6) на 100 тыс. населения соответственно (рис. 2). Оба показателя по Алтайскому краю за изученный период характеризовались тенденцией к росту в среднем на 3,9 и 1,2% в год соответственно.

В начале изученного периода (2007-2009 гг.) среди населения Алтайского края регистрировалось в среднем 122 случая меланомы кожи и 1412 случаев других ЗНК в год. К концу изученного периода (2014-2016 гг.) число случаев меланомы кожи возросло до 160 случаев, а среднее число регистрируемых случаев других ЗНК до 1676 случаев. Демографические процессы (уменьшение численности населения, изменение его возрастной структуры) привели к росту числа регистрируемых случаев меланомы кожи на 8 случаев, других ЗНК – на 96 случаев в год. Активизация факторов риска обусловила рост числа регистрируемых случаев меланомы кожи на 22 случая, других ЗНК - на 83 случая в год. Сочетанное влияние демографических процессов и факторов риска спровоцировали увеличение регистрации меланомы кожи на 8 случаев, других ЗНК - на 93 случая в год. В целом с широким распространением факторов риска, так или иначе, связано 80,6% (31/38) прироста числа регистрируемых случаев меланомы кожи и 66,7% (176/264) –других ЗНК; с демографическими процессами – 42,1% (16/38) и 68,6% (181/264) соответственно.

Общий среднемноголетний показатель смертности населения Алтайского края от меланомы кожи за изученный период составил 2,1 (95% ДИ 1,9  $\div$  2,3), от других ЗНК - 0,7 (95% ДИ 0,6  $\div$  0,9) на 100 тыс. населения соответственно (рис. 3). Оба показателя по Алтайскому краю не имели тенденции к изменению.

Среднемноголетний кумулятивный риск развития меланомы кожи к возрасту 75 лет у жителей Алтайского края составил 0,42%, к возрасту 85 годам он возрастал до 0,58%, однако при оценке риска в течение жизни было получено меньшее значение — 0,37% (табл. 1). Среднемноголетний кумулятивный риск развития других ЗНК к возрасту 75 лет у жителей Алтайского края составил 4,06%, к возрасту 85 лет он возрастал до 7,69%, при этом риск в течение жизни оценивался на уровне 4,12% (см. табл. 1).

Вычисленные коэффициенты наклона линии регрессии для лог-линейных моделей повозрастной динамики числа случаев меланомы кожи и других ЗНК в подавляющем большинстве свидетельствовали об отсутствии тенденции к изменению, что обусловило выбор постоянной модели для прогнозирования ожидаемого числа случаев для большинства возрастных групп, кроме групп 15–19 лет, 60–64 и 70–74 года у мужчин и 65–69 лет у женщин (использована линейная модель для прогнозирования числа случаев меланомы кожи), а так же возрастных

Рисунок 1.
Заболеваемость населения Алтайского края меланомой кожи и другими злокачественными новообразованиями кожи (на 100 тыс. населения)
Incidence of the population of the Altai Territory melanoma of the skin and other malignant skin neoplasms (per 100 ths population)

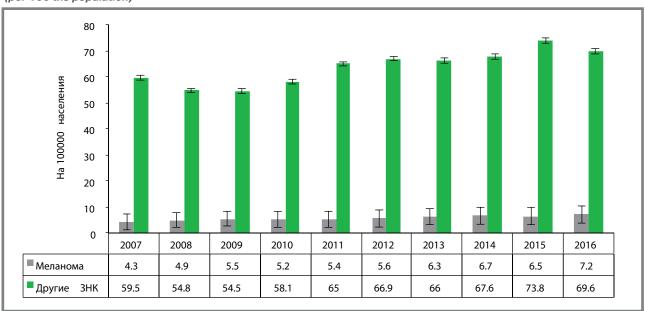


Рисунок 2. Стандартизованный показатель заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи и другими злокачественными новообразованиями кожи (на 100 тыс. населения) Standardized incidence rate of melanoma of the skin and other malignant neoplasms of the skin of the population of the

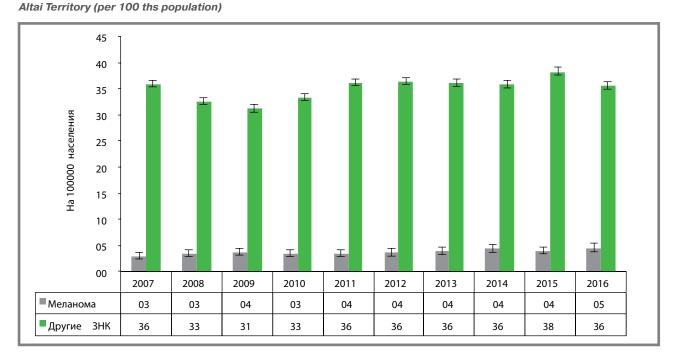
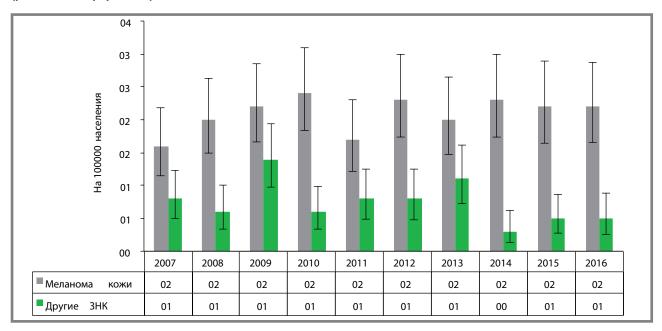


Рисунок 3.

Смертность населения (оба пола) Алтайского края от меланомы кожи и других злокачественных новообразований кожи (на 100 тыс. населения)

Mortality of the population (both sexes) of the Altai Territory from skin melanoma and other malignant skin neoplasms (per 100 ths of population)



групп 25–29 лет, 65–69 лет и 75–79 лет у мужчин и 75–79 лет у женщин (использована линейная модель для прогнозирования числа случаев меланомы кожи), а так же для возрастных групп 25–29 лет, 65–69 лет и 75–79 лет у мужчин и 75–79 лет у женщин (использована линейная модель для прогнозирования числа случаев других ЗНК). При сохранении текущего прогнозного фона неизменным на 2017–2026 гг. ожидается рост к 2026 г. общего показателя заболеваемости населения Алтайского

края меланомой кожи до 8,7, а другими ЗНК до 92,5 на 100 тыс. населения (рис. 4).

В нашей работе представлены результаты анализа многолетней динамики заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи и другими ЗНК в 2007–2016 гг. Выполненная нами эпидемиологическая оценка риска развития меланомы кожи и других ЗНК для жителей Алтайского края ранее другими авторами не проводилась. На основе данных многолетних наблюдений были применены

Таблица 1.

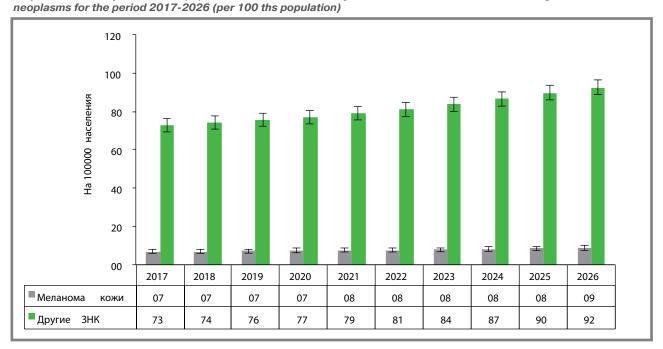
Кумулятивный риск развития к 75, 85 годам жизни и риск в течение жизни с поправкой на первично-множественные опухоли меланомы кожи и других злокачественных новообразований кожи у жителей Алтайского края (в %)

Cumulative risk of developing melanoma of the skin and other malignant skin neoplasms among residents of the Altai

Territory by 75, 85 years of age and the lifetime risk adjusted for primary multiple tumors (%)

			Меланома кож Skin melanoma		Другие ЗНК Other malignant skin neoplasms			
Показатель Index		Кумулятивный риск, % Cumulative risk		Риск в течение жизни, %	Кумулятивный риск, % Cumulative risk		Риск в течение жизни, %	
		к 75 годам	к 85 годам	Rsk in time of life	к 75 годам	к 85 годам	Rsk in time of life	
Год	2007	0,33	0,43	0,27	4,10	7,53	3,74	
	2008	0,38	0,48	0,31	3,69	6,99	3,46	
	2009	0,40	0,56	0,35	3,63	7,05	3,60	
	2010	0,37	0,53	0,34	4,01	7,26	3,76	
	2011	0,40	0,53	0,35	4,30	7,73	4,22	
	2012	0,42	0,6	0,37	4,15	8,13	4,34	
	2013	0,44	0,66	0,42	4,12	7,74	4,35	
	2014	0,51	0,66	0,44	4,13	7,94	4,43	
	2015	0,43	0,68	0,42	4,49	8,62	4,92	
	2016	0,49	0,71	0,47	4,04	8,07	4,63	
	Среднемного- летний	0,42	0,58	0,37	4,06	7,69	4,12	

Рисунок 4.
Прогнозируемые показатели заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи и другими злокачественными новообразованиями кожи на период 2017–2026 гг. (на 100 тыс. населения)
Projected morbidity rates of the population of the Altai Territory melanoma of the skin and other malignant skin



методы нелинейной экстраполяции для получения прогноза заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи и другими ЗНК на ближайшие десять лет.

Выявленные тенденции к росту общего показателя заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи и другими ЗНК согласуются с общемировыми и общероссийскими тенденциями [4–6]. В то же время более быстрый рост общего показателя заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи по сравнению с ростом общего показателя заболеваемости другими ЗНК может говорить об относительно недавнем региональном увеличении значимости факторов риска, поскольку меланома кожи имеет меньший

латентный период, чем другие ЗНК [1-3]. В два раза более низкие темпы прироста стандартизованных показателей заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи и другими ЗНК по сравнению с общими показателями могут свидетельствовать о существенном влиянии возрастной структуры населения Алтайского края на величину общих показателей заболеваемости. Это получило подтверждение при проведении компонентного анализа, который позволил выявить значительный вклад демографических процессов в рост показателей заболеваемости, достигающий почти 70,0% в отношении других ЗНК и не превышающий 45,0% в отношении меланомы кожи. В то же время обнаружено существенное влияние

активизации факторов риска на увеличение числа случаев меланомы кожи, достигающее 80,%, что свидетельствует о необходимости совершенствования профилактических мероприятий.

Результаты эпидемиологической оценки риска развития меланомы кожи и других ЗНК для жителей Алтайского края необходимы для информирования населения о среднем уровне популяционного риска. Так, кумулятивный риск развития меланомы кожи до возраста 75 лет для жителя Алтайского края, по нашим данным, соответствует развитию 1 случая меланомы кожи на 238 жителей; до 85 лет - 1 случая на 172 жителя. При этом более надёжный показатель риска в течение жизни соответствует развитию 1 случая меланомы кожи на 270 жителей. В то же время в отношении других ЗНК показатели существенно выше: кумулятивный риск до возраста 75 лет соответствует 1 случаю другого ЗНК на 24 жителя; до 85 лет – 1 случаю на 13 жителей; в течение жизни –1 случаю на 24 жителя края. Такая картина обусловлена повозрастным распределением случаев меланомы кожи и других ЗНК.

Выявленные при многолетнем наблюдении особенности динамики заболеваемости населения меланомой кожи и другими ЗНК свидетельствуют об относительной стабильности повозрастных показателей заболеваемости, что позволило нам рассчитать прогнозируемые значения этих показателей на последующие 10 лет. Ожидаемый, по нашему прогнозу, рост общих показателей заболеваемости населения меланомой кожи и другими ЗНК согласуется с общемировыми тенденциями, что требует учёта при планировании финансирования деятельности системы здравоохранения края, поскольку, рост затрат на лечение этой патологии за десятилетний период может значительно увеличиться [18].

В числе применяемых в мире мероприятий по профилактике ЗНК на популяционном уровне наибольшей обоснованностью сегодня обладает консультирование лиц в возрасте до 24 лет, имеющих чувствительные к воздействию УФИ типы кожи, о факторах риска развития меланомы кожи и других ЗНК, а так же о способах профилактики этой патологии [19], которые достаточно подробно изложены, в частности на сайте ВОЗ и др. [20–22].

#### Заключение

Таким образом, выявленные тенденции к росту показателей заболеваемости населения Алтайского меланомой кожи (на 5,2%) и другими ЗНК (на 3,9%) за десятилетний период (2007-2016 гг.) были обусловлены не только широким распространением факторов риска, среди которых ведущее место занимает УФИ, но и демографическими процессами, происходящими в популяции. Влияние демографических процессов было сопоставимо с влиянием факторов риска в отношении других ЗНК, но в отношении меланомы кожи его влияние оказалось в два раза меньшим. Риск развития меланомы кожи у жителя Алтайского края в течение жизни составил 0,37%, а других ЗНК - 4,12%. При неизменном прогнозном фоне в 2017-2026 гг. можно ожидать рост общего показателя заболеваемости населения Алтайского края меланомой кожи до 8,7, а другими ЗНК до 92,5 на 100 тыс. населения. Всё это свидетельствует о необходимости совершенствования подходов к организации надзора и профилактики злокачественных заболеваний кожи.

#### Литература

- 1. Miller A.J., Mihm M.C.Jr. Melanoma. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 51–65.
- 2. Ганцев Ш. Х., Юсупов А. С. Плоскоклеточный рак кожи. Практическая онкология. 2012; 13 (2): 80 –91.
- 3. Chinem V. P., Miot H. A. Epidemiology of basal cell carcinoma. An. Bras. Dermatol. 2011; 86 (2): 46–50.
- 4. Bray F., Colombet M., Mery L., et al., editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Доступно на: http://cis.iarc.fr. Ссылка активна на 10.05.18.
- 5. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. British Journal of Dermatology. 2012; 166 (5): 1069–1080.
- 6. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
- 7. Lucas R.M., McMichael A.J., Armstrong B.K., et al. Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure // International Journal of Epidemiology. 2008; 37 (3): 654–667.
- 8. Gandini S., Stanganelli I., Magi S., et al. Melanoma attributable to sunbed use and tan seeking behaviours: An Italian survey. European Journal of Dermatology. 2014; 24 (10): 35–40.
- 9. Wehner M.R., Shive M.L., Chren M.M., et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012; 345: e5909–e5909.
- 10. Российская база данных по рождаемости и смертности [Интернет]: Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). Доступно на: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr\_indicat/data Ссылка активна на 20.06.2018.
- 11. Численность населения Алтайского по однолетним возрастным группам [Интернет]: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Алтайскому краю. Доступно на: http://akstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\_ts/akstat/ru/statistics/altayRegionStat/population/ Ссылка активна на 20.06.2016.
- 12. Estève J., Benhamou E., Raymond L. Statistical methods in cancer research. Volume IV. Descriptive epidemiology. IARC scientific publications. 1994; 128: 1–302.
- 13. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ковалев Б. Н., ред. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей) Часть 2. Москва: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий; 2007.
- 14. Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment [Internet]: Washington State Department of Health. Доступно на: https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfintGuide.pdf.
- 15. Sasieni P. D., Shelton J., Ormiston-Smith N. et al. What is the lifetime risk of developing cancer: The effect of adjusting for multiple primaries. British Journal of Cancer. 2011: 105 (3): 460–465.
- 16. Dyba T., Hakulinen T., Päivärinta L. A simple non-linear model in disease incidence prediction. Stat Med. 1997; 16 (20): 2297–2309.
- 17. Dyba T., Hakulinen T. Comparison of different approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques. Statistics in Medicine. 2000: 19 (13): 1741–1752.
- 18. Centers for Disease Control and Prevention. Upswing in Skin Cancer Costs. JAMA. 2015; 313 (4): 348.
- 19. US Preventive Services Task Force, Grossman D.C., Curry S.J., et al. Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2018; 319; 11: 1134–1142.

- 20. How Do I Protect Myself from UV Rays? [Internet]: The American Cancer Society medical and editorial content team. Доступно на: https://www.cancer.org/cancer/skin-cancer/prevention-and-early-detection/uv-protection.html. Ссылка активна на 10.03.2018.
- What Can I Do to Reduce My Risk of Skin Cancer? [Internet]: Division of Cancer Prevention and Control. Доступно на: https://www.cdc.gov/cancer/skin/basic\_info/prevention.htm.
- 22. Sun protection [Internet]: World Health Organization. Доступно на: http://www.who.int/uv/sun\_protection/en. Ссылка активна на 10.06.2018.

#### References

- Miller A.J., Mihm M.C.Jr. Melanoma. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 51–65.
- 2. Gantsev ShH, Usupov AS. Ploskoklotochniy rak kozhi. Praticheskaya onkologiya. 2012;13 (2): 80–91 (In Russ.).
- 3. Chinem V. P., Miot H. A. Epidemiology of basal cell carcinoma. An. Bras. Dermatol. 2011; 86 (2): 46–50.
- 4. Bray F., Colombet M., Mery L., et al., editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Доступно на: http://ci5.iarc.fr. Ссылка активна на 10.05.18.
- 5. Lonas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. British Journal of Dermatology. 2012; 166 (5): 1069–1080.
- 6. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Zlokachestvennie novoobrazovania v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost i smertnost). Moskow: MNIOI im P.A. Gertsena filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ.)
- Lucas R.M., McMichael A.J., Armstrong B.K., et al. Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure. International Journal of Epidemiology. 2008; 37 (3): 654–667.
- Gandini S., Stanganelli I., Magi S., et al. Melanoma attributable to sunbed use and tan seeking behaviours: An Italian survey. European Journal of Dermatology. 2014; 24 (10): 35–40.
- 9. Wehner M.R., Shive M.L., Chren M.M., et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012; 345: e5909–e5909.
- Russian Fertility and Mortality Database [Internet]: Center for Demographic Research, Moscow (Russia). Available at: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr\_indicat/data Accessed: 20.06.2018.
- 11. Chislennost naseleniya Altaiskogo kraya po odmoletnim vozrastnim gruppam [Internet]: Territorialniy organ gosudarstvennoi statistiki po Altaiskomu krayu. Available at: http://akstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\_ts/akstat/ru/statistics/altayRegionStat/population/ Accessed: 20.06.2016.
- 12. Estève J., Benhamou E., Raymond L. Statistical methods in cancer research. Volume IV. Descriptive epidemiology. IARC scientific publications. 1994; 128: 1–302.
- 13. Chissov VI, Starinskiy VV, Kovalev BN, editors. Organizatsiya onkologicheskoi sluzbi v Rossii (metodicheskie recomendatsii, posobiya dlya vrachei) Chast 2. Mioskow: MNIOI im P.A. Gertsena Rosmedtehnologiy; 2007 (In Russ).
- Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment [Internet]: Washington State Department of Health. Available at:: https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfintGuide.pdf.
- 15. Sasieni P. D., Shelton J., Ormiston-Smith N. et al. What is the lifetime risk of developing cancer: The effect of adjusting for multiple primaries. British Journal of Cancer. 2011; 105 (3): 460–465.
- 16. Dyba T., Hakulinen T., Päivärinta L. A simple non-linear model in disease incidence prediction. Stat Med. 1997; 16 (20): 2297–2309.
- 17. Dyba T., Hakulinen T. Comparison of different approaches to incidence prediction based on simple interpolation techniques. Statistics in Medicine. 2000: 19 (13): 1741–1752.
- 18. Centers for Disease Control and Prevention. Upswing in Skin Cancer Costs. JAMA. 2015; 313 (4): 348.
- 19. US Preventive Services Task Force, Grossman D.C., Curry S.J., et al. Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2018; 319; 11: 1134–1142.
- 20. How Do I Protect Myself from UV Rays? [Internet]: The American Cancer Society medical and editorial content team. Available at:: https://www.cancer.org/cancer/skin-cancer/prevention-and-early-detection/uv-protection.html.
- What Can I Do to Reduce My Risk of Skin Cancer? [Internet]: Division of Cancer Prevention and Control. Available at: https://www.cdc.gov/cancer/skin/basic\_info/prevention.htm.
- 22. Sun protection [Internet]: World Health Organization. Available at: http://www.who.int/uv/sun\_protection/en.

#### Об авторах

#### Алексей Игоревич Блох – аспирант кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644050, Омск, ул. Мира, 9. тел. 89236786100; blokh\_ai@mail.ru. ORCID 0000-0002-0756-2271.

Владимир Леонидович Стасенко – заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ОRCID 0000-0003-3164-8734.

#### **About the Authors**

- Alexey I. Blokh aspirant department of epidemiology, Omsk State Medical University Ministry of Healthcare, Russian Federation 644050, Russian Federation, Omsk, str. Mira, 9. Tel. 89236786100; e-mail: blokh\_ai@mail.ru. ORCID 0000-0002-0756-2271.
- Vladimir L. Stasenko head of the department of epidemiology «Omsk State Medical University» Ministry of Healthcare, Russian Federation, Russia. ORCID 0000-0003-3164-8734.

#### ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

### О вспышке легионеллёза в Италии (пресс-релиз от 04.10.2018)

По сообщению Европейского центра по предотвращению и контролю заболеваний (ECDC), 17 сентября с.г. в регионе Ломбардия (северозапад Италии) местные органы здравоохранения зарегистрировали 405 случаев пневмонии, из которых в 42 случаях был установлен диагноз — легионеллез (болезнь легионеров). К 21 сентября количество больных возросло до 450, из которых в 43 случаях диагноз подтвержденлабораторно.

Причиной вспышки считают загрязнение установок по охлаждению воздуха, в которых обнаружен возбудитель легионеллёза.

Это вторая известная вспышка легионеллеза за летний период текущего года в Ломбардии. Предыдущая была зарегистрирована в июле месяце в г. Брессо. По результатам расследования

в пробах воды в городском водопроводе был обнаружен возбудитель заболевания (Legionella pneumophila). В историческом центре города, где жили умершие от легионеллёза люди, закрыты четыре фонтана. Была проведена санация муниципальных бассейнов, спортивных учреждений и городского центра мигрантов.

По данным ECDC, около 70% всех случаев легионеллёза, регистрируемых в Европе, фиксируются в 4-х странах: Германия, Испания, Италия и Франция. При этом, количество случаев легионеллёза в Европе ежегодно увеличивается.

Роспотребнадзор обращает внимание граждан и просит учитывать данную информацию при планировании поездок.

Источник: http://www.rospotrebnadzor.ru

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-45-53

# **Проявления эпидемического процесса кори** и краснухи на современном этапе

А. А. Поздняков, О. П. Чернявская ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава

#### Резюме

**Актуальность.** Корь и краснуха имеют целый ряд сходств как в клиническом, так и эпидемиологическом отношении. Это явилось основанием разработки единой программы надзора и ликвидации. Вместе с тем, результаты реализации программы существенно различаются. **Цель.** Дать сравнительную характеристику различий эпидемиологических проявлений кори и краснухи и сформулировать гипотезу по их объяснению.

Материалы и методы. Использовались методы ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости. Для сравнения скорости снижения заболеваемости кори и краснухи использовались методы экспоненциальной аппроксимации и наименьших квадратов. Для обработки данных исследования применялась программа Microsoft Excel. Результаты. В довакцинальный период заболеваемость корью была в 4,6 раза выше, чем краснухой. В этот период отмечена выраженная цикличность в заболеваемости, однако интервалы между подъемами для кори были короче, а амплитуда циклов выше. На фоне массовой вакцинации заболеваемость этими инфекциями снижалась, но с разными темпами. Более быстрое снижение и сглаживание цикличности заболеваемости, ее смещение на старшие возрастные группам могут свидетельствовать о меньшем контактном числе, присущем краснухе, чем кори. Вывод. Нынешний уровень популяционного иммунитета достаточен для элиминации краснухи за относительно короткое время. Для элиминации кори потребуется больше времени, так как она имеет большую контагиозность и контактное число, а также более высокий уровень популяционного иммунитета. Таким образом, краснуха проявляет лучшую «управляемость» иммунопрофилактикой, чем корь.

Ключевые слова: корь, краснуха, иммунопрофилактика

**Для цитирования:** Поздняков А. А., Чернявская О. П. Проявления эпидемического процесса кори и краснухи на современном этапе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 45-53 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-45-53

#### Manifestations of the Epidemic Process of Measles and Rubella at the Present Stage

A. A. Pozdnyakov, O. P. Chernyavskaya

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-45-53

Sechenov First Moscow State Medical University

#### Abstract

Relevance. Measles and rubella have been known to humanity for centuries. These two infections have a number of similarities. However, despite all the similarities and a single elimination program, it is not possible to achieve the same results by the level of the incidence of these infections. Goal. Identify common features and differences in the manifestations of the epidemic process of measles and rubella at the present stage and formulate a hypothesis on their explanation. Materials and methods. Methods of retrospective epidemiological analysis of morbidity were used: Evaluation of the statistical significance of the differences in indicators with the Student's test. To compare the rate of decrease in the incidence of measles and rubella their exponential approximations using the method of least squares were used. To process the research data, the Microsoft Excel program was used. Results. In the pre-vaccination period, the incidence of measles was 4.6 times higher than rubella. For major infections in this period characterized by a pronounced cyclic morbidity, while the intervals between cyclical rises for measles are shorter, and the amplitude of cycles is higher. As the population was vaccinated, the incidence of these infections decreased, while the rate of decline in the incidence of rubella was higher than that of measles. Also, a faster decrease in morbidity and smoothing of the cyclicity, a transition to older age groups, a gradual exit from the incidence of younger age groups confirm that the rubella has a contact number less then measles. Conclusion. The current level of population immunity is sufficient to eliminate rubella in a relatively short time. For measles, which has greater contagiousness and a contact number, and is more demanding for population immunity, this level is not enough. As a consequence, rubella shows better "manageability" in immunization than measles.

**Key words:** measles, rubella, immunization

**For citation:** Pozdnyakov A. A., Chernyavskaya O. P. Manifestations of the Epidemic Process of Measles and Rubella at the Present Stage. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 45–53 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-45-53

#### Введение

Корь и краснуха уже не одно столетие известны человечеству. Эти две инфекции имеют ряд сходств:

вирусная природа возбудителя, клинические проявления (острое течение, экзантема, лихорадка), продолжительность инкубационного периода, механизм

и пути передачи, планы профилактических и противоэпидемических мероприятий, включающие общую схему иммунизации. При этом, несмотря на все сходства и единую программу элиминации, достигнуть одинаковых результатов по снижению заболеваемости этими инфекциями не удается.

В отечественной литературе вопросы, затрагивающие проблемы эпидемиологии и профилактики кори представлены весьма широко. При этом, в большинстве публикаций важное внимание уделяется вопросам ее иммунопрофилактики [1-7]. В то же время, подобных работ по краснухе сравнительно мало [8]. Опубликованы исследования, посвященные созданию единой системы управления эпидемическим процессом кори, краснухи и эпидемического паротита, и других антропонозов [9, 10]. Вместе с тем, в отечественной литературе практически не отражены вопросы сравнительной характеристики эпидемиологических проявлений кори и краснухи в последние годы, при наличии разнонаправленных тенденций в их заболеваемости. Цель работы – дать сравнительную характеристику различий эпидемиологических проявлений кори и краснухи в настоящее время и сформулировать гипотезу по их объяснению.

#### Материалы и методы

В основу анализа заболеваемости корью и краснухой в различные периоды (довакцинальный и современный) положены материалы: Центральной базы статистических данных Федеральной службы государственной статистики за 2002–2017 гг.; Европейской базы данных «Здоровье для всех» за 2002–2016 гг.;

базы данных Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC USA) за 2002-2017 гг.; форм №5 «Сведения о профилактических прививках» за 1996-2017 гг.; форм № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2008-2017 гг.; информационного сборника статистических и аналитических материалов «Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации» за 2010-2014 гг.; Государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации 2002-2016 гг.; Государственных докладов санитарно-эпидемиологическосостоянии 0 го благополучия населения в городе Москве за 2012-2016 гг. Использованы методы ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости; оценка статистической значимости различий показателей с применением критерия Стьюдента. Для сравнения скорости снижения заболеваемости корью и краснухой использовались их экспоненциальные приближения по методу наименьших квадратов. Для обработки результатов исследования применяли программу «Microsoft Excel».

#### Результаты и обсуждение

За последние 10 лет в Российской Федерации наблюдается тенденция к росту заболеваемости корью (рис. 1). Этот рост можно описать линейным приближением со скоростью прироста заболеваемости 0,3 на 100 тыс. населения в год.

В то же время заболеваемость краснухой имеет стойкую тенденцию к снижению, которую можно

Рисунок 1.

Заболеваемость корью и краснухой в Российской Федерации в 2008–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Measles and rubella incidence in the Russian Federation in 2008–2017 (per 100 ths population)

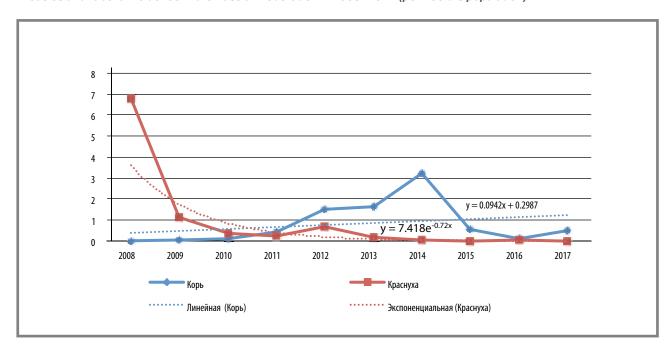
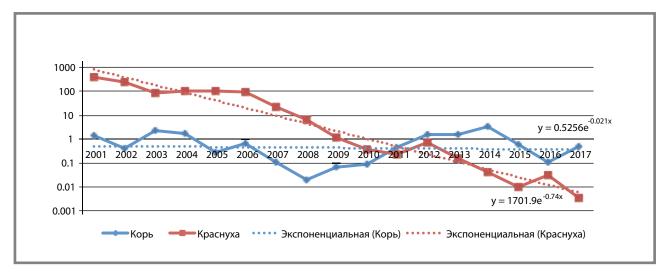


Рисунок 2.

Заболеваемость корью и краснухой в Российской Федерации в 2001–2017 гг. (на 100 тыс. населения)
The incidence of measles and rubella in the Russian Federation in 2001–2017 (per 100 ths population)



описать только экспоненциальным трендом. В связи с большой разницей в показателях заболеваемости и ее динамики для сравнения скорости снижения заболеваемости корью и краснухой наиболее целесообразно использовать отображение показателей заболеваемости на логарифмической шкале и сравнивать их экспоненциальные приближения (рис. 2).

В 2017 г. заболеваемость краснухой и корью составила соответственно 0,0034 и 0,05 на 100 тыс. населения. Заболеваемость краснухой была ниже, чем корью в 14,7 раза. В структуре заболевших корью в 2017 г. преобладали дети до 14 лет (63,4%), также как и в 2016 г. (59,3%), краснухой болели в основном взрослые (80%).

За неимением данных по заболеваемости краснухой в довакцинальный период кори был подобран максимально близкий к тому периоду участок довакцинальной заболеваемости краснухой. Анализируя динамику многолетней заболеваемости корью и краснухой в довакцинальный период

(рис. 3), видно, что уровень заболеваемости краснухой в 4,6 раза ниже, чем корью, интервалы между циклическими подъёмами больше, а амплитуды циклов ниже. Так, циклические подъемы кори в довакцинальном периоде встречались раз в 2–3 года, тогда как краснухи – раз в 3–4 года.

С момента начала вакцинации скорость снижения заболеваемости краснухой превышает таковую у кори в 4,5 раза (рис. 4).

Так как сроки начала вакцинации против кори и краснухи разнесены по времени, и программа вакцинации против кори начиналась с однократного введения препарата, то для сравнения скорости снижения заболеваемости этими инфекциями после вакцинации нами были оценены два временных периода. Первый — от начала введения вакцинации в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации (рис. 5) и второй — введение двукратной вакцинации (рис. 6). На рисунке 5 видно, что темп снижения заболеваемости краснухой с начала плановой

Рисунок 3. Заболеваемость корью (1951–1967 гг.) и краснухой (1978–1994 гг.) в Российской Федерации (на 100 тыс. населения) The incidence of measles (1951–1967) and rubella (1978–1994) in the Russian Federation (per 100 ths population)

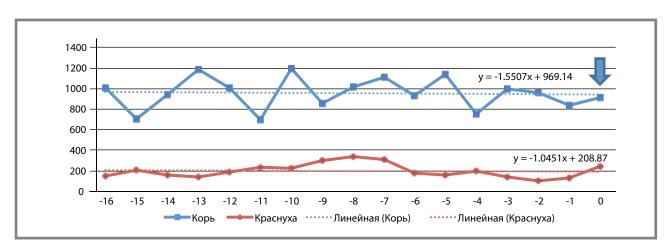


Рисунок 4.

Заболеваемость корью и краснухой в Российской Федерации за 1990–2017 гг. (на 100 тыс. населения)
The incidence of measles and rubella in the Russian Federation in 1990–2017 (per 100 ths population)

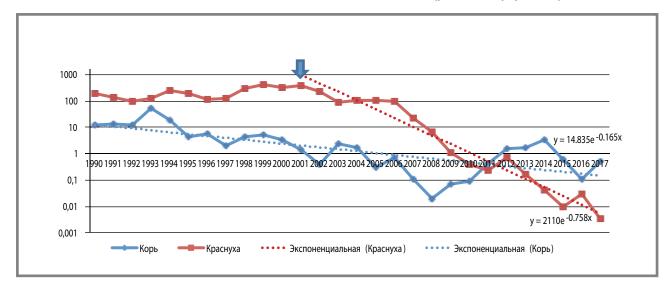


Рисунок 5.

Темпы снижения заболеваемости корью и краснухой в России за аналогичные периоды с момента начала вакцинации (на 100 тыс. населения)

The rate of decline in the incidence of measles and rubella in Russia for the same periods since the start of vaccination (per 100 ths population)

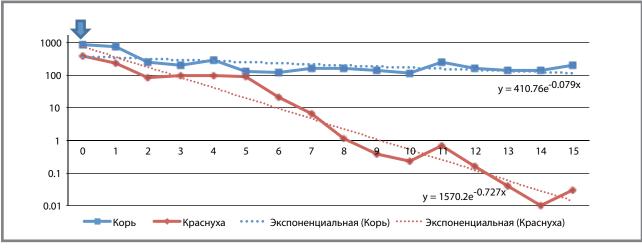


Рисунок 6. Темпы снижения заболеваемости корью и краснухой в аналогичные периоды с момента внедрения двукратной схемы вакцинации (в показателях на 100 тыс. населения) The rate of reduction in the incidence of measles and rubella in similar periods since the introduction of the double

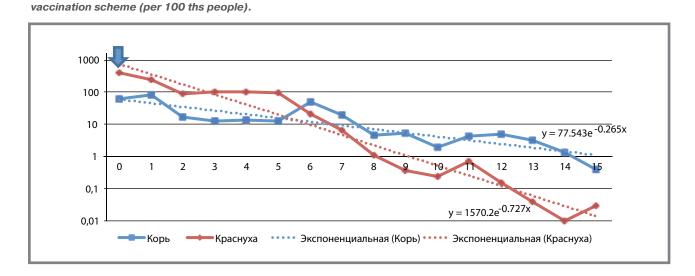
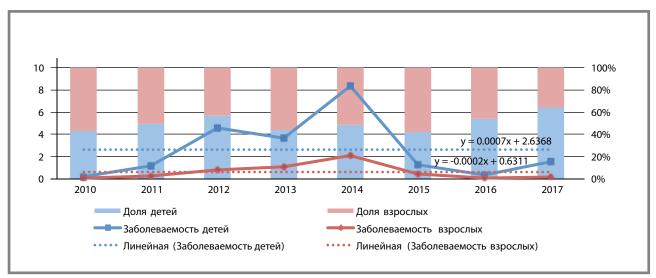


Рисунок 7. Заболеваемость корью среди взрослых и детей в Российской Федерации в 2010–2017 гг. (на 100 тыс. населения) Measles incidence among adults and children in the Russian Federation in 2010–2017 (per 100 ths population)



вакцинации превышает таковой при кори за аналогичный период в 9,2 раза.

При сравнении заболеваемости за периоды введения двукратной вакцинации (рис. 6), можно отметить, что заболеваемость краснухой снижается в 2,7 раза быстрее, чем корью.

В возрастной структуре заболевших корью в 2017 г. преобладают дети (64,6%). При этом в 2010–2017 гг. средняя доля детей в структуре заболевших составляет 50,48%, что не отличается от взрослых (t=0,09) (рис. 7).

Показатель заболеваемости детей до 17 лет в 2017 г. составил 1,6 на 100 тыс., что в 7,5 раза выше, чем взрослых (0,22). В 2010—2017 гг. статистически значимых изменений не произошло..

В структуре заболевших краснухой в последние годы статистически значимо (t=3,65) преобладают взрослые (за 8 лет в среднем -78,76%). В 2017 г. доля взрослых в структуре заболевших краснухой составила 80% (рис. 8).

В 2017 г. краснухой заболел 1 ребенок и показатель заболеваемости краснухой детей до 17 лет составил 0,00338 на 100 тыс., взрослых – 0,00341 на 100 тыс. (4 случая). Статистически значимой разницы между заболеваемостью взрослых и детей краснухой нет (t=0,008). В 2010–2017 гг. заболеваемость взрослых в целом выше, чем детей.

При анализе охвата иммунизацией против кори и краснухи видно, что охват приблизительно одинаковый и превышает 95%. (рис. 9, 10).

Рисунок 8. Удельный вес и заболеваемость краснухой среди взрослых и детей в Российской Федерации в 2010–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

The proportion and incidence of rubella among adults and children in the Russian Federation in 2010–2017 (per 100 ths population)

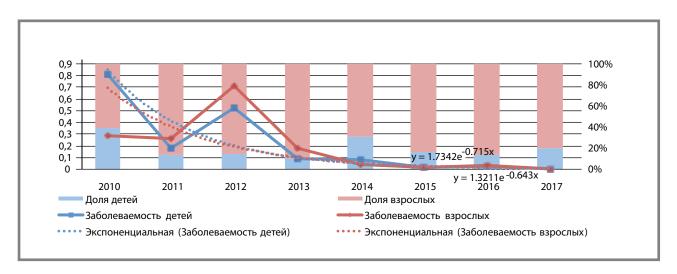


Рисунок 9.

Охват иммунизацией и заболеваемость корью в Российской Федерации в 2008–2017гг (на 100 тыс. населения) 
Immunization coverage and measles incidence in the Russian Federation in 2008–2017 (per 100 ths population)

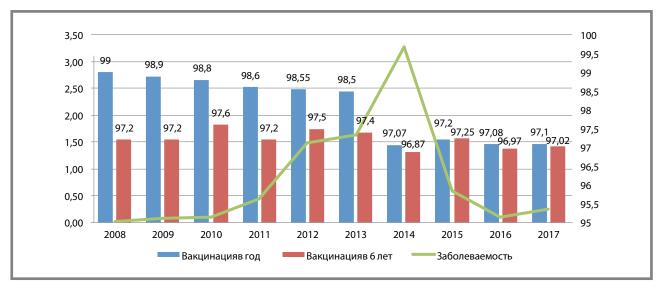
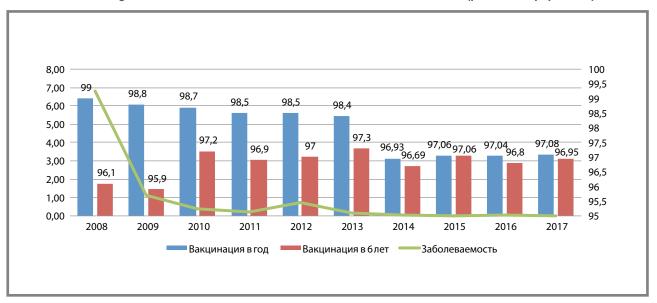


Рисунок 10. Охват иммунизацией и заболеваемость краснухой в Российской Федерации в 2008–2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Immunization coverage and rubella incidence in the Russian Federation in 2008–2017 (per 100 ths population)



В 2017 г. охват вакцинацией против кори и краснухи составил 97,1 и 97,08%, ревакцинацией 97,02 и 96,95% соответственно.

Пытаясь объяснить различия в проявлениях эпидемического процесса кори и краснухи при единой схеме вакцинации и применении комбинированной вакцины, необходимо ответить на вопрос: «Одинаковый ли иммунный ответ формируется у человека на эти два возбудителя?». В соответствии с данными литературы [11, 12], при формировании иммунного ответа на вирус кори значительно медленнее происходит переключение субклассов антител с низкоаффинных IgG3 на высокоаффинные IgG1, чем при ответе на вирус краснухи. По этой причине снижается эффективность

специфического гуморального иммунного ответа, что приводит к иммунносупрессивному действию вируса кори и, видимо, позволяет вирусу кори ускользать от контроля иммунной системы [11]. К тому же, при вакцинации комбинированной вакциной гуморальный иммунный ответ формируется неравномерно на её компоненты. Максимальный ответ наблюдается на антигены вируса краснухи. [12] Уровень антител после перенесенного заболевания выше, чем после вакцинации, а авидность антител составляет более 90% (у привитых лиц авидность антител – 70–75%). Таким образом, можно предположить, что с годами (при постепенном снижении титра антител) риск заболеть корью привитых лиц выше, чем таковой при краснухе

[11]. Также увеличение в популяции когорты детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья, и заметно хуже реагирующей на вакцину, предполагает увеличение со временем серонегативного «окна» среди взрослого контингента, даже при высоком уровне охвата вакцинацией и ревакцинацией [3].

Стоит учитывать, что во всём мире вирус кори обладает антигенным единством. Свойство вируса кори сохранять неизменность антигенной структуры при лабильности других биологических характеристик, всегда было и остаётся важным элементом программы иммунопрофилактики этой инфекции [4]. Благодаря антигенной стабильности вируса кори, противокоревые вакцины с годами не теряют своей эффективности.

При краснухе катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей отмечаются непостоянно и выражены слабее, чем при кори, что приводит к меньшей активности механизма передачи инфекции. Реализация воздушно-капельного пути передачи при кори за счёт мелкодисперсного аэрозоля более эффективна, чем при краснухе. К тому же, у возбудителей этих инфекций разная устойчивость во внешней среде. При комнатной температуре возбудитель кори остаётся активным 1-2 суток, краснухи – всего несколько часов. Эти особенности позволяют вирусу кори находить даже небольшое число восприимчивых в популяции, особенно в холодное время года, на относительно большой площади, делая корь потенциально более заразной инфекцией, чем краснуха [13, 14].

В довакцинальный период заболеваемость корью и краснухой поддерживалась равновесием между уровнем естественного коллективного иммунитета и контагиозностью возбудителя. В упрощённой форме эту взаимосвязь можно представить, используя метод МакКормака и Кендрика [15]. Ниже представлена система дифференциальных уравнений, использованных для рассчета связи естественного популяционного иммунитета с контактным числом инфекции.

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I$$

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \gamma (1 - S)$$

Где S – восприимчивая часть населения,

I – иммунная часть населения,

 $\beta$  – интенсивность потока выздоровления,

1/β – средняя продолжительность заболевания,

 $\alpha$  – активность механизма передачи,

 $R_0 = \alpha/\beta$  – контактное число,

1/ү – средняя продолжительность сохранения иммунитета.

Чем больше контагиозность инфекции, тем, соответственно, выше будет уровень естественного постинфекционного иммунитета. Также контагиозность имеет отражение в соотношении дети/взрослые в структуре заболевших. Так как при большем

контактном числе популяция чаще контактирует с возбудителем, и быстрее становится иммунной, то в структуре восприимчивых преобладают дети, не успевшие ещё встретиться с возбудителем. Известно, что в довакцинальный период доля контингентов от 15 лет и старше в структуре заболевших краснухой была около 13%, а среди заболевших корью – около 2%, что подтверждает меньшее контактное число для краснухи [4, 8]. Как только в популяции появляется «критическая масса» восприимчивых, то идёт подъём заболеваемости. А когда количество восприимчивых становится меньше определённого уровня - заболеваемость идёт на спад. При этом, чем больше контагиозность инфекции, тем меньше «критическая масса», тем быстрее она накапливается, и тем чаще возникают подъёмы заболеваемости. Это имеет отражение в таком многолетнем показателе заболеваемости, как цикличность. При превышении уровня коллективного иммунитета выше естественного нарушается цикличность циркуляции возбудителя, вплоть до полного прекращения его циркуляции. В процессе перехода с постинфекционного иммунитета на поствакцинальный, недоработки в системе вакцинопрофилактики могут быть незаметны за имеющейся прослойкой постинфекционного иммунитета. С каждым годом роль поствакцинального иммунитета в популяции растёт и, вместе с этим, становятся заметнее проблемы вакцинопрофилактики. Для успешной элиминации инфекции необходимо удерживать коллективный иммунитет на уровне выше естественного постинфекционного. А сохранение цикличности в заболеваемости корью может косвенно свидетельствовать о недостаточном уровне имеющегося популяционного иммунитета.

Изменение естественного популяционного иммунитета сказывается на заболеваемости краснухой значительнее по сравнению с корью. Более редкие циклические подъёмы краснухи связаны с её меньшим контактным числом, при котором поддерживать уровень популяционного иммунитета выше естественного проще, что даёт лучшую «управляемость» краснухой по сравнению с корью. На основании этого можно сделать предположение, что при краснухе двукратной вакцинации достаточно для поддержания популяционного иммунитета на необходимом уровне, а при кори, в связи с особенностями возбудителя, даже 100% охвате вакцинацией и ревакцинацией, может быть недостаточным.

Различия в заболеваемости корью и краснухой могут обуславливаться меньшей контагиозностью краснухи и тем, что она реже протекает в манифестной форме. По данным некоторых авторов, в более чем 40% случаев краснуха имеет субклиническое течение [13]. Однако при активном поиске краснухи среди экзантемных заболеваний мы практически её не встречаем в отличие от случаев кори.

Вакцинация против краснухи началась относительно недавно, потому в популяции может быть

большое количество переболевших краснухой лиц, присоединение к их числу вакцинированных позволяет быстро достичь видимого результата снижения заболеваемости в первые же годы введения иммунизации. Дальнейший переход от постинфекционного иммунитета в популяции к поствакцинальному приводит к постепенному снижению начальной постинфекционной иммунной прослойки и, как следствие, замедлению темпа снижения заболеваемости.

При этом, учитывая высокую заболеваемость краснухой в конце 1990-х - начале 2000-х гг., в популяции ещё сохраняется доля населения, имеющего постинфекционный иммунитет. Переболевшие краснухой действительно чаще встречаются в различных возрастных группах, чем при кори, но их общее количество в популяции не так велико. Более низкая заболеваемость краснухой в довакцинальный период, чем корью, предопределяет меньшую долю переболевших в популяции. В действительности неиммунных к краснухе в популяции больше, чем к кори, и активное снижение заболеваемости краснухой на фоне вакцинопрофилактики по большей степени обусловлено тем, что у неё меньшее контактное число и необходимый для её элиминации уровень популяционного иммунитета более достижим, чем при кори. При одинаковой профилактической программе скорость снижения заболеваемости краснухой всегда будет выше и элиминация этой инфекции не потребует существенных изменений программы иммунопрофилактики.

Более быстрый и стабильный по сравнению с корью, переход краснухи на старшие возрастные группы подтверждает, что она лучше управляется средствами иммунопрофилактики, чем корь. При этом может возрасти риск инфицирования женщин детородного возраста, который может повлечь за собой рост числа случаев врожденной краснухи.

Перенесенные корь и краснуха оставляют после себя длительный, практически пожизненный иммунитет. Поствакцинальный иммунитет, особенно после одной дозы вакцины не столь продолжительный, к тому же необходимо учитывать возможность вакцинальных неудач.

Оценивая охват вакцинацией и ревакцинацией против кори и заболеваемость в 2008–2016 гг. (см. рис. 9), видно, что пик заболеваемости в 2014 г. совпадает с самым низким охватом вакцинацией и ревакценацией. Подъём заболеваемости в 2014 г. пришелся на начало года, а отчет о вакцинации — в конце, то, очевидно, что причина подъёма кроется как в дефектах вакцинопрофилактики прошлых лет, так и в распространении кори в Европе, но не как результат снижения охвата прививками в 2014 г. Само снижение охвата прививками в 2014 г. и последующих годах, скорее всего, является результатом усиления контроля за проводимой вакцинацией.

При этом при сравнении охвата вакцинацией против краснухи и её заболеваемостью видно, что имеет место стойкое снижение числа случаев инфекции даже при некотором падении уровня охвата прививками. Этот факт объясняется меньшим по сравнению с корью контактным числом и уровнем популяционного иммунитета, а также незначительным риском завоза краснухи из соседних стран (см. рис. 10)

Различия в заболеваемости корью и краснухой на фоне высокого уровня охвата вакцинопрофилактикой может быть также связаны с более поздним началом введения вакцинации против краснухи, особенностями иммунного ответа на вирусы кори и краснухи, и, возможно. более быстрой потерей поствакцинального иммунитета к кори.

#### Выводы

- 1. В довакцинальный период уровень заболеваемости корью был в 4,6 раза выше, чем краснухой. Для обеих инфекций в этот период характерна выраженная цикличность заболеваемости, при этом интервалы между циклическими подъёмами для кори короче, а амплитуды циклов выше. По мере осуществления вакцинации населения заболеваемость этими инфекциями снижалась, при этом скорость снижения заболеваемости краснухой была выше, чем корью.
- 2. Заболеваемость корью детей выше, чем взрослых, а заболеваемость краснухой выше среди взрослых. При краснухе наблюдается тенденция к снижению заболеваемости во всех возрастных группах с постепенным уменьшением доли младших возрастных групп.
- **3.** Более быстрое снижение заболеваемости и сглаживание цикличности, переход на старшие возрастные группы, постепенный выход из заболеваемости младших возрастных групп подтверждают, что у краснухи меньшее контактное число, чем у кори.Охват вакцинацией и ревакцинацией против кори и краснухи выше рекомендуемого уровня (95%). В 2017 г. охват вакцинацией первой дозой составил 97,10 и 97,08%, второй - 97,02 и 96,95% соответственно. Имеющийся уровень популяционного иммунитета достаточен для элиминации краснухи в относительно скором времени. Для кори, которая обладает большей контагиозностью и контактным числом и более требовательна к популяционному иммунитету, этого уровня недостаточно.

Таким образом, эпидемические проявления кори и краснухи различаются по ряду характеристик, на этом фоне вакцинопрофилактика краснухи демонстрирует большую эффективность по сравнению с корью.

#### Литература

- 1. Корь в России: проблемы ликвидации. Г. Г.Онищенко, А. Ю. Попова, В. А. Алешкин, ред. Москва. Издательство «Династия», 2017: 552.
- 2. Алешкин В. А., Тихонова Н. Т., Герасимова А. Г., Цвиркун О. В., Шульга С. В., Ежлова Е. Б. и др. Проблемы на пути достижения элиминации кори в Российской Федерации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; (5): 29 34.
- 3. Костинов М. П., Шмитько А. Д., Соловьева И. Л., Сависько А. А., Полищук В.Б. Рыжов А. А. и др. Необходима ли третья доза вакцины против кори взгляд иммунолога. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016; 5: 88–94.
- 4. Попов В. Ф. Корь и коревая вакцина. Триада-Х. 2002.
- 5. Цвиркун О. В., Герасимова А. Г., Садыкова Д. К. Роль единой системы надзора за корью и краснухой в период элиминации кори. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2003; 2: 16–17.
- 6. Цвиркун О.В., Лыткина И.В., Ежлова Е.Б., Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Тураева Н.В. Влияние специфической профилактики против кори на уровень и структуру годовой заболеваемости в Российской Федерации. Инфекционные болезни. 2011; 9 (1): 23 27.
- 7. Цвиркун О.В., Герасимова А. Г., Тихонова Н. Т., Тураева Н. В., Пименова А. С. Структура заболевших корью в период элиминации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 2 (63): 21 26.
- 8. Краснуха: эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика в условиях спорадической заболеваемости. Аналитический обзор. НИИЭМ им. Пастера. 2010: 68.
- 9. Болотовский В. М., Михеева И. В., Лыткина И. Н., Шаханина И. Л. Корь, краснуха, эпидемический паротит: единая система управления эпидемическими процессами. Москва; 2004: 224.
- 10. Отвагин С. А., Брико Н. И. Сравнительная характеристика заболеваемости скарлатиной, ветряной оспой, краснухой, корью, коклюшем, эпидемическим паротитом населения Москвы в последние годы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005: 6: 13–16.
- 11. Топтыгина, А. П. Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы кори и краснухи. Инфекция и иммунитет. 2014; 4 (1): 7–14.
- 12. Топтыгина А. П., Алешкин В. А. Сопоставление первичного и вторичного гуморального иммунного ответа на вакцинацию «Приорикс». Инфекция и иммунитет. 2013; 3 (4): 359–364.
- 13. Брико Н. И., Зуева Л. П., Покровский В. И., Сергиев В. П., Шкарин В. В. Эпидемиология: Учебник в 2 томах. Москва. МИК. 2013.
- 14. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. 2-е изд. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009: 816.
- 15. Герасимов А. Н., Разжевайкин В. Н. Динамика эпидемического процесса в гетерогенной не полностью изолированной популяции с учетом сезонных колебаний активности механизма передачи. Журнал вычислительной математики и математической физики. 2008: 48 (8): 1488–1499.

#### References

- 1. Measles in Russia: the problem of elimination. Ed.: GGOnishchenko, AYu Popova, VA, Aleshkin, Moscow. Publishing House «Dynasty», 2017: 552.
- 2. Aleshkin VA, Tikhonova NT, Gerasimova AG, Tsvirkun OV, Shulga SV, Yezhlova EB, et al. Problems on the way to achieve measles elimination in the Russian Federation. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2016; (5): 29–34.
- 3. Kostinov MP., Shmitko AD, Solovieva IL, Savisko AA, Polishchuk VB Ryzhov AA, et al. Is a third dose of measles vaccine required an opinion of an immunologist. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2016; 5: 88–94.
- 4. Popov VF. Measles and measles vaccine. The Triad-X. 2002.
- 5. Tsvirkun OV, Gerasimova AG, Sadykova DK. The role of a unified system of surveillance for measles and rubella in the period of measles elimination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2003; 2: 16–17.
- 6. Tsvirkun OV, Lytkina IV, Ezhlova EB, Tikhonova NT, Gerasimova AG, Turaeva NV. Effect of specific measles prophylaxis on the level and structure of annual incidence in the Russian Federation. Infectious diseases. 2011; 9 (1): 23–27.
- 7. Tsvirkun OV, Gerasimova AG, Tikhonova NT, Turaeva NV, Pimenova AS. Structure of measles cases during elimination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2012; 2 (63): 21–26.
- 8. Rubella: epidemiology, laboratory diagnostics and prevention in sporadic conditions. Analytical review. NIIEM them. Pasteur. 2010: 68.
- 9. Bolotovsky VM, Mikheeva IV, Lytkina IN, Shakhanina IL Measles, rubella, epidemic parotitis: a unified system for managing epidemic processes. Moscow; 2004: 224. 10. Otvagin SA, Briko NI/ Comparative characteristics of the incidence of scarlet fever, chickenpox, rubella, measles, whooping cough, epidemic parotitis of the popula-
- tion of Moscow in recent years. Epidemiology and infectious diseases. 2005; 6: 13–16.

  11. Toptygina, AP/ General regularities of the formation and maintenance of a specific humoral immune response by the example of a response to measles and rubella viruses. Infection and immunity. 2014; 4 (1): 7–14.
- 12. Toptygina AP, Aleshkin VA/ Comparison of the primary and secondary humoral immune response to the vaccination of «Prioriks». Infection and immunity. 2013; 3 (4): 359–364.
- 13. Brio NI, Zueva LP, Pokrovsky VI, Sergiev VP, Shkarin VV/ Epidemiology: A Textbook in 2 volumes. Moscow. MIC. 2013.
- 14. Infectious diseases and epidemiology: a textbook. 2nd ed. Moscow. GEOTAR-Media. 2009: 816.
- 15. Gerasimov AN, Razhevaikin VN. Dynamics of the epidemic process in a heterogeneous, not completely isolated population, taking into account seasonal fluctuations in the activity of the transmission mechanism. Journal of Computational Mathematics and Mathematical Physics. 2008; 48 (8): 1488–1499.

#### Об авторах

- Поздняков Артём Александрович старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Сеченовского Университета. ORCID 0000-0003-0032-9917. artem.a.pozdniakov@gmail.com.
- Чернявская Ольга Павловна к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Сеченовского Университета. ORCID 0000-0002-9981-3487. zavepid@mail.ru.

#### **About the Authors**

- Artem A. Pozdnyakov senior lecturer of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University. ORCID 0000-0003-0032-9917. artem.a.pozdniakov@gmail.com.
- Olga P. Chernyavskaya Cand. Sci. (Med), associate professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University. ORCID 0000-0002-9981-3487. zavepid@mail.ru.



# Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция

Т. Н. Ситник<sup>1, 2</sup>. Л. В. Штейнке<sup>1, 2</sup>. Н. В. Габбасова<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж
- <sup>2</sup> БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Воронеж

#### Резюме

**Актуальность.** Ветряная оспа в Российской Федерации в течение последних лет сохраняла стабильно высокие позиции как в структуре инфекционной заболеваемости, так и по величине наносимого экономического ущерба. **Цель исследования** – оценка эпидемиологических особенностей ветряной оспы у взрослых старше 18 лет на территории Воронежской области. **Материалы и методы.** Материалами исследования явились формы федерального государственного статистического наблюдения за 2006–2017 гг. Использован метод ретроспективного эпидемиологического анализа. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

**Результаты.** В последние годы в Воронежской области отмечен рост заболеваемости и числа госпитализаций взрослых с диагнозом «ветряная оспа». У лиц старше 18 лет чаще наблюдается более тяжелое течение и осложнения. Регистрируются случаи ветряной оспы как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. Источниками инфекции для нозокомиальных случаев являются беременные и сотрудники медицинских организаций. **Выводы.** В целях предупреждения заносов и распространения ветряной оспы в медицинских организациях области необходимо рассмотреть вопрос иммунизации контингентов групп риска. Необходимо введение постоянного статистического наблюдения за лицами с диагнозом «Опоясывающий лишай».

Ключевые слова: ветряная оспа, опоясывающий лишай, инфекция, вызванная вирусом Varicella zoster

**Для цитирования:** Ситник Т. Н., Штейнке Л. В., Габбасова Н. В. Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 54–59 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-54-59

#### Chicken-Pox: «Growing» Up Infection

T. N. Sitnik, L. V. Shteynke, N. V. Gabbasova DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-54-59

#### Abstract

Chicken pox in the Russian Federation in recent years has maintained a consistently high level of rating in the structure of infectious diseases and the magnitude of economic damage from infectious diseases.

**Purpose:** was to assess the epidemiological features of chicken pox in adults over 18 years in the Voronezh region. **Methods.** Materials the study was of the form of Federal state statistical supervision over 2006 – 2017 years. The method of retrospective epidemiological analysis was used. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel.

**Results.** In recent years, in the Voronezh region there has been an increase in the incidence and hospitalization of adults diagnosed with varicella. In persons older than 18 years, more severe course and complications were observed. Cases of varicella were reported as an infection related to medical care. The sources of infection for nosocomial cases were pregnant women and healthcare professional. **Conclusions.** In order to prevent introduction and spread of chicken pox in medical organizations of the region it is necessary to consider the immunization of contingents at risk. It requires the introduction of a permanent statistical monitoring of individuals with a diagnosis of «Shingles».

Key words: chicken-pox, shingles, infection caused by the virus of Varicella zoster

For citation: Sitnik T. N., Shteynke L. V., Gabbasova N. V. Chicken-pox: «growing» up infection. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 54–59 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-54-59

#### Введение

Ветряная оспа в России в течение 12 лет сохраняла стабильно 2–3 место в структуре инфекционной заболеваемости и 4–5 – по величине наносимого экономического ущерба. Случаи ветряной оспой регистрируются на территории всех субъектов Российской Федерации (РФ), в 47 из них заболеваемость выше, чем в среднем по стране.

В 2016 г. 5 случаев ветряной оспы закончились летальным исходом, 4 из них — у детей [1]. Даже редкие в относительном выражении случаи осложнений и летальных исходов на фоне высокой заболеваемости имеют серьезную медицинскую и социально-экономическую значимость [2].

При том, что в основном болеют ветряной оспой дети, и многолетнюю цикличность эпидемического

процесса определяет возрастная группа 3-6 лет, на которую приходится более половины случаев инфекции (в РФ в 2016 г. - 55,3%), в последние годы значительно выросло среди взрослого населения число неиммунных лиц, болеющих ветряной оспой. В стране происходит постепенное увеличение удельного веса взрослых среди заболевших ветряной оспой: с 4,8 (2007 г.) до 9,1% (2013 г.), в 2015-2017 гг. - 5,7%. Аналогичные изменения происходят по регионам России: тенденция «повзросления» инфекции с постепенным увеличением удельного веса взрослых среди заболевших ветряной оспой, что свидетельствует о накоплении в группе взрослого населения лиц, которые не встречались с возбудителем ветряной оспы в детском возрасте [1, 3, 4]. По данным исследования эпидемиологических особенностей ветряной оспы в Москве в 1995-2008 гг., в структуре летальности удельный вес взрослых составил 84,2% [5]. Смертность от пневмонии при ветряной оспе у взрослых достигает 10% [6, 7].

В последние годы наблюдался рост заболеваемости ветряной оспой во взрослых закрытых коллективах военнослужащих по призыву Минобороны России и в военных учебных заведениях, где также отмечалась вспышечная заболеваемость, требующая проведения экстренных противоэпидемических мероприятий [8–11].

«Взросление» ветряной оспы привело к увеличению случаев болезни среди беременных женщин. При заражении женщины в первой половине беременности в 0,4–2% случаев развивается синдром врожденной ветряной оспы. Наиболее опасной является неонатальная ветряная оспа, которая развивается при заболевании беременной в интервале за 5 дней до родов и 2-х дней после родов. Риск летального исхода у новорожденных с ветряной оспой в этом случае составляет 20–25%, так как ребенок не успевает получить материнские антитела [12, 13].

**Цель исследования** – оценка эпидемиологических особенностей ветряной оспы у взрослых старше 18 лет на территории Воронежской области.

#### Материалы и методы

Материалом исследования явились форма № 2 Росстата «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2006–2017 гг., внеочередные донесения о случаях заноса ветряной оспы в медицинские организации области или инфицирования внутри них, поступающие в Департамент здравоохранения Воронежской области; из опубликованных сведений о госпитализированных взрослых в областные инфекционные стационары (БУЗ ВО «ОДКБ № 2» и БУЗ ВО «ВОКИБ») с ветряной оспой и больных с  $Herpes\ zoster$ .

Использован метод ретроспективного эпидемиологического анализа, статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Excel. Для оценки экономического ущерба от ветряной

оспы использованы основные положения методики определения экономических потерь на 1 случай инфекционного заболевания И. Л. Шаханиной, МУ 3.3.1878-04 «Экономическая эффективность вакцинопрофилактики». Средняя взвешенная стоимость случая инфекционного заболевания за 2015 и 2016 гг. вычислена на основе сведений Государственных докладов «О состоянии санитарноэпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за соответствующие периоды и данных официальной статистической отчетности о случаях инфекционных заболеваний по РФ в 2015-2016 гг.

#### Результаты и обсуждение

За изученный период в Воронежской области регистрируется устойчивая тенденция к росту заболеваемости ветряной оспой. Максимальный показатель заболеваемости отмечен в 2013 г. и в 2015 г. – 572,9 на 100 тыс. населения, средний по РФ – 562,1 (прирост 22% к 2014 г.) (рис. 1).

Ветряная оспа занимает 2 место в структуре общей инфекционной заболеваемости в Воронежской области, уступая только ОРВИ, и 3 место в рейтинге экономического ущерба (после ОРВИ и туберкулеза). Удельный вес ветряной оспы в структуре заболеваемости по Воронежской области (без гриппа и ОРВИ) составил в 2017 г. 25,7% (в 2015 г. — 33%). Экономический ущерб за 2015 г. (максимального эпидподъема) превысил 182 млн рублей, в 2016—2017 годах составил 123—163,1 млн рублей.

В структуре общей заболеваемости ветряной оспой населения области на возраст до 14 лет приходится 82,4–88,3% (табл. 1). Средняя доля подростков 15–17 лет в многолетнем периоде составляет 5,6%, с тенденцией к снижению от 9,6% в 2006 г. до 3,1% в 2017 г. Абсолютное число заболевших взрослых за последние 6 лет ежегодно составляет около 1000 человек, их удельный вес увеличился с 7,2% в 2006 до 11,6% в 2011 и 2014 гг. Причем среди больных ветряной оспой жителей г. Воронежа удельный вес взрослого населения выше и составляет 8,6–13,1%.

Заболеваемость подростков 15–17 лет в 2,7–4,8 раза ниже показателей детей до 14 лет, периоды подъемов совпадают с общими по области. Несмотря на более высокую инцидентность в 2013–2015 гг. (923,2–847,4 – 1027,1 на 100 тыс. населения), тенденция многолетней заболеваемости подростков имеет незначительное снижение.

Наибольший рост числа госпитализаций по поводу ветряной оспы в последние годы отмечен в группе взрослых пациентов [4]. Под наблюдением БУЗ ВО «ОДКБ № 2» за период 2009–2015 гг. находились 773 госпитализированных пациента, из них 418 детей до 14 лет, 68 подростков и 287 взрослых, т.е. каждый третий пациент был старше 18 лет. Максимальное число пациентов

Рисунок 1. Динамика заболеваемости ветряной оспой по Российской Федерации (РФ) и Воронежской области (ВО) в 2006–2017 гг.

The incidence of chickenpox in the Russian Federation (RF) and Voronezh region (VR) for the period 2006-2017

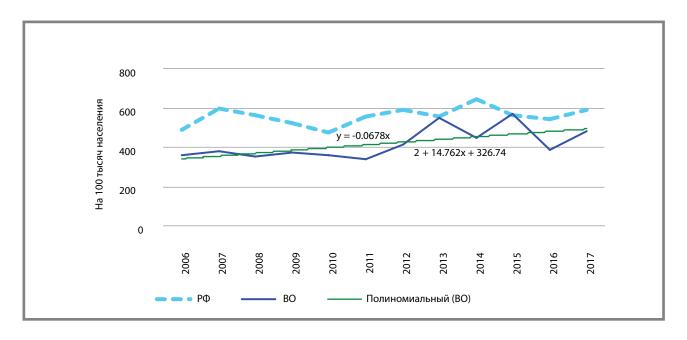


Таблица 1. Возрастная структура ветряной оспы по Воронежской области Age structure of varicella in the Voronezh region

	Всего заболевших, чел. Total cases	Из них в возрасте: Of them are in age:						
Год Year		до 14 лет		15–17 лет		взрослые		
		абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
2006	8443	7024	83,2	808	9,6	611	7,2	
2007	8774	7232	82,4	722	8,2	820	9,3	
2008	8211	6607	80,5	697	8,5	907	11,0	
2009	8414	7023	83,5	602	7,2	789	9,4	
2010	8243	6963	84,5	519	6,3	761	9,2	
2011	7654	6362	83,1	406	5,3	886	11,6	
2012	9738	8317	85,4	480	4,9	941	9,7	
2013	12903	11023	85,4	546	4,2	1334	10,3	
2014	10428	8738	83,8	483	4,6	1207	11,6	
2015	13375	11719	87,6	530	4,0	1126	8,4	
2016	9018	7715	85,6	367	4,1	936	10,4	
2017	11322	9993	88,3	351	3,1	978	8,6	

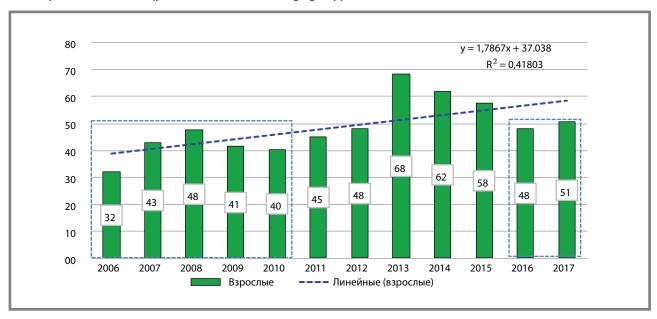
было госпитализировано в 2013 г., с этого же года увеличилась доля новорожденных детей, заболевание которых связано с болезнью матери в последнем триместре беременности.

Взрослое население переносит ветряную оспу более тяжело, что подтверждает частота госпитализаций заболевших по городу Воронежу: при среднем значении 1,9%, у детей до 14 лет она составила 1,2%, у подростков 15–17 лет – 4,4%, а среди взрослого населения – 6,5%. Основной

причиной госпитализации являлось тяжелое или осложненное течение (88% среднетяжелая форма и 10% – тяжелая), также госпитализировались по эпидемическим показаниям студенты, проживающие в общежитиях. Осложнения ветряной оспы регистрируются с частотой 5-6%, они служат поводом для госпитализации в 0,3–0,5%. От общего числа случаев 30% осложнений – неврологические, 20% – пневмонии и бронхиты, 45% – местные осложнения, сопровождающиеся образованием

Рисунок 2. Заболеваемость ветряной оспой взрослого населения (18 лет и старше) Воронежской области в 2006–2017 гг. (на 100 тыс. численности возрастной группы)

The incidence of chickenpox in the adult population (18 years and older) of the Voronezh region for the period 2006–2017 (per 100 thousand of the age group).



рубцов на коже [8]. По Воронежской области среди неврологических осложнений наиболее значимым являлся ветряночный энцефалит, частота которого составляла от 0,1 до 7,5 на 1000 случаев заболеваний, однако в общей структуре вирусных энцефалитов доля ветряночного составила 25–30%. При этом с ростом числа госпитализаций взрослых после 2012 г. количество тяжелых осложнений у взрослых снизилось. Только у 33% взрослых были сведения о контакте с больным ветряной оспой [7, 14].

Наличие скрытых источников возбудителя и возможность инаппарантного течения ветряной оспы требует изменения тактики проведения противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции в организованных коллективах. Поскольку на практике выявить все инаппарантные формы заболевания у лиц, контактировавших с источником возбудителя, не представляется возможным, основной мерой профилактики вторичных случаев заболевания в очаге должна стать иммунизация контактных лиц.

По данным наблюдений С. В. Смольянинова с соавт., средний многолетний показатель заболеваемости ветряной оспой курсантов Воронежского института МВД России за 2008–2012 гг. достиг 645,7 на 100 тыс. населения и превысил в 8,6 раз аналогичный показатель заболеваемости контингентов внутренних дел по Воронежской области. Отмечена вспышечная заболеваемость ветряной оспой среди курсантов военного института МВД общей продолжительностью три месяца и три недели, с 25 октября 2012 г. по 17 февраля 2013 г., когда заболели ветряной оспой 37 курсантов [10, 11].

Вызывает озабоченность активное участие вируса ветряной оспы в формировании очагов

инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Воронежской области. Особую тревогу вызывают случаи ветряной оспы у беременных женщин, а также у сотрудников родильных или детских отделений. В регионе отмечались заносы ветряной оспы в детские больницы и родовспомогательные медицинские организации, в том числе связанные с лицами 18 лет и старше. В 2014 г. 2 случая заноса зарегистрировано по роддому БУЗ ВО «Семилукская районная больница», занос в отделение онкогематологии детской областной больницы №1 повлек внутрибольничное инфицирование еще трех детей. В 2015 г. из 17 случаев заносов ветряной оспы и инфицирования внутри стационаров области отмечен случай инфицирования сотрудника одного из родильных домов г. Воронежа. В 2016-2017 гг. зарегистрированы 2 случая в родильных отделениях области, в том числе 1 с летальным исходом у новорожденного. Случай заболевания ветряной оспой медработника стационара БУЗ ВО «ВОКЦПиБС» в 2016 году только по счастливой случайности не привел к инфицированию госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией (все были переболевшие). С целью реализации основных положений санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3525-18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая» об иммунизации групп риска - медицинских работников, рациональной будет являться поэтапная вакцинация, в первую очередь медперсонала родовспомогательных медицинских организаций, онкологических, гематологических отделений.

В результате массовой вакцинации в США, Европе, других странах мира, накоплен достаточный опыт, свидетельствующий об эффективности

программы вакцинации против ветряной оспы: отмечено снижение уровня заболеваемости на 53% [15], в течение 12 лет ежегодная средняя смертность от ветряной оспы снизилась на 88% [16], отмечено снижение частоты случаев опоясывающего лишая у детей на 79% [17, 18].

Несмотря на рекомендации ВОЗ включить в национальные календари профилактических прививок вакцину против ветряной оспы, многие страны этого не сделали, мотивируя финансовыми затруднениями или невысокой опасностью этого заболевания, опасениями, что вакцинация сместит заболеваемость ветряной оспой на более старшие возрастные группы или увеличит распространенность опоясывающего герпеса.

Эпидемиологические исследования показывают, что снижение заболеваемости ветряной оспы действительно может привести к увеличению риска заражения герпесом и увеличению заболеваемости опоясывающим лишаем взрослого контингента. Решающее значение для прогнозирования долгосрочных последствий вакцинации принадлежит пониманию механизмов поддержания иммунитета против этих инфекций [19, 20].

Некоторые авторы считают, что массовая вакцинация против ветряной оспы не может рассматриваться как эффективная и экономически оправданная. Но несомненно, что она целесообразна среди пациентов с серьезной соматической патологией [21, 22].

Снижение заболеваемости ветряной оспы может являться не только следствием вакцинации, а также демографических изменений. К такому мнению пришли ученые из Германии, используя метод математического моделирования. Они проанализировали, как сочетание программ вакцинации и демографической динамики повлияет на эпидемиологию ветряной оспы и опоясывающего лишая в Германии в течение следующих 50 лет и пришли к выводу, что демографическая динамика станет основной детерминантой эпидемиологии опоясывающего лишая в ближайшие 50 лет [23].

тесная Общая этиология И патогенетиветряной оспы ческая связь

формой инфекции, обусловленной вирусом Varicella zoster, - опоясывающим лишаем, требует более подробного анализа данной нозоформы. По исследованию Воронежской областной клинической инфекционной больницы за 2013-2017 гг. госпитализации находились 218 больных с Herpes zoster (опоясывающим лишаем) в возрасте от 59 до 78 лет [24]. При этом официальная регистрация диагноза: опоясывающий лишай, код по МКБ-10 ВО2, в отчетных формах по инфекционной заболеваемости отсутствует. В период принятия решений по расширению иммунизации населения против ветряной оспы и планирования ресурсов необходим качественный эпидемиологический надзор и за этой инфекцией, обусловленной вирусом Varicella zoster.

#### Выводы

- 1. Ветряная оспа занимает лидирующие позиции в структуре инфекционной заболеваемости в Воронежской области и в рейтинге экономического ущерба от инфекционной патологии.
- 2. При превалировании в структуре заболеваемости детей до 14 лет за последние годы отмечается тенденция «повзросления» ветряной оспы. Общее число ежегодно заболевших лиц 18 лет и старше составляет около 1000 человек, с ростом показателями заболеваемости с 48,2 до 68,3 на 100 тыс. населения за последние 5 лет. Взрослое население, заболевшее ветряной оспой, имеет более высокую частоту госпитализации и количество осложнений, чем дети.

В целях предупреждения заносов и распространения ветряной оспы в медицинских организациях области необходимо внедрить в региональный календарь иммунизацию контингентов групп риска: в первую очередь медперсонала родильных отделений, онкологических, гематологических отделений.

Необходимо введение постоянного стического наблюдения за лицами с диагнозом «Опоясывающий лишай», соответственно с внедрением подачи экстренных извещений на каждый случай инфекции.

#### Литература

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. Доступно на: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\_ID=8345. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2016 godu: gosudarstvennyj doklad. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\_ID=8345 (in Russian). Зрячкин Н. И., Бучкова Т. Н., Чеботарева Г. И. Осложнения ветряной оспы (обзор литературы). Журнал инфектологии. 2017; 9 (3): 117–128. 2. Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Complications of chickenpox (literature review). Journal Infectology. 2017; 9 (3): 117–128 (in Russian).
- 2.
- Ермоленко М. В. Серологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ветряной оспой: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Моsaa, 2014. Ermolenko M. V. Serologicheskij monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za vetryanoj ospoj: Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2014
- (In Russian), Кокорева С.П., Илунина Л.М., Казарцева Н.В. Клиника и течение ветряной оспы в современных условиях. Лечение и профилактика. 2016; 4: 13–20. 4. Кокогеva S.P., Ilunina L.M., Kazarceva N.V. Klinika i techenie vetryanoj ospy v sovremennyh usloviyah. Lechenie i profilaktika. 2016; 4: 13–20 (in Russian). Воронин Е. М., Ермоленко М. В., Чернова А. М., Лыткина И. Н., Мижеева И. В. Современные особенности эпидемического процесса ветряной оспы. Эпидемилогия и вакцинопрофилактика. 2010; 6 (55): 17–23. 5. Voronin Е.М., Ermolenko M.V., Chernova А.М., Lytkina I.N., Miheeva I.V. Sovremennye osobennosti epidemicheskogo processa vetryanoj ospy. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2010; 6 (55): 17–23 (in Russian).
  Вирусные болезни: учебное пособие. Н. Д. Ющук, ред. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016: 640. Virusnye bolezni: uchebnoe posobie. Ed.: N.D. Yushchuk, Moscow:
- GEOTAR-Media. 2016: 640 (in Russian).
- Сергеева И. В., Липнягова С. В., Бекерт А. И., Левицкий С. В., Борисов А. Г. Современные особенности течения ветряной оспы. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5. Доступно на: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22220. 7. Sergeeva I.V., Lipnyagova S.V., Bekert A.I., Levickij S.V., Borisov A.G. Sovremennye osobennosti techeniya vetryanoj ospy. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 5. Available at: https://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=22220 (in Russian).
  Ветряная оспа у взрослых: клинические рекомендации (протокол лечения). Доступно на: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Vetr\_ospa.pdf. 8. Vetryanaya
- ospa u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii (protocol lechenia). Available at: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Vetr\_ospa.pdf (in Russian). Акимкин В. Г., Салмина Т. А., Волгин А. Р., Шевцов В. А., Коротченко С. И., Калабухова Л. Ю. Опыт применения вакцины Варилрикс для экстренной специфи-

- ческой профилактики в очаге ветряной оспы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 1 (50): 67–71. 9. Akimkin V.G., Salmina T.A., Volgin A.R., Shevtsov V.A., Korotchenko S.I., Kalabuhova L.Yu. Opyt primeneniya vakciny Varilriks dlya ehkstrennoj specificheskoj profilaktiki v ochage vetryanoj ospy. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2010; 1 (50): 67–71 (in Russian). Сидельников Ю. Н., Запорожский И. А., Слободянюк С. Н., Асеева Ю. И. Экономическая целесообразность вакцинопрофилактики ветряной оспы у военнослужащих по призыву. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2012; 21: 200–201. 10. Sidelnikov Yu.N., Zaporozhskij I.A., Slobodyanyuk S.N., Aseeva Yu.I. Ekonomicheskaya celesoobraznost vakcinoprofilaktiki vetryanoj ospy u voennosluzhashchih po prizyvu. Dal·nevostochnyj zhurnal infekcionnoj
- StA, Asserva Tulia Russian).

  Смольянинов С. В., Гнеднев А. В., Шарипова Л. Ф., Морозова Н. Н. О групповой заболеваемости ветряной оспой курсантов Воронежского института МВД. России. Медицинский вестник МВД. 2014; 2 (69): 52–55. 11. Smolyaninov S.V., Gnednev A.V., Sharipova L.F., Morozova N.N. O gruppovoj zabolevaemosti vetryanoj ospoj kursantov Voronezhskogo instituta MVD Rossii. Medicinskij vestnik MVD. 2014; 2 (69): 52–55 (in Russian).

- ospoj kursantov Voronezhskogo instituta MVD Rossii. Medicinskij vestnik MVD. 2014; 2 (69): 52–55 (in Russian).
  Ветряная оспа у детей: руководство для врачей. Н.В. Скрипченко, ред. Санкт-Петербург: ТактикСтудио, 2015; 296. 12. Vetryanaya ospa u detej: pukovodstvo dlya vrachej. Ed.: N.V.Skripchenko, Sankt-Peterburg: TaktikStudio, 2015; 296 (in Russian).
  Lamont R.F., Sobel J.D., Carrington D., Mazaki-Tovi S., Kusanovic J.P., Vaisbuch E. et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. ВЈОG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011. 118 (10):1155–1162.
  Илунина Л. М., Кокорева С. П., Деменкова А. А., Романова О. О. Клинические особенности неврологических осложнений ветряной оспы. Материалы Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии». Санкт-Петербург. Журнал инфектологии. 2017; 1 (9): 74. 1. Ilunina L.M., Кокогеча S.P., Demenkova A.A., Romanova О.O. Klinicheskie osobennosti nevrologicheskih oslozhnenij vetryanoj ospy. Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye problemy infekcionnoj patologji». Sankt-Peterburg. Zhurnal infektologii. 2017; 1 (9): 74 (in Russian).
  Shah S.S., Wood S.M., Luan X., Ratner A.J. Decline in varicella-related ambulatory visits and hospitalizations in the United States since routine immunization against varicella. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:199–204.

- varicella. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:199–204.

  Marin M., Zhang J.X., Seward J.F. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. Pediatrics. 2011; 128 (2): 214–20.

  Weinmann S., Chun C., Schmid D.S., Roberts M., Vandermeer M., Riedlinger K., Bialek S.R., Marin M. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. J Infect Dis. 2013; 208 (11): 1859–68.

  Tseng H.F., Smith N., Marcy S.M., Sy L.S., Jacobsen S.J. Incidence of herpes zoster among children vaccinated with varicella vaccine in a prepaid health care plan in the United States, 2002-2008. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28 (12): 1069–1072.

  Edmunds W.J., Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. J Infect. 2002; 44 (4): 211–219.

  Hardy I., Gershon A.A., Steinberg S.P., LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia.

  Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1991; 325 (22): 1545–50.

- Goldman G.S., King P.G. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. Vaccine. 2013; 31 (13): 1680–1694.

  Ong C.Y., Low S.G., Vasanwala F.F., Fook-Chong S.M.C., Kaushik M., Low L.L. Incidence and mortality rates of varicella among end stage renal disease (ESRD) patients in Singapore General Hospital, a 12-year review. BMC Infect Dis. 2018; 18: 118.

- In Singapore General Hospital, a 12-year review. BMC Infect Dis. 2018; 18: 118. Horn J., Damm O., Greiner W., Hengel H., Kretzschmar M.E., Siedler A., Ultsch B., Weidemann F., Wichmann O., Karch A., Mikolajczyk R.T. Influence of demographic changes on the impact of vaccination against varicella and herpes zoster in Germany a mathematical modelling study. BMC Med. 2018; 16 (1): 3. Притулина Ю. Г., Саломахин Г. Г., Пегусов С. М. Течение *Herpes zoster* на фоне хронических заболеваний. Материалы X Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 2017: 179. 24.Pritulina Yu.G., Salomahin G.G., Pegusov S.M. Techenie Herpes zoster na fone hronicheskih zabolevanij. Materialy X Ezhegodnogo vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. Moscow; 2017: 179 (in Russian).

#### References

- O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2016 godu: gosudarstvennyj doklad. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\_ID=8345 (in Russian).
  Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I. Complications of chickenpox (literature review). Journal Infectology. 2017; 9 (3): 117 128 (in Russian).
  Ermolenko M. V. Serologicheskij monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za vetryanoj ospoj: Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2014 (in Russian).
  Kokoreva S.P., Ilunina L.M., Kazarceva N.V. Klinika i techenie vetryanoj ospoy v sovremennyh usloviyah. Lechenie i profilaktika. 2016; 4: 13–20 (in Russian).
  Voronin E.M., Ermolenko M.V., Chernova A.M., Lytkina I.N., Miheeva I.V. Sovremennye osobennosti epidemicheskogo processa vetryanoj ospy. Epidemiologiya ivakcinoprofilaktika. 2010; 6 (5): 117–23 (in Russian). 1.
- 2.

- i vakcinoprofilaktika. 2010; 6 (55): 17–23 (in Russian).
- Virusnye bolezni: uchebnoe posobie. Ed.: N.D. Yushchuk, Moscow : GEOTAR-Media. 2016: 640 (in Russian).

  Sergeeva I.V., Lipnyagova S.V., Bekert A.I., Levickij S.V., Borisov A.G. Sovremennye osobennosti techeniya vetryanoj ospy. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 5. Available at: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22220 (in Russian).
- 8
- I oorazovaniya. 2015; 5. Available at: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22220 (in Russian).
  Vetryanaya ospa u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii (protocol lechenia). Available at: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Vetr\_ospa.pdf (in Russian).
  Akimkin V.G., Salmina T.A., Volgin A.R., Shevtsov V.A., Korotchenko S.I., Kalabuhova L.Yu. Opyt primeneniya vakciny Varilriks dlya ehkstrennoj specificheskoj
  profilaktiki v ochage vetryanoj ospy. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2010; 1 (50): 67–71 (in Russian).
  Sidel'nikov Yu.N., Zaporozhskij I.A., Slobodyanyuk S.N., Aseeva Yu.I. Ekonomicheskaya celesoobraznost vakcinoprofilaktiki vetryanoj ospy u voennosluzhashchih po
  prizyvu. Dabnevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2012; 21: 200–201 (in Russian).
  Smolyaninov S.V., Gnednev A.V., Sharipova L.F., Morozova N.N. O gruppovoj zabolevaemosti vetryanoj ospoj kursantov Voronezhskogo instituta MVD Rossii.
  Medicinskij vestnik MVD. 2014; 2 (69): 52–55 (in Russian).
- Vetryanaya ospa u detej: pukovodstvo dlya vrachej. Ed.: N.V.Skripchenko, Sankt-Peterburg: TaktikStudio, 2015; 296 (in Russian).
  Lamont R.F., Sobel J.D., Carrington D., Mazaki-Tovi S., Kusanovic J.P., Vaisbuch E. et al. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. BJOG An International
- Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011. 118 (10):1155–1162.
- Ilunina L.M., Kokoreva S.P., Demenkova A.A., Romanova O.O. Klinicheskie osobennosti nevrologicheskih oslozhnenij vetryanoj ospy. Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye problemy infekcionnoj patologii». Sankt-Peterburg. Zhurnal infektologii. 2017; 1 (9): 74 (in Russian). Shah S.S., Wood S.M., Luan X., Ratner A.J. Decline in varicella-related ambulatory visits and hospitalizations in the United States since routine immunization against 15.
- 16.
- Sanat S.S., wood S.M., Luan X., Rather A.J. Decline in Varicella-felated ambulatory visits and nospitalizations in the United States since routine immunization against varicella. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:199–204.

  Marin M., Zhang J.X., Seward J.F. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. Pediatrics. 2011; 128 (2): 214–20.

  Weinmann S., Chun C., Schmid D.S., Roberts M., Vandermeer M., Riedlinger K., Bialek S.R., Marin M. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. J Infect Dis. 2013; 208 (11): 1859–68.

  Tseng H.F., Smith N., Marcy S.M., Sy L.S., Jacobsen S.J. Incidence of herpes zoster among children vaccinated with varicella vaccine in a prepaid health care plan in the United States, 2002-2008. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28 (12): 1069–1072.
- 21.
- in the United States, 2002-2008. Pédiatr Infect Dis J. 2009; 28 (12): 1069–1072.
  Edmunds W.J., Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. J Infect. 2002; 44 (4): 211–219.
  Hardy I., Gershon A.A., Steinberg S.P., LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1991; 325 (22): 1545–50.
  Goldman G.S., King P.G. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. Vaccine. 2013; 31 (13): 1680–1694.
  Ong C.Y., Low S.G., Vasanwala F.F., Fook-Chong S.M.C, Kaushik M., Low L.L. Incidence and mortality rates of varicella among end stage renal disease (ESRD) patients in Singapore General Hospital, a 12-year review. BMC Infect Dis. 2018; 18: 118.
  Horn J., Damm O., Greiner W., Hengel H., Kretzschmar M.E., Siedler A., Ultsch B., Weidemann F., Wichmann O., Karch A., Mikolajczyk R.T. Influence of demographic changes on the impact of vaccination against varicella and herpes zoster in Germany a mathematical modelling study. BMC Med. 2018; 16 (1): 3.
  Pritulina Yu.G., Salomahin G.G., Pegusov S.M. Techenie Herpes zoster na fone hronicheskih zabolevanij. Materialy X Ezhegodnogo vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. Moscow; 2017: 179 (in Russian).

#### Об авторах

- Тамара Николаевна Ситник зам. главного врача по эпидемиологии Воронежского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, ассистент кафедры эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко. 8(910)2427356; z epid@aidsvrn.ru; tnsitnik@gmail.com,
- Людмила Васильевна Штейнке к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко., зав. отделом клинической эпидемиологии Воронежско го областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, тел. 8(473)270-52-79, E-mail: shteinke@aidsvrn.ru,
- **Наталия Вадимовна Габбасова** д. м. н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко., 394030, г. Воронеж, ул. Донбасская, д. 1, кв. 21. тел.: 8(473)-252-37-13, +7 (906) 5896917;E-mail: natalia\_gabb@mail

#### **About the Authors**

- Tamara N. Sitnik deputy. chief physician for epidemiology of the Voronezh Regional Clinical Center AIDS Prevention and Control, assistant of the department of epidemiology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 8 (910) 2427356; z\_epid@aidsvrn.ru; tnsitnik@gmail.com.
- Lyudmila V. Steinke Cand. Sci. (Med) assistant of the department of Epidemiology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko., Head. Department of Clinical Epidemiology, Voronezh Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control, tel. 8 (473) 270-52-79, E-mail: shteinke@aidsvrn.ru,
- Natalia V. Gabbasova Dr. Sci. (Med),, associate professor, professor of the department of epidemiology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko., 394030, Voronezh, Donbass str., 1, Apt. 21. +7 (473) -252-37-13, +7 (906) 5896917; natalia\_gabb @ mail.



DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

## Дифтерийное бактерионосительство

Н. Н. Костюкова, В. А. Бехало ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ

#### Резюме

Носительство токсигенных дифтерийных бактерий здоровыми людьми препятствует полному искоренению (эрадикации) дифтерии с помощью массовой вакцинопрофилактики, создающей коллективный иммунитет против манифестированных форм этой инфекции. В обзоре освещаются современные представления о дифтерийном бактерионосительстве как о бессимптомном инфекционном процессе без участия в нем дифтерийного токсина. Инфекционный процесс осуществляется за счет бактериальных факторов колонизации, имеющихся как у токсигенных, так и у нетоксигенных дифтерийных штаммов. Носительство токсигенных штаммов возникает при заражении лиц, обладающих изначально защитным уровнем антитоксических антител и возрастающим далее в процессе носительства. Антитоксический иммунитет не является препятствием для возникновения носительства. При заражении нетоксигенным штамммом исходный уровень антитоксина не имеет значения – нетоксигенные штаммы неспособны вызвать заболевание дифтерией. Носительство возникает при заражении лиц, не обладающих местной и общей иммунологической защитой к бактериальным факторам колонизации (так наз. антибактериальным иммунитетом, в противовес антитоксическому); выработка антибактериальной защиты приводит к освобождению от носительства. Пока что уменьшать распространение носительства удается только косвенным путем – благодаря созданию искусственного антитоксического иммунитета, резко снижающего число больных дифтерией - основных источников возбудителя. В настоящее время известна природа многих поверхностных бактериальных структур, ответственных за колонизацию (адгезию и инвазию бактерий). Изучение иммуногенных свойств этих структур может лечь в основу иммунопрепаратов, создающих иммунологическую защиту против колонизации, то есть против носительства.

**Ключевые слова:** дифтерийное бактерионосительство, колонизация ротоглотки дифтерийными бактериями, факторы колонизации дифтерийных бактерий, иммунологическая защита от кологизации, антитоксин у дифтерийных носителей.

**Для цитирования:** Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Дифтерийное бактерионосительство. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 60–70 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

#### Diphtheria Carriage

N. N. Kostyukova, V. A. Bechalo

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

The Gamaleya National Research Center for Epidemioloy and Microbiology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

#### Abstract

The diphtheria carriage is a asympthomatic colonization of oro- and nasopharynx by toxigenic and nontoxigenic Corynebacterium diphtheriae. The carriage of toxigenic strains prevents a complete eradication of diphtheria infection in spite of mass toxoid immunization. The contamination by toxigenic diphtheria bacteria leads to the carriage if the person has a protective level of diphtheria antitoxin. Contamination with the toxigenic and nontoxigenic leads to the carriage if the person has no protection to the bacterial colonization factors. Some of them are surface protein structures and may serve as components of the future vaccines against diphtheria bacteria colonization. **Key words:** diphtheria carriage, colonization with Corynebacterium diphtheriae, colonization factors of Corynebacterium diphtheriae, immune protection from colonization, antitoxic immunity at diphtheria carriers

**For citation:** Kostyukova N. N., Bechalo V. A. Diphtheria Carriage Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 60–70 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

актерионосительство (БН) является основным препятствием для эрадикации дифтерии с помощью современных средств иммунопрофилактики. В настоящее время БН рассматривается как существование патогенных бактерий в организме хозяина без клинических проявлений, характерных для данной инфекции. О. В. Бухарин и Б. Я. Усвяцов обобщили в своей монографии наиболее удачные определения БН как одной из форм инфекционного процесса, при которой наступает

динамическое равновесие между микро- и макроорганизмом на фоне отсутствия патологических изменений, но с развитием иммунных реакций [1]. По мнению авторов, БН — одно из проявлений паразитизма, обеспечивающее возможность выживания паразита и не приводящее к гибели хозяина (что было бы губительно и для паразита). Иными словами, БН — одна из форм сохранения паразитического вида в популяции хозяина. БН поддерживает иммунитет хозяина на уровне,

соответствующем сохранению жизни и паразита, и хозяина [2], считаясь одной из форм персистенции паразита в организме хозяина [1]. Не противоречит этому определение БН в Руководстве Центра по контролю и профилактике заболеваний США (СDC USA) [3], где сказано, что здоровые носители – это лица, содержащие специфический инфекционный агент без видимых клинических признаков и являющиеся потенциальными источниками инфекции.

Наряду со здоровыми дифтерийными бактерионосителями различают инкубационных носителей (инфицированные лица в инкубационном периоде заболевания) и носителей-реконваллесцентов, то есть только что выздоровевших от перенесенной манифестной инфекции. Первые не имеют самостоятельного эпидемиологического значения, а вторые, как правило, находятся под контролем клиницистов и противоэпидемической службы. Поэтому свое основное внимание мы сосредоточим именно на здоровых носителях - ничем себя не проявляющих, замаскированных потенциальных источниках инфекции. Часто термин «здоровое БН» используется более широко - для обозначения различных вариантов комменсализма и сапрофитизма любых бактериальных видов независимо от их патогенности. Наиболее точно понятию «здоровое носительство» соответствует заселение слизистых оболочек верхних дыхательных путей возбудителями капельных инфекций – коринебактеридифтерии, менингококком, патогенными ЯМИ видами стрептококков, золотистым стафилококком. Некоторые отечественные авторы считают термин «здоровое носительство» при дифтерии устаревшим, ссылаясь на описания случаев, когда при субклиническом течении наблюдались нефрозы, нефриты и другие патолого-анатомические нарушения [4, 5]. На этом основании взамен предлагается термин «атипичные формы» дифтерии, включающий понятие «носительство» и «катаральные» или «субклинические формы». Несомненно, такие формы дифтерийной инфекции существуют, но по определению не соответствуют понятию «ЗДОРОВОЕ НОСИТЕЛЬСТВО», ПРИ КОТОРОМ ИСКЛЮЧАются какие-либо клинические признаки заболевания. Возможно, что среди «здоровых носителей» могут оказаться не диагностированные больные легкими и стертыми формами дифтерии. По своей эпидемиологической значимости они представляют собой такие же замаскированные источники инфекции, как и здоровые носители, но патогенетически эти формы различаются, прежде всего, по иммунологическим показателям (см. ниже).

Носительство дифтерийных бактерий здоровым человеком обнаружил Ф. Лёффлер, выделивший эти микроорганизмы не только от больных дифтерией, но и от здоровых. Эта находка даже поколебала его представления об истинном возбудителе заболевания.

Возбудитель и вызываемый им инфекционный процесс. Возбудитель дифтерии Corynebacterium diphtheriae был впервые увиден Э. Клебсом в глоточных пленках больных в 1883 г. и выделен Ф. Лёффлером в чистой культуре в 1884 г. Единственным хозяином этого микроорганизма в природе является человек. Кроме того, заболевания дифтерией может изредка вызывать патоген млекопитающих - C. ulcerans, несущий ген дифтерийного токсина [4, 6, 7], ответственного за клинический синдром дифтерии. Источниками этого микроорганизма могут быть животные и изредка - люди. Биологические свойства C. diphtheriae достаточно полно изучены и хорошо представлены в многочисленных учебниках и руководствах по медицинской микробиологии (например, в [8]). Свое внимание мы сосредоточим, в основном, на факторах патогенности этого микроорганизма, определяющих их взаимоотношения с хозяином. Если от больных дифтерией в манифестной форме выделяются только высоко патогенные (и обязательно токсигенные) штаммы, то при БН - штаммы разного уровня патогенности. Ведущим фактором патогенности дифтерийных бактерий, определяющим основную патологию и клиническую симптоматику, является токсин, открытый Э. Ру и А. Иерсеном в 1888 г. Токсин продуцируют не все дифтерийные штаммы. Дифтерийный токсин представляет собой белок (мол. масса 58 kDa), состоящий из двух основных субъединиц – фрагментов А и В. Фрагмент В осуществляет прикрепление молекулы токсина к рецептору клетки макроорганизма и последующий эндоцитоз с образованием эндосомы. Рецептором для него является поверхностный белок эпителия, предназначенный в норме не для токсина, а для связывания с необходимым человеку фактором роста. Этот рецептор имеется не только у человека, но и у многих млекопитающих и птиц. Фрагмент В обладает свойствами специфического антигена. Фрагмент А высвобождается из эндосомы внутри клетки и нарушает в ней синтез белка (элонгацию пептидной цепи), что приводит к гибели клетки [7, 9]. Ген дифтерийного токсина tox+ связан с умеренным бактериофагом и находится в хромосоме бактерийной клетки. В экспериментах in vitro и in vivo удается передать ген tox+ с помощью фага клетке нетоксигенного дифтерийного штамма и таким путем конвертировать его в токсигенный. Но несмотря на многочисленные исследования, выявить в природе (т.е. в эпидемическом процессе) фаговую конверсию нетоксигенных штаммов к токсигенности до сих пор не удалось [10], и этот вопрос требует дальнейшего изучения. Однако среди нетоксигенных штаммов имеется известная доля (15-40%) [11, 12] несущих ген tox+. Генетически эти штаммы обособлены и не встречаются среди риботипов токсигенных штаммов [13]. Пока не отмечено случаев приобретения ими токсигенности в естественных условиях, но в экспериментах под влиянием факторов внешней среды (например, низко интенсивного лазерного излучения), а также пересевов и пассажей через животных [14] токсигенность выявлялась. Следует отметить, что иногда возможно одновременное носительство токсигенных и нетоксигенных штаммов [15], что может приводить к ошибочным заключениям. Мультилокусное секвенирование выявило принадлежность токсигенных и нетоксигенных штаммов к различным сиквенс-типам [6, 16]. К эпидемическому процессу дифтерии имеют отношение только токсигенные штаммы С. diphtheriae, так как нетоксигенные неспособны вызвать именно это заболевание. По степени токсигенности многие носительские штаммы не отличаются от выделенных от больных дифтерией [16-18]. Носительство нетоксигенных штаммов не учитывается органами здравоохранения.

Токсическому действию возбудителя дифтерии предшествует первая фаза инфекционного процесса - колонизация, то есть создание очага инфекции в месте внедрения возбудителя. Таким местом обычно является слизистая оболочка ротоглотки и носа человека, куда возбудитель попадает с каплями аэрозоля от инфицированного лица. В процессе колонизации микроорганизму необходимо преодолеть слой слизи, содержащий антибактериальные факторы, защитить себя от резидентной флоры, остановить действие ресничек эпителия и прикрепиться (адгезироваться) к нему. Дальнейшее размножение на поверхности эпителия (собственно колонизация) возможно только при условии закрепления достаточного количества микроорганизмов в месте внедрения. Защитное действие носоглоточной слизи преодолевается бактериями благодаря ферменту нейраминидазе (сиалидазе), отщепляющей от муцина сиаловую кислоту и тем самым снижая его вязкость. Известно, что коринебактерии дифтерии обладают антагонистическим действием по отношению к стафилококкам и стрептококкам – частым обитателям слизистой оболочка зева и носа; имеют антилизоцимную активность [19]. Вырабатывающийся токсин останавливает действие ресничек. В результате, при непосредственном соприкосновении бактериальной клетки с поверхностью эпителия происходит ее адгезия. Адгезия обеспечивается многообразными поверхностными бактериальными структурами так называемыми адгезинами. Прежде всего, адгезины содержатся на концах и боковых поверхностях пилей (pilus – волосок) – нитевидных выростов из клеточной стенки. Эти адгезины называются пилинами и являются белками. У дифтерийных бактерий пилин представлен белком Spa. Субъединицы этого белка образуют, по крайней мере, 3 варианта осей, на концах и по бокам которых располагаются липкие субъединицы. Субъединицы ковалентно связаны между собой, и образованная ими стержневидная структура крепится к пептидогликановому слою клеточной стенки бактерии [20, 21]. Оказалось, что липкие субъединицы пилина расположены не только на пилях, но и на клеточной стенке. Различные субъединицы пилина ответственны за прикрепление к разным видам респираторного эпителия [22].

Адгезия дифтерийных бактерий обеспечивается не только пилинами, но и разнообразными структурами, расположенными на поверхности бактериальной клетки. Это - белки DIP1281 и DIP0733 (прежде названный 67-72) [7, 20, 23-25], причем последний способен связываться и с эритроцитами. Более того, этот белок связывает эакстрацеллюлярные белки – фибронектин, коллаген I и даже фибриноген плазмы [26]. Он оказался ответственен за выживание дифтерийных бактерий внутри макрофагов. Ген, кодирующий этот белок, широко распространен среди токсигенных и нетоксигенных штаммов [26]. Недавно было показано участие в адгезии дифтерийных бактерий таких поверхностных белков, как DIP1621 и MdbA, структура и функция которых еще окончательно не ясны [25]. Помимо белковых адгезинов на поверхности C. diphtherie имеется липогликан CdiLAM, также способный прикрепляться к клеткам респираторного эпителия [27].

При этом адгезивные белки, не только пилины, прикрепляются именно к определенным структурам поверхности эпителиальных клеток - так называемым рецепторам. Следовательно, процесс адгезии – тканеспецифичен. Природа этих рецепторов пока малопонятна. Известно, что они имеются только у человека, чем и объясняется исключительная приверженность дифтерийных бактерий (но не токсина!) к этому виду млекопитающих. Эти факторы начальных этапов инфекционного процесса имеются как у токсигенных, так и у нетоксигенных штаммов, но есть наблюдения, что токсигенные штаммы более активно прикрепляются к эритроцитам человека [12, 28]. Токсигенные штаммы, выделенные от длительных носителей, более адгезивны, чем при транзиторном носительстве. При длительном носительстве (свыше 4-х недель, выделялись только высоко адгезивные штаммы, независимо от их токсигенности. В процессе носительства степень адгезивности штамма оставалась постоянной [19, 28]. Эти данные свидетельствуют о важной роли адгезинов в формировании и течении дифтерийной инфекции, в том числе и носительства. Описаны токсигенные, но слабо адгезивные дифтерийные штаммы, например, всемирно известный производственный токсигенный штамм ParkWilliams-8 [29]. Очень слабой адгезивностью можно объяснить редкие «пародоксальные» случаи, наблюдавшиеся S. F. Dudley с соавт. [30] и нами [18], когда при заражении неиммунного к токсину лица возникало лишь транзиторное носительство, а не заболевание дифтерией.

Кроме адгезивности, которая присуща в разной степени всем представителям вида *C. diphtheriae*, у некоторых штаммов обнаружена способность

проникать внутрь эпителиальных клеток и даже в более глубокие ткани [20, 23, 31]. Как показали исследования, на клеточной культуре Нер-2, в первые часы инфицирования инвазия происходит даже активнее, чем адгезия. В последствии число инвазированных бактерий уменьшается, уступая активизации адгезии [32]. За инвазию оказались ответственными уже упоминавшиеся адгезивные белки DIP1281 и DIP0733 (он же 67-72), имеющиеся как у токсигенных, так и у нетоксигенных штаммов. Адгезивный и инвазивный белок DIP0733, способный прикрепляться кроме эпителия, к эрироцитам, может участвовать в генерализации инфекции. Действительно, как казуистика, описаны случаи бактериемии с выделением токсигенных С. diphtheriae [33] при дифтерии. Что касается нетоксигенных штаммов, неспособных вызвать дифтерию, то и их изредка выделяют из крови и тканей при гнойно-септических заболеваниях – эндокардитах, артритах, остеомиелитах преимущественно у иммунокомпрометированных лиц [31, 34-36]. Недавно было показано, что белок CDCE8392-0893, ответственный за устойчивость коринебактерий к действию триоксида теллура – TeO<sub>3</sub>, оказался одновременно фактором инвазии в эпителий Нер-2 [37]. Способность коринебактерий дифтерии, хотя бы в небольших количествах и ненадолго, проникать внутрь респираторных эпителиальных клеток является одной из причин недостаточной эффективности антибиотикотерапии дифтерийной инфекции [38]. P. S. Subbadini с соавт [24] считают, что инвазия дифтерийных бактерий в эпителиальные клетки является причиной так называемого «перемежающегося носительства» (см. ниже). Инвазия в клетки носоглоточного эпителия, несомненно, содействует колонизации, но не является определяющим ее событием.

Патогенному действию дифтерийных бактерий способствует, по-видимому, вызываемый ими апоптоз макрофагов – факторов врожденного иммунитета [39, 40], за что ответственен уже рассмотренный белок DIPO733 [36]

Фактором патогенности дифтерийных бактерий является и так называемый «корд-фактор», входящий в состав клеточной стенки, токсичный гликолипид на основе димиколата трегалозы [20]. Этот поверхностный компонент способствует устойчивости коринебактерий к фагоцитозу, так как, находясь в фагосоме внутри фагоцита, препятствует губительному для бактерий слиянию фагосомы с лизосомами.

В исследованиях на клеточных культурах показано, что процесс колонизации дифтерийными бактериями приводит к образованию биопленки. Биопленка – необратимо прикрепленное к поверхности сообщество микроорганизмов, встроенных в матрикс, образованный самими бактериями. Образование биопленки рассматривается как стратегия выживания бактериальной популяции и как резервуар микроорганизмов для захвата новых хозяев [41]. Это определение вполне укладывается в понятие «дифтерийное носительство». Биопленки дифтерийных бактерий изучали преимущественно in vitro и ex vivo, на искусственных поверхностях и культурах клеток респираторного эпителия, не чувствительных к дифтерийному токсину (Нер-2, Denroit 562). Бактерии, заключенные в матрикс биопленки, механически защищены от действия антител, антибиотиков и др. антибактериальных факторов. Кроме того, «биопленочные» бактериальные клетки характеризуются сниженным метаболизмом, что делает их мало чувствительными к неблагоприятным воздействиям, в том числе антибиотикам. Биопленка формируется путем слияния микроколоний, образующихся на поверхности. Решающее значение в формировании биопленки имеют адгезины, прежде всего - пили [22, 42, 43], а также адгезивные белки DIP1282 и DIP0733. При формировании биопленки адгезивность коринебактерий увеличивается, а инвазивность резко снижается [32].

Если инфицирующий носоглотку человека штамм оказался токсигенным, то колонизующие микроорганизмы продуцируют токсин, вызывающий гибель (некроз) эпителиальных клеток. Есть предположение, что образовавшаяся в месте воспаления дифтерийная фибринозная пленка представляет собой соединение бактериальной биопленки с пленкой фибрина, также образованным под действием бактериальных энзимов (возможно, плазмокоагулазы) [42], а также действием белка DIPO733 на фибриноген [26].

В некротических очагах имеются идеальные условия для размножения дифтерийных бактерий. В процессе накопления бактериальной массы увеличивается поступление токсина не только в окружающие ткани, но и в лимфатические и кровеносные сосуды. Поражаются отдаленные органы. Создается клиническая картина заболевания дифтерией.

При БН инфекционный процесс останавливается на стадии колонизации, некротическое (местное и общее) действие токсина не реализуется. Это возникает в двух случаях: когда инфицирующий штамм является нетоксигенным и обладает только факторами колонизации или когда инфицирующий штамм является токсигенным, но действие токсина не может проявиться. По-видимому, токсическому действию препятствует специфический антитоксический иммунитет.

Иммунитет и носительство дифтерийных бактерий. Наблюдения показывают, что при заражении токсигенным штаммом заболевание не возникает потому, что в жидкостях и тканях организма хозяина имеются антитоксические антитела — специфические иммуноглобулины. Это подтверждается многолетним успешным опытом борьбы с дифтерией с помощью создания искусственного антитоксического иммунитета у населения. Если

же при заражении отсутствует защита от колонизации, то наступает БН – местная бессимптомная дифтерийная инфекция без участия в ней токсина, сходная с таковой при заражении нетоксигенным штаммом. В 1935 г. английские ученые S. F. Dudley с соавт. [30] показали на большом материале, что носительство токсигенных бактерий происходит на фоне повышенного (выше «защитного») уровня антитоксина. В то время порогом защищенности от дифтерии считали содержание 0,03 МЕ антитоксина в 1 мл, что определялось внутрикожной реакцией Шика. В настоящее время ВОЗ приняла следующие градации:

- <0,01 МЕ/мл отсутствие защиты;</li>
- ≥0,01 <1,0 ME/мл
- ≥1,0 МЕ/мл высокая степень защищенности [44].

Данные о повышенном уровне содержания антитоксина у носителей токсигенных штаммов были многократно подтверждены уже в 60-е - 70-е годы прошлого века, преимущественно отечественными учеными [15, 17, 45 – 47 и др.]. Высокий уровень антитоксина у носителей токсигенных штаммов объясняется, прежде всего, иммунизирующим действием токсина в процессе БН. А каковы показатели антитоксина перед возникновением носительства? Логически рассуждая, в момент заражения токсигенным штаммом при возникновении носительства в организме человека уже должен быть повышенный защитный уровень антитоксина (≥0,01 МЕ/ мл), иначе возникнет не носительство, а заболевание. И хотя уловить момент заражения человека в естественных условиях непросто, такие наблюдения имеются. В частности, нам удалось [17] при длительном динамическом наблюдении за состоянием антитоксического иммунитета и распространением БН в коллективах определить уровень дифтерийного антитоксина у 29 лиц накануне возникновения у них носительства – в 16 случаях токсигенных и в 13 - нетоксигенных дифтерийных бактерий. У всех 16 лиц, заразившихся токсигенным штаммом, содержание антитоксина было изначально значительно выше защитного уровня и колебалось между 0,5 и 4,0 МЕ/мл. У 13 детей, заразившихся нетоксигенным штаммом, встречались и низкие (ниже 0,03 МЕ/мл), и средние, и очень высокие (выше 4,0 МЕ/мл) показатели, коррелировавшие с прививочным статусом ребенка. У больных дифтерией в первые дни болезни антитоксин отсутствовал или определялся на очень низких показателях [17, 46, 47]. Позднее было показано, что антитоксические антитела у носителей даже при невысоких титрах (порядка 0,1-0,4 МЕ/мл) являются достоверно более авидными к дифтерийному токсину, чем у больных дифтерией [14]. В процессе носительства токсигенных штаммов происходит дальнейшее повышение уровня антитоксина, чему имеются большое число доказательств [см., например, 46-48].

При носительстве нетоксигенных штаммов уровень антитоксина оставался стабильным [46]. Уловить влияние уровня антитоксина на скорость освобождения от носительства исследователям не удалось [15, 19, 47]. На основании прямых наблюдений и эпидемиологического опыта в конце 70-х гг. XX века было четко сформулировано, что антитоксический иммунитет не препятствует возникновению носительства токсигенных штаммов, но является одним из необходимых условий его возникновения. Еще Л. В. Громашевский и Г. М. Вайндрах в учебнике «Частная эпидемиология» (1947) писали, что дифтерийное БН — это инфекция, протекающая «под защитой антитоксина».

Однако далеко не все лица, защищенные от токсина, при встрече с токсигенными штаммами становятся носителями. Что является иммунологическим препятствием для колонизации? Какие иммунологические механизмы ответственны за очищение от носительства? Уже в 60-е - 70-е гг. прошлого века все исследователи сходились во мнении, что в защите от дифтерийного носительства участвуют факторы антибактериального (в протиантитоксическому) иммунитета. Однако антигенные структуры, ответственные за защитный эффект, не были известны. Для выявления антибактериального иммунного ответа при дифтерийной инфекции (манифестированная форма и носительство) применяли реакцию агглютинации с культурой [49], другие иммунологические реакции (РПГА, ИФА) с использованием антигенных препаратов из поверхностных структур бактериальной клетки [10, 17, 19, 47, 50-52]. Во всех исследованиях четко прослеживалось нарастание антител к испытуемым антигенным препаратам, как в процессе течения манифестированной дифтерии, так и носительства, причем ответ у носителей был несколько слабее, чем у больных. После очищения от возбудителя уровень «антибактериальных» антител снижался, но иногда повышенный уровень сохранялся еще долгое время [47, 50]. Из материала клеточных стенок C. diphtheriae, был создан препарат субклеточной вакцины Кодивак, разрешенный к применению [52]. При подкожном двукратном введении препарат, по наблюдениям [53], способствовал прекращению длительного носительства. Используя этот препарат в качестве антигена в ИФА, его авторы выявляли антибактериальные иммуноглобулины разных классов и показали, что формирование носительства происходит на фоне повышенного уровня антитоксина и пониженного содержания антибактериальных антител. В закрытом коллективе военных при распространении дифтерийного носительства выявлено низкое содержание антибактериальных IgA и IgG у 50% лиц, что, по мнению авторов, способствовало росту носительства в этом коллективе; повышенное содержание антитоксина у большинства членов коллектива не остановило распространение токсигенного возбудителя [52]. С помощью этого же антигенного препарата выявлено повышение

антибактериального иммунного ответа со второй недели при носительстве средней продолжительности и достоверное нарастание к третьей неделе наблюдения при длительном (здоровом и реконваллесцентном) носительстве [19].

На колонизацию, как на местный инфекционный процесс, не может не оказывать влияния местный иммунитет. Исследований в этой области применительно к дифтерийному БН крайне мало. Есть доказательства об иммунном ответе тканей слизистой оболочки верхних дыхательных путей на антигены С. diphtheriae. Так, при определении антибактериальных иммуноглобулинов (к препарату Кодивак) в слюне бактерионосителей оказалось, что изначально при кратковременном и транзиторном носительстве их уровень повышен по сравнению с более длительными носителями. Но у последних при продолжительном наблюдении отмечалось нарастание IgA и IgG в слюне к 4-й неделе, в то время как к 5 дню и ранее полностью исчезали IgM. Нарастание основного местного иммунологического гуморального компонента - IgA в слюне коррелировало с длительностью персистенции дифтерийных бактерий [19]. При использовании диализата разрушенных токсигенных штаммов в качестве антигенного препарата в ИФА, исследователи выявили в слюне здоровых привитых детей антибактериальные и антитоксические антитела и показали их сниженное содержание у детей с аллергическими заболеваниями, что может быть причиной повышенной восприимчивости таких детей к дифтерийному БН [51].

Все вышеприведенные материалы свидетельствуют о наличии иммунного ответа к компонентам бактериальной клетки во время дифтерийной инфекции, в том числе и при бактерионосительстве. Какие структуры бактериальной клетки вызывают этот ответ, и обладают ли некоторые из них свойствами протективных антигенов? Не исключено, что описанные выше антигенные препараты, открывавшие иммунный ответ при носительстве, содержали какие-либо иммуногенные протективные белки дифтерийных бактерий. Логично предположить, что защитный ответ может формироваться в отношении поверхностных белковых структур. ответственных за колонизацию, прежде всего, адгезинов. Действительно, была доказана иммуногенность пилинов (белков пилей, см. выше) [54], причем иммунизация пилином пиогенного стрептококка защищала мышей от заражения им слизистых оболочек [55]. Антитела к минорным пилинам SpaB и SpaC дифтерийных бактерий блокируют их прикрепление к фарингеальному эпителию [22]. Оказалось, что антитела к адгезивному и инвазивному белку DIP 0733блокируют адгезию и инвазию токсигенных и нетоксигенных дифтерийных бактерий к респираторному эпителию Нер-2 [24], а антитела к липогликану CDiLAM также блокируют адгезию [27].

Выявление иммуногенных и протективных белковых структур, ответственных за колонизацию

дифтерийных бактерий, могло бы лечь в основу разработки профилактических препаратов против дифтерийной инфекции, в том числе и носительства.

Эпидемиология дифтерийного носительства и судьба возбудителя. Общеизвестно, что наиболее интенсивно дифтерийное БН распространено там, где имеются больные дифтерией, то есть в очагах заболеваний [10]. Применительно к территориям можно утверждать, что чем выше заболеваемость дифтерией, чем шире распространенность носительства токсигенных штаммов. Динамика распространения носительства во времени на определенной территории достоверно сильно коррелирует с динамикой заболеваемости [10, 15, 45 и многие др.]. Отношение числа больных к числу выявленных носителей колеблется в широких пределах и зависит от многих обстоятельств, которые будут рассмотрены ниже. При попадании токсигенного возбудителя в закрытый коллектив лиц с высоким уровнем антитоксического иммунитета авторы отмечали распространение носительства без возникновения случаев дифтерии [15, 47], то есть формирование очагов носительства. Охват носительством в закрытых коллективах происходит быстро, порой достигая 20-30% его членов, после чего наступает спад, постепенное исчезновение новых заражений с последующим освобождением от возбудителя [10, 47]. Это говорит о том, что процесс БН приводит к иммунологической защите не только к токсину, но и к колонизации и к очищению инфицированных лиц (так называемый антибактериальный иммунитет, см. выше).

При снижении заболеваемости благодаря иммунопрофилактике снижается и носительство токсигенных штаммов, однако медленнее, чем заболеваемость [15, 45, 56].

Основными факторами, определяющими распространенность носительства токсигенных дифтерийных штаммов, являются степень зараженности (количество возбудителей) источника инфекции, а также теснота и длительность общения с ним восприимчивых лиц [10]. Специальные исследования выявили, что по количественным показателям обсемененности участка поражения возбудителем (слизистой зева, носа, др. локусов) больные манифестированными формами дифтерии во много раз превосходят здоровых носителей [50, 57, 58]. Эти же закономерности присущи и выдыхаемому аэрозолю при дыхании, разговоре, кашле и т. п. [58]. Действительно, эмпирические исследования подтверждают, что больные любыми формами дифтерии гораздо активнее рассеивают возбудителя, нежели здоровые носители. Это объясняется наличием у больных воспалительных некротических очагов той или иной степени выраженности, вызванных некротизирующим действием токсина. В участках разрушенных

эпителиальных клеток создаются идеальные условия для вегетации возбудителя. У носителей инфекционный процесс проявляется лишь колонизацией слизистых оболочек и образованием биопленки. В этих условиях размножение возбудителя весьма ограничено. Поэтому больной любой формой дифтерии всегда активнее как источник инфекции, чем здоровый бактерионоситель. Однако количество возбудителей у носителя может быть повышенным, если у него одновременно имеются хронические воспалительные изменения (обычно тонзиллит, фарингит, ринит и т. п.). Напомним, что при БН дифтерийные бактерии обычно локализованы на слизистой зева или зева и носа, реже - только носа. Все исследователи, изучавшие носителей, отмечают, что у 20 -30% и более из них имелись хронические воспалительные явления слизистых оболочек верхних дыхательных путей [19, 45, 47, 50, 58, 59]. Как показали специальные исследования, обсемененность зева у этих лиц, независимо от токсигенности штаммов, бывает сходна с таковой у больных дифтерией [58].

Сочетание острой вирусной инфекции с носительством также приводит к увеличению обсемененности местного инфекционного очага. Так, по данным [58], носители с острыми воспалительными явлениями в зеве выделяют при разговоре в 10 раз больше дифтерийных бактерий, чем здоровые носители. Патологические экспираторные акты (кашель, чихание) у носителей с острыми и хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей способствуют выделению возбудителей в воздушную среду. Зараженность рук таких носителей дифтерийными бактериями доходит до 17,6%. Поэтому эпидемиологическая значимость носителей с воспалительными явлениями носоглотки выше, чем здоровых [10]. Возникает вопрос: а не являются ли хронические или острые воспалительные процессы носоглотки у носителей результатом местного действия дифтерийного токсина? Оказалось, что частота выявления носителей токсигенных и нетоксигенных штаммов у лиц с воспалительными явлениями зева была статистически неразличимой [19, 47, 58, 59], что говорит против вышесказанного предположения. Однако нельзя исключить роли прочих, кроме токсина, факторов патогенности дифтерийных бактерий (см. выше), но для этого требуется проведение специальных исследований.

Помимо величины микробного обсеменения местного очага большое значение в передаче дифтерийной инфекции имеет теснота и длительность общения людей. В классических исследованиях Л. А. Фаворовой [10, 57] показано, что риск заражения человека дифтерийными бактериями резко возрастает при тесноте общения с источником на расстоянии не более 1 метра. Наибольшее число заражений от носителей происходит в семьях и закрытых коллективах, где их члены находятся дольше всего в спальнях [19, 57].

Важным эпидемиологической характеристикой носительства является его длительность. Установление длительности в практических условиях почти невозможно, так как эпидемиологи имеют дело с уже состоявшимися носителями. Однако при многократных бактериологических обследованиях одних и тех же лиц в коллективах ориентировочно, а иногда и достоверно удается установить продолжительность их инфицирования. Было предложено несколько подходов к классификации длительности дифтерийного носительства, из которых нам наиболее приемлимой оказалась классификация А. И. Титовой (1962 г.) (цит. по [10]), применяемая при условии проведения многократных бактериологических обследований одних и тех же лиц. Согласно этой классификации, носительство, выявленное однократно, называется транзиторным, оно продолжается 7-15 дней - кратковременным, 16-30 дней - средней продолжительности, и свыше 1 месяца – затяжным. К затяжному относится также рецидивирующее (или перемежающееся) носительство, когда в течение длительного времени (свыше 1 месяца) у человека при многократных обследованиях то пропадают, то снова выделяются дифтерийные бактерии одного и того же фенотипа и, несомненно, генотипа (не путать с повторными заражениями – реинфекцией!). Рецидивирующее носительство с современных позиций можно объяснить периодической инвазией в эпителий большей части популяции, колонизирующей слизистую [20, 31]. Основная часть носителей относится к транзиторным или кратковременным; на долю носителей средней продолжительности и затяжных приходится около трети [15, 45, 59]. Все исследователи отмечают, что носительство токсигенных дифтерийных бактерий бывает более кратковременным, чем нетоксигенных. По всей вероятности, токсигенные штаммы содержат более полноценный набор протективных антигенов, нежели нетоксигенные. Так, исследователи прошлых лет при изучении антибактериальных антител в эксперименте и у инфицированных лиц отмечали, что нетоксигенные штаммы были менее иммуногены, чем токсигенные [50]. Длительному носительству способствуют хронические воспалительные изменения в носоглотке [19, 45, 50, 59]. Исследователи противодифтерийного иммунитета считают, что в основе длительного носительства лежит низкий уровень специфической антибактериальной защиты [50, 53]; говоря сегодняшним языком - защиты от колонизации. Продолжительному носительству способствует образование биопленки.

На основании краткого обзора можно сказать, что наиболее эпидемиологически опасными являются длительные носители с хроническими воспалительными явлениями в области носоглотки.

Как уже указывалось, распространенность носительства дифтерийных токсигенных штаммов в сильной степени коррелирует с заболеваемостью дифтерией. А как ведет себя носительство при массовом охвате населения иммунопрофилактикой путем создания антитоксического иммунитета? На первых этапах этого процесса темпы снижения носительства отстают от снижения заболеваемости. В этот период возможны «вспышки носительства» в коллективах (см. выше). Но на стадии снижения заболеваемости до единичных случаев носительство также выявляется в единичных случаях, причем необязательно в окружении заболевшего [60]. Так, в России за последние 5 лет (2012-2016) последовательно отмечали 5, 2, 1, 2 и 2 случаев заболевания дифтерией; им соответствовали 11, 4, 3, 5 и 2 выявленных носителей. По всей вероятности значительная часть носителей все-таки ускользала от выявления, несмотря на ежегодные обследования от 1,4 до 2,0 млн человек [60]. Как уже указывалось выше, дифтерийный антитоксин и его уровень не являются препятствием для возникновения носительства токсигенных штаммов и не ограничивают его продолжительность. Следовательно, последовательное снижение БН при снижении заболеваемости объясняется уменьшением числа наиболее мощных источников инфекции – больных дифтерией. При этом ареал распространения возбудителя резко сокращается; образуются участки территории, свободные от возбудителя. Однако единичные и не связанные между собой случаи заболеваний дифтерией в странах, охваченных массовой вакцинопрофилактикой, свидетельствует о бессимптомной циркуляции возбудителя в форме БН [60].

Как складывается судьба возбудителя в условиях циркуляции среди лиц с высоко напряантитоксическим иммунитетом? говорилось, что вид C. diphtheriae существенно сокращает свою численность, однако не исчезает с лица Земли. В середине XX века появились предположения [61], что в условиях существования возбудителя среди лиц с высоким уровнем антитоксического иммунитета происходит утрата токсигенности и превращение его в нетоксигенные штаммы, так называемая «сапрофитизация». Однако специально проведенные сравнительные исследования степени токсигенности штаммов, длительно циркулирующих среди иммунных к токсину лиц показали, что никакого снижения токсигенности в этих условиях не происходит [18, 47, 56]. Более того, штаммы, выделенные в СССР на фоне массовой вакцинопрофилактики дифтерии в конце 1960-х гг., не отличались по степени токсигенности от штаммов, выделенных в 1940-1950 гг., когда

вакцинопрофилактика была нерегулярной. Это неудивительно, так как антитоксические иммуноглобулины не являются мутагенами и не могут оказать влияния на ген токсигенности tox+. Степень токсигенности циркулирующих штаммов лишь несколько колеблется в зависимости, например, от их принадлежности к биотипу. Так, штаммы биотипа *mitis* несколько менее токсигенны, нежели биотипа gravis [56].

Таким образом, массовая иммунизация населения анатоксином резко снизила численность популяции возбудителя дифтерии, но не оказала влияния на его главное патогенетическое свойство - токсигенность. Не надо забывать, что еще не решен вопрос о возможной спонтанной фаговой конверсии нетоксигенных штаммов к токсигенности, неизвестна роль «молчащего» гена токсигенности у нетоксигенных штаммов. Полное уничтожение носительства могло бы снять и эти вопросы.

Борьба C дифтерийным бактерионосительством. В соответствии с существующими Санитарными правилами [62] все выявленные носители токсигенных дифтерийных бактерий подлежат санации антибиотиками (пенициллины, макролиды, рифампицин). Кроме того носители с хроническими и острыми воспалительными явлениями в носоглотке подвергаются лечению со стороны ЛОР-специалистов. Однако, несмотря на чувствительность большинства циркулирующих штаммов C. diphtheriae к антибиотикам, их применение, особенно при длительном носительстве, не всегда успешно [63]. Это можно объяснить образованием бактериальной биопленки (см. выше). Пока что единственным способом влияния на распространение дифтерийного носительства остается снижение числа больных дифтерией – наиболее активных источников инфекции. Действительно, массовая вакцинопрофилактика дифтерии резко сократила ареал распространения возбудителя, который, однако, продолжает колонизировать людей, невзирая на наличие антитоксического иммунитета. Для полного прекращения существования этого человеческого паразита-комменсала необходимо создание у людей колонизационной резистентности к нему. Проблема может быть в значительной степени решена благодаря искусственной иммунизации против факторов колонизации дифтерийных бактерий. А пока бессимптомное дифтерийное носительство вынуждает человечество тратить огромные средства на постоянную вакцинопрофилактику дифтерии.

#### Литература

species. Frontiers in Micribiology.2017; 8: 1–18.

- Бухарин О. В., Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство (медико-экологические аспекты). Екатеринбург: УрО РАН. 1996.
- Сохин А. А. Парадокс инфекционного процесса. Журнал микробиологии. 1988, (1):73–80. Control of communicable diseases. Manual, 17-th edition. Ed.: J. Chiu, Washington E.C. Amer. Publ. Health Association. 2000.
- Покровский В. И., Фокина Г. Г. Дифтерия: болезнь забытая, но не исчезнувшая. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016, (4): 4–11. Беляева Н. М., Турьянов М. Х., Царегородцев А. Д. Дифтерия. Санкт-Петербург. Нестор-История; 2012. Both I., Collins S., de Zoysa A., White Y., Mandel W., Efstratiou A. Molecular and epidemiological review of toxigenic diphtheria infections in England between 2007
- and 2013. J. Clin. Microbiol. 2015, 53 (2): 567–572.
  Oliveira A., Oliveira L.C., Aburjail F., Benefides L., Tiwari S., Jamel S.B., et al. Insight of genus *Corynebacterium*: ascertaining the role of pathogenic and nonpathogenic

- 8. Руководство по медицинской микробиологии. Книга II. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. А. С. Лабинская,
- 10.
- тудоред. Москва. Бином. 2013.

  Holmes R.K. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. J.Infect. Dis. 2000; 181: 152–155.

  Дифтерия. Л. А. Фаворова, Н. В. Астафьева, М. П. Крылова и др., ред. Москва. 1988.

  Комбарова С. Ю., Борисова О. Ю., Мельников В. Г., Наумов А. С., Нарвская О. В., Волжанцев И. В. и др. Наблюдения за циркуляцией штаммов Corynebacterium diphtheriae, различающихся по признаку токсигенности. Мед. Альманах, 2009; 2 (7): 108–111. 11.
- 12.
- Жельников В. Г., Комбарова С. Ю., Борисова О. Ю., Воложанцев Н. В., Веревкин В. В., Волковой К. И. и др. Характеристика нетоксигенных штаммов 13. Corynebacterium diphtheriae, несущих ген дифтерийного токсина. Журнал микробиологии. 2004, (1): 3–7.
- Краева Л. А. Биологические основы разработки новых технологий для диагностики и мониторинга дифтерии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-14. Петербург. 2011 Сальникова Г. П. Микробиологическая диагностика и эпидемиологическая характеристика дифтерийной инфекции в г. Москве. Автореф. дисс. ... канд. 15.
- мед. наук. Москва. 1970. Чагина И. А., Борисова О. Ю., Кафарская Л. И., Афанасьев С. С., Алешкин В. А., Несвижский Ю. В. и др. Состав популяции штаммов возбудителя дифтерии, 16.
- 17.
- чаркулирующих в России. Журнал микробиологии. 2016; (5): 50–60. Костюкова Н. Н., Гукасян Л. А. Патогенез дифтерийного носительства в иммунологическом аспекте. Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии, иммунологии. 1977; 21 (4): 394–398. Костюкова Н. Н., Фаворова Л. А. Патогенные свойства дифтерийных бактерий, выделяемых в течение эпидемического процесса. Журнал микробиологии. 18.
- 1906; (э): 09-73. Кветная А. С., Иванова В. В., Корженевская Г. Б., Родионова О. В., Быценко Д. С., Волкова М. О. Адаптационные механизмы формирования бактерионосительства *Corynebacterium diphtheriae*. Журнал микробиологии. 2000; 940. Приложение: 31–36. Харсеева Г. Г., Алиева А. А. Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль поверхностных структур и механизм формирования. Журнал микробиологии. 2014; 19.
- 20. 4: 109–117
- Ton-That Y., Schneefeld O. Assembli on surface Corynebacterium diphtheriae. Mol. Microbiol. 2003; 50: 1429–1438.
- Mandlik A., Swerczinsky A., Das A., Ton-That H. *Corynebacterium diphtheriae* employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelium cells. Mol. Microbiol. 2007; 64: 111–124.
- Ott L., Höller M., Gorbach R.D.G., Hensel M., Rheinlaender J., Schäfler A. et al. Corynebacterium diphtheriae invasion-associated protein (DIP 1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. BMC Microbiology. 2010; 10: 2. 23.
- Subbadini P.S., Assis M.C., Frost E., Comes D.L.R., Moreira L.O., dos Santos C.S., et al. *Corynebacterium diphtheriae* 67-72p hemagglutinin, characterized as the protein DIP0733, contributes to invasion and induction of apoptosis in Hep-2 cells. Microbiol. Pathol. 2012; 52: 165–176. 24.
- Tauch A., Burkovsky A. Molecular armory of niche factors: virulence determinants of *Corynebacterium diphtheriae*. FEMS Microbiol. letters. 2015; 362.

  Antunes C.A., dos Santos L.C., Hacher E., Köler K., Ott I., de Lina M. et al. Characterization DIP 0733, a multi-functional virulence factor of *Corynebacterium diphtheriae*. Microbiology. 2015; 161: 639–647.

  Morreira L.O, Mattos-Guaraldi A.L., Andrede A.F.B. Novel lipoarabinomannan-like lipogliccan (CdiLAM) contributes to the adherence of *Corynebacterium diphtheriae*. 26.
- 27. to epithelial cells. Arch. Microbiol. 2008; 190 (5): 521–530. Костюкова Н. Н., Карась С. Р. Адгезивная активность дифтерийных штаммов в зависимости от особенностей вызываемого ими инфекционного процесса.
- 28.
- Журнал микробиологии. 1991; (11): 24–27. Iwarki N,Komiya T, Yamamoto A, Ishiva A, Nagata N, Arakawa Y,Takahashi M. Genom organization and pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* C7(-) and PW-8 strains. Infect.Immun., 2010; 78 (9): 3791–3800. Dudley S.F., May T.N., O'Flinn J. Active immuization against diphtheria. Med. Res. Counc. 1935; 195. 29.
- Hirata R Jr., Napoleão T., Monteiro-Leal L.M., Andrade A.F.B., Nagao J.E., Formiga et al. Intracellular viability of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains in Hep-2 cells. FEMS Microbiol. Lett. 2002; 215: 115–119.
- 32.
- 33.
- 34.
- 35
- 36.
- cells. FEMS Microbiol. Lett. 2002; 215: 115–119.

  Алиева А. А., Харсеева Г. Г., Лабушкина А. В. Воронина Н. А., Тюкавкина С. Ю. Способность к адгезии и инвазии типовых биопленочных культур токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*. Проблемы медицинской микологии. 2017; 10 (2): 32.

  De Winter L.M., Bernard K.A., Romney M.D. Human clinical isdolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. J.Clin. Microbiol. 2005; 43 (7): 2447–3449.

  Reacher M., Ramsay M., White J., Zoiza De A., Efstratiou A., Mann . et al. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: an emerging pathogen in England and Wales? Emerg. Infect. Dis. 2000; 6 (6): 640–645.

  Romney M.D., Roscoe D.L., Bernard K.Lai S., Estratiou A., Clarce A.M. Emergence of an clone of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver, Canada. J. Clin. Microbiol. 2006; 44 (5): 1625–1629.

  Peixoto R.S., Hacker E., Antunes C.A., Wearascera D., de Oliveira Dias AA de S., Martins C.A., et al. Pathogenic properties of *Corynebacterium diphtheriae* strain isolated from a case of osteomyelitis. J. Clin. Microbiol. 2016; 65: 1311–1321.

  Dos Santos L.S., Antunes C.A., dos Santos C.S., Pereira Y.A.A., Sabbadini P.S., de Luna M.. et al. *Corynebacterium diphtheriae* putative tellurito-resistance protein (CDeE 8392 D813) contributes to the intracellular survival in human epithelial cells and lethality of Caenorhabditis elegans. Mem. Inst. Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2015; 110 (5): 662–668. 110 (5): 662-668
- Bertuccini L., Baldassaric L., von Hinolstein Ch. Internalization of nontoxigenic Corynebacterium diphtheriae by cultured human respiratory epithelial cells. Microbiol. 38.
- Det Nation 2014; 37 (3): 111–118.

  Dos Santos C.S., de Sousa M.C., dos Santos D.F., de Oliveira Dias de Zouza., Sabbadini A.A., Pereira G.A, et al. Non opsonic phagocytosis nontoxigenic and toxigenic Corynebacterium diphtheriae strain by human V-37 macrophages. Microbiol. Immunol. 2010; 54: 1–10.

  Харсева Г.Г., Алутина Э.Л., Васильева Г.Г., Апоптоз макрофагов как один из механизмов патогенного действия возбудителя дифтерии. Журнал микробиологии. 2012; (5): 63–66.
- Логии. 2012; (3), 03–00. Ильина Т. С., Романова Ю. М. Гинцбург А. Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина:феномен, генетический контроль и система регуляции и биопленкообразования. Генетика, 2004; 40 (11): 1445–1456. Мельников В.Г. Поверхностные структуры грампозитивных бактерий в межклеточном взаимодействии и биопленкообразовании. Журнал микробиоло-
- гии. 2010; 1: 119–123. Харсеева Г. Г., Миронов А. Ю., Фролова Я. Н., Лабушкина А. В. Способность к формированию биопленки возбудителем дифтерии. Клин. Лаб. Диагностика, 2013; (3): 36-38.
- Manual for surveillance of vaccine-preventable diseases. CDC. 2015
- Девятова Н. И. Состояние бактерионосительства при разных уровнях заболеваемости дифтерией и роль бактерионосителей в эпидемическом процессе. Автореф. дисс. . . . канд. мед. наук, М., 1967
- Костюкова Н. Н. , Блюменталь К. В. Антитоксический иммунитет при разных формах дифтерийной инфекции. Журнал микробиологии. 1968; (8): 7–12. Сухорукова Н. Л. Эпидемиологическая оценка дифтерийной инфекции в условиях высокого уровня противодифтерийного иммунитета. Автореф. дисс. . .
- докт мед. наук. Москва. 1978. . Костюкова Н. Н., Фаворова Л. А.Динамика антитоксического иммунитета у носителей дифтерийных бактерий в коллективах. Журнал микробиологии. 1970; 48.
- (1): 117-121. . Ко́стюкова Н. Н., Блюменталь К. В., Леонова Н.А. Реакция агглютинации при различных формах дифтерий ной инфекции. Журнал микробиологии. 1969; 49.
- (12): 33-38. Бочкова В. А. Антибактериальный иммунитет при дифтерийной инфекции и его роль в патогенезе носительства коринебактерий дифтерии. Автореф, дисс.
- 51.
- ьочкова В. А. Антиоактериальный иммунитет при дифтерийной инфекции и его роль в патогенезе носительства коринеоактерии дифтерии. Автореф. дисс. .... докт. мед. наук. Москва. 1978: 33.

  Сависько А.А., Харсеева Г.Г., Лабушкина А.В. Состояние противодифтерийного местного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями. Казанский Журнал микробиологии. 2011; 92 (3): 384–387.

  Шмелева Е. А., Макарова С. И., Батурина И. Г., Корженкова М. П., Чистякова Г. Г., Ксенофонтова М. П. и др. Специфические антитела и их роль в формировании противодифтерийного иммунитета. Журнал микробиологии. 2005; (1): 38–43.

  Еремина О. Ф., Ющук Н. Д., Шмелева Е. А. Влияние противодифтерийной бактериальной вакцины Кодивак на результаты санации и иммунный статус бактерионосителей С. diphtherice. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007; 2 (23): 55–58.
- Mandlik A., Swerczinski F., Das A., Ton-That H. Pili in gram-positive bacteria assembly, involvement in colonization and biofilm development. Trends in Microbiol. 2007: 16 (1): 33-40.
- Багоссі М.А., Ries J., Zogar X. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. Proc. Natl, Acad. Sci. 2006; 19 (3): 2857–2862. Мазурова И. К., Комбарова С. Ю., Борисова О. Ю., Мельников В. Г., Максимова Н. М., Гадуа Н. Т. и др. Мониторинг возбудителя дифтерийной инфекции. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009; 3 (45): 17–22. Фаворова Л. А. О риске заражения при капельных инфекциях. Журн. гиг., эпид., микробиол., иммунол. 1968; 12: 391–399.

- ... , достокова Н. Н., Гукасян Л. А. Некоторые особенности течения дифтерийного носительства и биологические свойства Cor. diphtheriae. Журнал микробиологии. 1972; (8): 71–74. 59
- Максимова Н. М., Якимова Т. Н., Маркина С. С., Яцковский К. А., Адугюзелов С. Э. Дифтерия в России в XXI веке. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017: 5 (96): 4-15
- 2017; 5 (90); 4—15. Здродовский П. Ф. К проблеме ликвидации дифтерии. Журнал микробиологии. 1960; (1): 3—8. Санитарно-эпидемиологические правила. . СП 3.1.2.3109-13 «Профилактика дифтерии». 09.10.2013. Мельников В. Г., Мазурова И. К., Платонова Т. В., Комбарова С. Ю., Феоктистова Г. Н., Звонарева С. В. и др. Микрофлора ротоглотки у дифтер оносителей до и после антибиотикотерапии. В сборнике: «Вакцинопрофилактика». МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Москва. 1997: 32–35.

#### References

- Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya. Bacterial carriage (medico-ecologic aspects). Ekaterinburg. UrO RAN, 1966 (in Russian).
- Sokhin A.A. The paradox of infection process. Zh. Mikrobiol., Moscow , J. of Microbiology]. 1988; 1: 73 –80 (in Russian). Control of communicable diseases. Manual, 17-th edition. Ed.: J. Chiu, Washington E.C. Amer. Publ. Health Association. 2000.
- Pokrovsky V.I., Fokina G.G. Diphtheria:forgotten, but not gone. Epidemiologia I infectsionnye bolezni. Aktualnye voprosy. [Epidemiologia and infection diseases. The actual questions]. 2006; 4: 4–11 (in Russian).
  Belyaeva N.M., Turianov M., Tzaregorodtsev A.D. Diphtheria. Sankt-Peterburg, Nestor-Istoria; 2012 (in Russian).
  Both I., Collins S., de Zoysa A., White Y., Mandel W., Efstratiou A. Molecular and epidemiological review of toxigenic diphtheria infections in England between 2007 and 2013. J. Clin. Microbiol. 2015, 53 (2): 567–572.
  Oliveira A., Oliveira L.C., Aburjail F., Benefides L., Tiwari S., Jamel S.B., et al. Insight of genus *Corynebacterium*: ascertaining the role of pathogenic and nonpathogenic 4.
- 6.
- 7. species. Frontiers in Micribiology.2017; 8: 1–18.
- 10.
- species. Frontiers in Micribiology. 2017; 8: 1–18.

  Manual for medical microbiology. Book II. Medical microbiology and aetiologic diagnostic of infections. Ed. A.S.Labinskaya et al., Moscow, Binom; 2013 (in Russian).

  Holmes R.K. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. J.Infect. Dis. 2000; 181: 152–155.

  Favorova. L. A., Astafieva N. V., Krylova M. P. et al. Diphtheria. Medicina; Moscow; 1988 (in Russian).

  Kombarova S. Yu., Borisova O. Yu., Melnikov B.G., Naumov A.S., Narvskaya O.V., Volozhantsev N.V. et al. Circulation of different toxigenic and nontoxigenic diphtheria strains. Med. Almanah [Med. Almanac]. 2009; 2 (7): 108–111 (in Russian). 11.
- Kraeva L. A., Tseneva G.Ya. Features of biologic characteristics of *Corynebacterium diphtheriae*, circulating in the postepidemic period. Zh. Mikribiol., Moscow, [J. of Microbiol.]. 2009; 3: 2–6 (in Russian).

  Melnikov V. G., Kombarova S. Yu., Borisova O. Yu., Volozhantsev N. V., Verevkin V. V., Volkovoy K. I. et al. Characterization of *Corynebacterium diphtheriae* nontoxigenic strains carrying the gene of diphtheria toxin. Zh. Mikrobiol. Moscow. [J. of Microbiol.]. 2004; 1: 3–7 (in Russian).

  Kraeva L. A. Biological basis of new technology elaboration for diagnostic and monitoring of diphtheria. PhD (Doctorate) of med. sci. diss., Sankt-Peterburg. 2011 (in Russian). 12
- 13.
- 14.
- Salnikova G. P. Microbological diagnostic and epidemiological characteristics of diphtheria infection in Moscow: PhD (Doctorate) of med. sci. diss., Moscow, 1970 15
- 16.
- Salnikova G. P. Microbological diagnostic and epidemiological cnaracteristics of dipritheria infection in Moscow. Find (occorate, or mice. 3ct. a.s.), moscom, proceedings, proceedings, or mice. 3ct. a.s.), moscom, proceedings, proceedings, or mice. 3ct. a.s.), moscom, proceedings, proceedings, proceedings, proceedings, microbiol. J. 2016; 5: 50–60 (in Russian).

  Kostyukova N. N., Gukasian L. A. The pathogeniss of diphtheria carriage in immunological aspect. Zh. hyg., epidemiol., microbial., immunol, ( [J. of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology]. 1977; 21 (4): 394–398.

  Kostyukova N. N., Favorova L. A. Pathogenic properties of diphtheria bacilli, isolated from various sources of infection during the epidemic process. Zh.Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology]. 1968; (5): 69–75 (in Russian).

  Kvetnaya A. S., Ivanova V. V., Korzhenevskaya T. B., Rodionova O. V., Bytsenko D. S., Volkova M. O. Adaptation mechanisms of the formation of Corynebacterium diphtheriae carrier state. Zh.Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology]. 2000; 4: 31–38 (in Russian).

  Kharseeva G. G. Alieva A. A. Adhesia of Corynebacterium diphtheriae: the role of surface structures and formation mechanism. Zh. Mikrobiol. Moscow,
- 18.
- 19.
- Kharseeva G. G., Alieva A. A. Adhesia of *Corynebacterium diphtheriae*: the role of surface structures and formation mechanism. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology], 2014; 4: 109–117 (in Russian).

  Ton-That Y., Schneefeld O. Assembli on surface *Corynebacterium diphtheriae*. Mol. Microbiol. 2003; 50: 1429–1438. 20.

- Mandlik A., Swerczinsky A., Das A., Ton-That H. *Corynebacterium diphtheriae* employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelium cells. Mol. Microbiol. 2007; 64: 111–124.

  Ott L., Höller M., Gorbach R.D.G., Hensel M., Rheinlaender Ott L., Höller M., Gorbach R.D.G., Hensel M., Rheinlaender J., Schäfler A., Burkovsky A. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP 1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. BMC Microbiology, 2010,
- Subbadini P.S., Assis M.C., Frost E., Comes D.L.R., Moreira L.O., dos Santos C.S., et al. Corvnebacterium diphtheriae 67-72p hemagalutinin, characterized as the protein 24. DIPO733, contributes to invasion and induction of apoptosis in Hep-2 cells. Microbiol. Pathol. 2012; 52: 165–176.
  Tauch A., Burkovsky A. Molecular armory of niche factors: virulence determinants of Corynebacterium diphtheriae. FEMS Microbiol. letters. 2015; 362.
- 25

- Tauch A., Burkovsky A. Molecular armory of niche factors: virulence determinants of *Corynebacterium diphtheriae*. FEMS Microbiol. letters. 2015; 362. Antunes C.A., dos Santos L.C., Hacher E., Köler K., Ott I., de Lina M. et al. Characterization DIP 0733, a multi-functional virulence factor of *Corynebacterium diphtheriae*. Microbiology. 2015; 161: 639–647. Morreira L.O, Mattos-Guaraldi A.L., Andrede A.F.B. Novel lipoarabinomannan-like lipogliccan (CdiLAM) contributes to the adherence of *Corynebacterium diphtheriae* to epithelial cells. Arch. Microbiol. 2008; 190 (5): 521–530. Kostyukova N. N., Karas S. R. The adhesive activity of diphtheria strains and the peculiarities of causing infection process. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology], 1991 (11): 24–27 (in Russian). lwarki N., Komiya T., Yamamoto A., Ishiva A., Nagata N., Arakawa Y., Takahashi M. Genom organization and pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* C7(-) and PW-8 strains. Infect.Immun., 2010; 78 (9): 3791–3800. 29.
- Dudley S.F., May T.N., O'Flinn J. Active immuization against diphtheria. Med. Res. Counc. 1935; 195.
  Hirata R Jr., Napoleão T., Monteiro-Leal L.M., Andrade A.F.B., Nagao J.E., Formiga et al. Intracellular viability of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains in Hep-2 31.
- Alieva A.A., Kharseeva G.G., Labushkina A.V., Voronina N.A., Tukavkina S.Yu. Adhesive and invasive ability of the type biofilm cultures toxigenic *Corynebacterium diphtheria*. Problemy med. mikologii [The problems of medical mycology], 2017; 10 (2): 32 (in Russian).

  De Winter L.M., Bernard K.A., Romney M.D. Human clinical isdolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 32.
- 33. 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. J.Clin. Microbiol. 2005; 43 (7): 2447–3449.
  Reacher M., Ramsay M., White J., Zoiza De A., Efstratiou A., Mann . et al. Nontoxigenic Corynebacterium diphtheriae: an emerging pathogen in England and Wales?
- 35.
- Reacher M., Ramsay M., writte J., 2012a De A., Eistratiou A., Maint . et al. Nontoxigenic Corynebacterium application and provided and applications of the corynebacterium application a 36.
- isolated from a case of osteomyelitis. J. Clin. Microbiol. 2016; 65: 1311–1321.

  Dos Santos L.S., Antunes C.A., dos Santos C.S., Pereira Y.A.A., Sabbadini P.S., de Luna M.. et al. Corynebacterium diphtheriae putative tellurito-resistance protein (CDeE 37
- 8392 D813) contributes to the intracellular survival in human epithelial cells and lethality of Caenorhabditis elegans. Mem. Inst. Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2015; 110 (5): 662–668.
- Bertuccini L., Baldassaric L., von Hinolstein Ch. Internalization of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by cultured human respiratory epithelial cells. Microbiol. Path. 2004; 37 (3): 111–118.

  Dos Santos C.S., de Sousa M.C., dos Santos D.F., de Oliveira Dias de Zouza., Sabbadini A.A., Pereira G.A, et al. Non opsonic phagocytosis nontoxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strain by human V-37 macrophages. Microbiol. Immunol. 2010; 54: 1–10. 38.
- Kharseeva G. G., Alimova E. L., Vasilieva G. G., Apopthosis of macrophages as a mechanism of pathogenic activity of diphtheria causative agent. Zh, Mikrobiol. Moscow. [J. of microbiology]. 2012: (5): 63–66 (in Russian).

  Ilina T. S., Romanova Yu. M., Gintsburg A. L. Biofilm as a mode of bacterial existence at environment and host: phenomenon, genetic control and the system of regulation of their development. Genetika [Genetics]. 2004; 40 (11): 1445–1456 (in Russian).
- Melnikov V. G. Surface structures of grampositive bacteria in intercellular interactions and film formation. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbioloogy.], 2010; (2): 119–123 (in Russian). 42
- Narros (A. V., Frolova Ya. N., Labushkina A. V. The ability for biofilm formation of causative agent of diphtheria. Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika. [Clinical and laboratory diagnostics], 2013, (3): 36–38 (in Russian).

  Manual for surveillance of vaccine-preventable diseases.CDC. 2015

  Deviatova N. I. The carrier state at different diphtheria morbidity levels and the role of carriers in the epidemic process. PhD (Doctorate) of med. sci. diss. Moscow; 43.
- 1967 (in Russian) Kostyukova N. N., Blumental K. V. Antitoxic immunity at the different forms of diphtheria infection. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia]. 1968; (8): 7–12 (in
- 46. 47. Sukhorukova N. L. Epidemiological evaluation of diphtheria infection at high level of anti-diphtheria immunity. PhD. (Doctorate) of med. diss. sci. Moscow. 1978
- (in Russian).

  Kostyukova N. N., Favorova L. A. Dynamic of antitoxic immunity in diphtheria carriers at the communities. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia], 1970; (1): 48.
- 117–121 (in Russian).

  Kostyukova N. N., Blumental K. V., Leonova N. A, The agglutination reaction at the different forms of diphtheria infection. Zh.Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia]. 49.
- 1969; (12): 33–38 (in Russian).

  Bochkova V. A. Antibacterial immunity of diphtheria infection and the role of the carriage of the diphtheria bacteria. PhD. (Doctorate) of med. diss. sci. Moscow. 50. 1978 (in Russian).
  Savisko A. A., Kharseeva G. G., Labushkina A. V. The state of antidiphtheric local immunity in children with allergic diseases. Kaz. Med. Zh. [The Med. J. of Kazan].
- 2011; 92 (3): 384–387 (in Russian).

  Shmeleva E. A, Makarova S. I., Baturina I. G., Korzhenkova M. P., Chistyakova G. G., Xenofontova M. P., Filatov N. N. Specific antibodies and their role in antidiphtheria immunity formation. Zh.Mikrobiol. Moscow. [J. of Microbiologia]. 2005; (1): 38–43 (in Russian).

  Eremina O. F., Yustchuk N. D., Shmeleva E. A. The influence of diphtheria bacterial vaccine Codivac on the treatment results and immune state of carriers
- 53.
- of Corynebacterium diphtheriae tox+. Epidemiologia and Vaccinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2007; 2 (23): 55–59 (in Russian). Mandlik A., Swerczinski F., Das A., Ton-That H. Pili in gram-positive bacteria assembly, involvement in colonization and biofilm development. Trends in Microbiol. 2007: 16 (1): 33-40
- Barocci M.A., Ries J., Zogar X. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. Proc. Natl, Acad. Sci. 2006; 19 (3): 2857–2862.

- Mazurova I.K., Kombarova S.Yu., Borisova O.Yu., Melnikov V.G., Maximova N.M., Gadua N.T. et al. Monitoring of Corynebacterium diphtheriae strains. Epidemiologia
- and Vaccinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2009; 3 (45): 17–22 (in Russian).
  About the risk of contaminatuin at the droplet infections. Zh. hyg., epidemiol., microbial., immunol. [J. of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology]. 1968: 12: 391-399 (in Russian).
- Trifonov V. I. The quantitative characteristics of the some steps of the diphtheria causative agent transmission from the different sources of infection. PhD (Doctorate) of med. sci. diss. Moscow. 1968 (in Russian).
- Kostyukova N. N., Gukasyan L. A. Some peculiarities of the course of diphtheria carrier state and biological properties of *Corynebacterium diphtheriae*. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia]. 1972 (8): 71–74 (in Russian). Maximova N. M., Yakimova T. N., Markina C. C., Yatskovsky K. A., Aduguzelov S. E. Diphtheria in Russia in the 21th century. Epidemiologia and Vaccinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2017; 5 (96): 4–15 (in Russian).
- Sdrodovsky P.F. About the problem of diphtheria disappearance. Zh. Mikrobiol. Moscow. [J. of Microbiologia]. 1960; (1): 3–8 (in Russian). Sanitary-epidemiological rules «Prevention of Diphtheria» SR 3.1.2.3109-13. 2023 (in Russian).
- Melnikov V. G., Mazurova I. K., Platonova T. V., Kombarova S. Yu., Feoknistiva G. N., Svonareva S. V. et al. The oropharyngeal flora in diphtheria carriers before and after antibiotic treatment. In; «Vakcinoprofilaktika», Moscow. 1997: 32–35 (in Russian).

#### Об авторах

- Наталья Николаевна Костюкова д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. 8-499-193-61-51 (раб.), 8-499-249-69-24 (дом.). nathakos@mail.ru.
- Владимир Андреевич Бехало к. б. н., ведущий научный сотрудник НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи.+7-916-935-41-42. bekhalo@gamaleya.org.

#### **About the Authors**

- Natalia N. Kostyukova Dr. Sci. (Med), professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, leading researcher of the Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamaleya. 8-499-193-61-51 (office), 8-499-249-69-24 (home). nathakos@mail.ru.
- Vladimir A. Behalo Cand. Sci. (Med), leading researcher of the Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamaleya. + 7-916-935-41-42. bekhalo@gamaleya.org.

#### ИНФОРМАЦИЯ CDC

#### Охват прививками против гриппа, коклюша, дифтерии и столбняка беременных женщин

Вакцинация беременных женщин против гриппа и вакциной АКДС против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина) и столбняка может снизить риск возникновения этих заболеваний у матери и ребенка. Консультативный комитет по практике иммунизации (АСІР) рекомендует, чтобы все беременные и матери во время сезона гриппа прививались бы против гриппа вакциной. которую можно вводить в любое время во время беременности. АСІР также рекомендует женщинам прививаться АКДС во время беременности, предпочтительно на 27-36 неделе гестации.

Было проведено исследование с использоданных опроса через интернет-сайте для оценки охвата вакцинацией против гриппа в конце сезона и против коклюша, дифтерии и столбняка беременных женщин в сезон гриппа 2017-2018 гг. Опрос проводился с 28 марта по 10 апреля 2018 г. среди женщин в возрасте 18-49 лет, которые сообщили о том, что они беременны в период с 1 августа 2017 г. до даты обследования. Среди 14 858 женщин, которые обращались на сайт обследования, 2 342 сообщили, что они имеют право на участие в опросе, и из них 2 236 женщин завершили опрос (коэффициент сотрудничества = 95,5%). Данные были обработаны с учетом возраста, расы/этнической принадлежности и географического распределения. Анализ охвата вакцинацией от гриппа был ограничен 1 771 женщиной, которые сообщала о том, что беременны в период пика вакцинацией против гриппа (октябрь 2017 г. – январь 2018 г.). Предполагалось, что женщина была вакцинирована против гриппа, если сообщила об одной противогриппозной прививке (до или во время ее последней беременности) с 1 июля 2017 г. Анализ охвата АКДС беременных с 1 августа 2017 г., и чья беременность закончилась живорождением осуществляли на основании данных, представленных женщинами на сайте. Среди 815 женщин, у которых беременность закончилась живорождением, 115 (14,1%) не были уверены, что когдалибо прививались АКДС (11,4%) или во время беременности (2,7%). Таким образом, анализировались данные, представленные 700 женщинами.

Результаты исследования показали, что среди беременных женщин, чья беременность закончилась живорождением, 49,1% сообщили о прививке против гриппа с 1 июля 2017 г. Охват вакцинацией АКДС составил 54,4% среди родивших женщин. Привиты от гриппа и вакцинированы АКДС (полный курс) 32,8% женщин.

Охват вакцинацией против гриппа находился в зависимости от контактов с медицинскими работниками: чем чаще были контакты, тем выше охват. С 1 июля 2017 г. при отсутствии контакта охват составил 18,1%, при более 10 контактов -56,8%.

> Источник: https://www.cdc.gov/mmwr/ volumes/67/wr/mm6738a3.htm?s\_ cid=mm6738a3 w

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-71-77

#### Проблемы выявления и учета инфекций, специфичных для новорожденных детей в перинатальном периоде

М. Д. Злоказов<sup>1,3</sup>, А. В. Любимова<sup>1</sup>, И. Г. Техова<sup>1</sup>, Н. М. Хрусталева<sup>2</sup>, Л. А. Иванова<sup>3</sup>, А. А. Злоказова<sup>4</sup>, И. С. Базаева<sup>5</sup>, Т. В. Осьмирко<sup>1</sup>, А. Г. Комиссаров<sup>6</sup>, В. В. Нечаев<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова », Минздрава России, Санкт-Петербург
- <sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург
- <sup>3</sup>ГБУЗ «Родильный дом № 10», Санкт-Петербург
- <sup>4</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 27», Санкт-Петербург
- <sup>5</sup>ГБУЗ «Родильный дом № 16», Санкт-Петербург
- <sup>6</sup> ГБУЗ «Городская поликлиника № 75», Санкт-Петербург

#### Резюме

Частота выявления внутриамниотических инфекций (ВАИ) растет с каждым годом. **Цель исследования** — оценка частоты ВАИ плода с использованием стандартного определения случая ВАИ. **Материалы и методы**. В исследование, проведенное в одном из родильных домов Санкт-Петербурга, вошли 110 новорожденных детей с установленным диагнозом «внутриамниотическая инфекция». Для уточнения диагноза были применены вероятный и подтвержденный стандартные определения случая. **Результаты исследования** показали, что диагноз «внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках» соответствовал стандартному определению в 30,9% случаев. **Заключение**. Внедрение в практику стандартных определений случая ВАИ позволит обеспечить: унификацию учета и регистрации ВАИ различными специалистами во всех типах учреждений и единым подходом к выявлению ВАИ, как в родильных домах, так и в отделениях новорожденных детских стационаров. **Ключевые слова:** новорожденные, внутриамниотическая инфекция, стандартное определение случая.

**Для цитирования:** Злоказов М. Д., Любимова А. В., Техова И. Г. и др. Проблемы выявления и учета инфекций, специфичных для перинатального периода у новорожденных детей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 71–77 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-71-77

#### The Problems of Detection and Registration of Infections Specific to the Perinatal Period in Neonates

M. D. Zlokazov<sup>1,3</sup>, A. V. Liubimova<sup>1</sup>, I. G. Tekhova<sup>1</sup>, N. M. Khrustaleva<sup>2</sup>, L. A. Ivanova<sup>3</sup>, A. A. Zlokazova<sup>4</sup>, I. S. Bazaeva<sup>5</sup>,

T. V. Os`mirko¹, A. G. Komissarov6, V. V. Nechaev¹

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-71-77

- <sup>1</sup> North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg
- <sup>2</sup> Children's City Hospital No. 1, St. Petersburg
- <sup>3</sup> Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg
- <sup>4</sup> City Polyclinic No. 27, St. Petersburg
- <sup>5</sup> Maternity Hospital No. 16, St. Petersburg
- <sup>6</sup> City Polyclinic No. 75, St. PetersburgAbstract

**Objective.** The frequency of diagnosing intrauterine infections is increasing every year. assessment of the frequency of intra-amniotic infection of the fetus using the standard case definition. **Subject and methods:** a study, conducted in one of the maternity hospitals of St. Petersburg, included 110 newborn children with an established diagnosis of intra-amniotic infection. To clarify the diagnosis, we have applied the probable and confirmed standard definitions of the case. **Results:** a study showed that the diagnosis of intra-amniotic infection was consistent with the standard case definition in 30.9% of cases. **Conclusion:** the introduction of standard case definitions will make it possible to unify the registration and notification of the intrauterine infections by different specialists in all types of healthcare settings and will allow a unified approach to identification of the intrauterine infections, both in maternity hospitals and in the neonatal units of children's hospitals.

Key words: newborn, intra-amniotic infection, standard case definition.

**For citation:** Zlokazov M. D., Liubimova A. V., Tekhova I. G. et al. The Problems of Detection and Registration of Infections Specific to the Perinatal Period in Neonates Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 71–77 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-71-77

#### Введение

По данным Миндрава России, ведущими причинами, определяющими смертность детей первого года жизни, являются: отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде и врожденные аномалии [1].

Все заболевания, этиопатогенетически связанные с передачей инфекционных агентов от матери к плоду (анте- и интранатально), должны называться «врожденными инфекциями», независимо от наличия/отсутствия их клинических проявлений. Термин «внутриутробная инфекция» — более узкое понятие и может использоваться исключительно для указания на то, что плод на момент его инфицирования находился в полости матки [2].

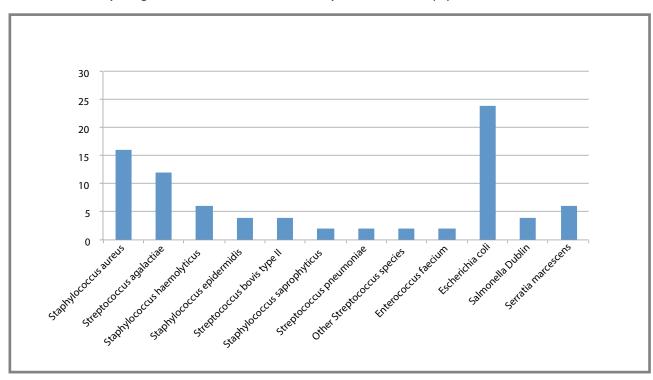
В МКБ-10 врожденные инфекции включены в класс XVI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» в блоках Р35-Р39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода»: Р36 – бактериальный сепсис новорожденного, РЗВ - омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него, РЗ9 другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода. Последние выявляются чаще всего с преобладанием диагноза «внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках» (Р 39.2 - далее ВАИ плода). По нашему мнению, данный диагноз может иметь место только при наличии подтвержденной внутриамниотической инфекции у матери. ВАИ у матери, так же известная как хориоамнионит, представляет собой инфекцию, вызванную воспалением или совокупностью воспалительных процессов в околоплодных водах, плаценте, плоде, околоплодных оболочках или децидуе [3].

Клинический хориоамнионит встречается у 1-2% родильниц при доношенной беременности и в 5-10% при преждевременных родах; гистологический хориоамнионит встречается почти в 20% при доношенной беременности и в 50% случаев преждевременных родов [4].

Длительность экспозиции плода под воздействием внутриамниотической инфекции матери определяет риск развития как инфекционных, так и неинфекционных осложнений у новорожденных, включая перинатальную гибель плода, асфиксию, ранний неонатальный сепсис, септический шок, внутрижелудочковые кровоизлияния [5, 6]. В свою очередь, меконий может усиливать рост бактерий в амниотической жидкости, ингибируя её бактериостатические свойства и выступая в роли фактора риска инфицирования плода [5]. С 16 по 22 неделю внутриутробного развития плод способен системным воспалением отвечать на хориоамниотическую инфекцию [6, 7]. По данным зарубежных авторов, грамположительная флора в структуре возбудителей раннего неонатального сепсиса встречается чаще и составляет примерно 60%. Среди грамположительной флоры превалируют стафилококки и стрептококки (рис. 1).

С одной стороны, гиподиагностика инфекции, специфичной для перинатального периода, может усугубить состояние новорожденного, отсрочить госпитализацию и назначение необходимой антибактериальной терапии, с другой стороны, гипердиагностика может привести к увеличению

Рисунок 1. Структура возбудителей раннего неонатального сепсиса [8] The distribution of pathogens in the newborns with bacterial positive blood test (%).



затрат на оказание медицинской помощи новорожденным детям, к чрезмерному назначению антибиотиков, к необоснованной госпитализации (появление рисков возникновения внутрибольничной инфекции).

В Санкт-Петербурге, как и в целом по стране, с каждым годом увеличивается частота регистрации ВАИ плода, однако до сих пор остается нерешенным вопрос о критериях диагностики данного состояния и об истинной частоте его возникновения.

**Цель исследования** – оценка частоты ВАИ плода с использованием стандартного определения случая ВАИ.

#### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости внутриутробными инфекциями (ВУИ), в том числе ВАИ в родильных домах и детских больницах Санкт-Петербурга в 2007 по 2016 гг. Были проанализированы частота регистрации ВУИ в Санкт-Петербурге, структура данной патологии, частота регистрации в различных медицинских организациях.

С 01.01.17 по 01.05.18 проанализировано 110 историй развития новорожденного с диагнозом внутриамниотическая инфекция плода и 110 историй родов. Из 110 новорожденных детей, у тридцати двух был диагностирован ВАИ плода в родильном доме, остальным семидесяти восьми новорожденным детям диагноз «ВАИ плода» был поставлен в детских стационарах города. Для уточнения диагноза нами были применены вероятный и подтвержденный стандартные определения случая ВАИ.

Вероятный случай ВАИ: наличие факторов риска инфицирования у матери и лабораторные признаки воспалительного ответа у новорожденного ребенка.

Факторы риска инфицирования матери (одно или сочетание):

- Роды при сроке гестации менее 37 недель
- Безводный период у матери более 12 часов
- Лихорадка в родах у роженицы > 37,5 °C

Два и более из следующих признаков: лейкоцитоз >15 000/мм $^3$ , болезненность матки, тахикардия матери > 100 уд/мин, тахикардия плода > 160 уд/мин, зловонные околоплодные воды [7].

Лабораторные признаки воспалительного ответа у новорожденного:

- лейкоцитоз более 30 х 10°/л в первые 2 суток (48 часов) и более 20 х 10°/л на 3-7-е сутки жизни или нарастание лейкоцитоза в динамике;
- лейкопения менее 5 x 10°/л;
- соотношение незрелых клеток миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов (миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы). Индекс Апгар новорожденного ребенка менее 0,2;

- индекс ядерного сдвига отношение миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов к сегментоядерным нейтрофилам. Индекс ядерного сдвига у новорожденных в первые 2 суток (48 часов) менее 0,4, а далее менее 0.3:
- уровень С-реактивного белка (СРБ) > 20 мг/л или нарастание уровня СРБ в динамике.

Вероятный случай ВАИ подтверждается после получения данных гистологического исследования плаценты.

Подтвержденный случай ВАИ: Наличие подтвержденной ВАИ у матери (клинически выраженный хориоамнионит или гистологически выявленные признаки ВАИ у матери) и лабораторные признаки воспалительного ответа у новорожденного ребенка.

#### Результаты и их обсуждение

Единые подходы к диагностике, учету и регистрации внутриутробных инфекций (ВУИ) в Российской Федерации отсутствуют, поэтому судить об истинной частоте распространения ВУИ не представляется возможным.

Анализ частоты регистрации внутриутробных инфекций в Санкт-Петербурге показал рост за последние 10 лет более чем в 4 раза в абсолютных цифрах и более чем в три раза на 100 детей, родившихся живыми (рис. 2).

При этом ВАИ плода (код МКБ 10 39.2) составляют более 60% от всех ВУИ, а инфекции, специфичные для перинатального периода (код МКБ 10 39.9) – около 30% (рис. 3).

Из-за отсутствия четких критериев диагностики, частота выявления ВАИ плода (МКБ 10 39.2) и инфекции, специфичных для перинатального периода (МКБ 39.9) в различных детских больницах Санкт-Петербурга чрезвычайно варьирует (рис. 4).

Поскольку диагноз ВАИ плода преобладает среди всех выявленных ВУИ на протяжении последних лет, нами были разработаны стандартные определения вероятного и подтвержденного случая данного диагноза и проведено сравнение соответствия клинических диагнозов стандартным.

С целью выявления истинной частоты ВАИ плода нами в исследование были включены 110 новорожденных детей, которым в родильном доме (32 ребенка) или в детской больнице (78 детей) был поставлен диагноз ВАИ.

Из 110 детей, к группе риска по инфицированию от матери были отнесены 95 новорожденных детей, что составляет 86,4%.

У 12 родильниц риск инфицирования плода был определён по наличию 2 и более признаков (лейкоцитоз, болезненность матки, тахикардия у матери, тахикардия плода, зловонные околоплодные воды), что составило 10,9%. Таким образом, наиболее частым фактором риска является

Рисунок 2. Многолетняя динамика внутриутробных инфекций, зарегистрированных в родильных домах и детских больницах Санкт-Петербурга

Curve of the dynamics of registered congenital infections in maternity hospitals and children's hospitals in St. Petersburg (Number of cases and per 100 newborns)

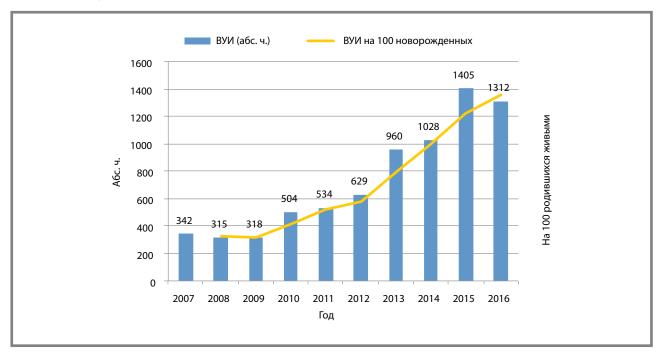
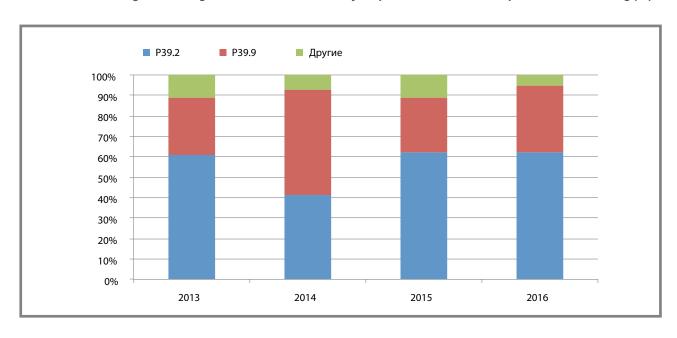


Рисунок 3. Структура внутриутробных инфекций, зарегистрированных в родильных домах и детских больницах Санкт-Петербурга

The distribution of registered congenital infections in maternity hospitals and children's hospitals in St. Petersburg (%)



рождение ребенка на сроке гестации меньше 37 недель.

Сочетание признаков инфицирования от матери с наличием лабораторных признаков воспалительного ответа отмечалось у 62 новорожденных детей, взятых в исследование (56,4%). Наличие факторов риска инфицирования от матери без лабораторных признаков воспалительного ответа

отмечалось у 33 новорожденных, что составило 30%. Отсутствие факторов риска инфицирования от матери с наличием лабораторных признаков воспалительного ответа отмечалось у 12 новорожденных, что составило 10,9%.

Таким образом, вероятному случаю соответствовали только 62 (56,4%) установленных диагноза.

Рисунок 4.
Частота выявления ВАИ плода (код МКБ 10 39.2) и инфекций, специфичных для перинатального периода (код МКБ 39.9) в различных детских больницах Санкт-Петербурга

Frequency of diagnostic of intra-ampiratic infections of the fetus (ICD 10 code – P.39.2) and infections specific for

Frequency of diagnostic of intra-amniotic infections of the fetus (ICD 10 code – P 39.2) and infections specific for the perinatal period (ICD 10 code - P39.9) in different children's hospitals in St. Petersburg (per 100 newborns)

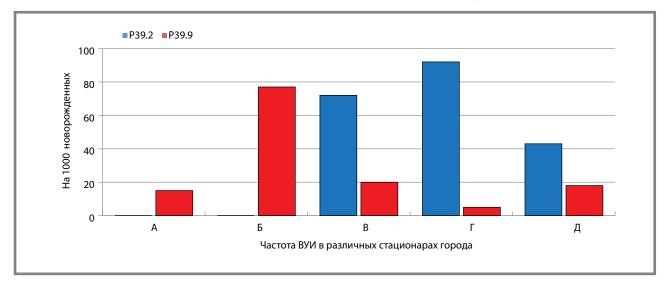


Таблица 1. Частота факторов риска у рожениц The frequency of risk factors in pregnant women

Фактор риска	Абс.ч.	%
Срок гестации меньше 37 недель Term of gestation is less than 37 weeks	79	71,8%
Воды с меконием Meconium-Stained Amniotic Fluid	29	26,4%
Лейкоцитоз более 15 000/мм³ Leukocytosis > 15,000/mm³	17	15,4%
Безводный период более 12 часов Prolonged membrane rupture >12 hours	10	9,1%
Тахикардия более 100 уд/мин Tachycardia > 100 beats/min	4	3,6%

Наличие гнойных процессов в плаценте гистологически было подтверждено в 47 случаях, что составило 42,7%. Среди 62 новорожденных детей с диагнозом, соответствующим вероятному определению случая, гистологически диагноз был подтверждён в 34 случаях, что составило 54,8%, и 30,9% от 110 новорожденных детей, взятых в исследование (табл. 2).

Каждому ребёнку проводилось бактериологическое исследование клинического материала. Из 110 обследуемых, только у 13 были положительные высевы: Staphylococcus epidermidis и Staphylococcus haemolyticus у одного ребёнка; Staphylococcus epidermidis — 4, Escherichia coli — 1, Staphylococcus hominis — 1, Candida albicans — 1, Staphylococcus warneri — 1, Enterobacter asburiae — 1, Enterococcus kobei — 2. Доля новорожденных с положительным высевом составила 11,8%. Преобладание грамположительной микрофлоры совпадает с данными других исследований [8]. Отсутствие стандартизованных подходов к диагностике не только в Российской Федерации, но и в пределах города, региона и даже одного ЛПУ, единых терминологических установок по таким неоднозначным понятиям, как «внутриутробная инфекция», «внутриутробное инфицирование», «внутриамниотическая инфекция» не позволяет иметь точные данные о частоте возникновения данных состояний, и, следовательно, выявлять факторы, влияющие на их возникновение.

Наше исследование показало, что критериям подтвержденного стандартного определения случая «внутриамниотическая инфекция плода, не классифицированная в других рубриках» соответствуют лишь треть диагнозов, поставленных клиницистами. Таким образом, наблюдается значительная гипердиагностика данных состояний, что приводит, в первую очередь к неоправданному назначению антибиотиков.

Таблица 2. Критерии внутриамниотической инфекции плода

Criteria of fetus intra-amniotic infection

Критерии ВАИ	Родильный дом Maternity hospitals		Детская больница Children's hospitals		Всего	
критерии ваи	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
BAИ установлен врачом Diagnosis of intra-amniotic infection by physician	32	100	78	100	110	100
Лабораторные признаки ВАИ плода Diagnosis of intra-amniotic infection by physician	24	75	50	64,1	74	67,3
Соотношение незрелых клеток > 0,2 Immature/total neutrophil ratio > 0.2	24	75	50	64,1	74	67,3
Ядерный сдвиг нейтрофилов вправо > 0,4 Nuclear shift of neutrophils > 0.4	16	50	24	30,8	40	36,4
Лейкоцитоз > 30 x 10°/л White blood cell count > 30/cubic mm	7	21,8	7	9	14	12,7
Факторы риска ВАИ матери Risk factors of intra-amniotic infections for the mother	30	93,7	65	83,3	95	86,4
Вероятный случай ВАИ плода Probable case of intra-amniotic infections for fetus	22	68,7	40	51,3	62	56,4
Гистологические признаки ВАИ у матери Histological signs of mother intraamniotic infections	13	40,6	34	43,6	47	42,7
Подтвержденный случай ВАИ плода Confirmed case of intra-amniotic infections in fetus	10	31,2	24	30,7	34	30,9

#### Заключение

Для совершенствования выявления и учета инфекций, специфичных для перинатального периода, необходимо внедрение в практику стандартных определений случая данных инфекций. Это позволит обеспечить унификацию учета и регистрации ВУИ различными специалистами во всех типах учреждений и единые подходы к выявлению ВУИ, как в родильных домах, так и в отделениях новорожденных детских стационаров.

#### Литература

- 1) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Уточненный отчет о ходе реализации и оценке эффективности государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» за 2015 год.
- Лобзин Ю. В., Васильев В. В. Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций. Журнал инфектологии. 2014; 6 (3): 5–14.
- Heine R. Ph., Puopolo., K.M., Beigi R., Silverman NS, El-Sayed YY. Intrapartum management of intraamniotic infection. ACOG committee opinion Number 712, August
- Chapman E., Reweiz L., Illanes E., at al. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection // an overview of Cochrane systematic reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews, 19 December 2014.
- Siriwashirashai T., Sanfkomkamhang U., Lumbiganon P., at al. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. An overview of Cochrane systematic reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews, 6 November 2014. 6) Александрович Ю. С., Пулин А. М., Любимова А. В., и др. Основные причины неблагоприятных исходов у недоношенных детей, рожденных с низкой
- и экстремально низкой массой тела и пути их предупреждения. Сибирский медицинский журнал. Иркутск. 2010; 97 (6): 12–16. Любимова А. В., Зуева Л. П., Кянксеп А. Н. и др. Критерии отнесения новорожденных в группу высокого риска по развитию инфекций и диагностики внутриамниотической инфекции плода и их оценка. Медицинский альманах. 2015; 5 (40): 83–85.
- Ting Xiao, Li-Ping Chen, Hui Liu, at al. The Analysis of Etiology and Risk Factors for 192 Cases of Neonatal Sepsis. BioMed Research International. 2017, Article ID 8617076: 6.

#### References

- Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Utochnennyj otchet o khode realizatsii i otsenke ehffektivnosti gosudarstvennoj programmy Rossijskoj Federatsii «Razvitie zdravookhraneniya» za 2015 god (In Russ)..
- Lobzin Yu.V., Vasil'yev V.V. Klyuchevyye aspekty problemy vrozhdennykh infektsiy. Zhurnal infektologii. 2014; 6 (3): 5–14..
- Heine R. Ph., Puopolo., K.M., Beigi R., at al. Intrapartum management of intraamniotic infection. ACOG committee opinion Number 712, August 2017. Chapman E., Reweiz L., Illanes E., at al. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. An overview of Cochrane systematic reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews, 19 December 2014. doi: 10.1002/14651858.CD010976.pub2.
- Siriwashirashai T., Sanfkomkamhang U., Lumbiganon P., at al. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. An overview of Cochrane systematic reviews, Cochrane Database of Systematic Reviews, 6 November 2014. doi: 10.1002/14651858.CD007772.pub3.

- 6) Aleksandrovich YU. S., Pulin A. M., Lyubimova A. V., at al. Osnovnye prichiny neblagopriyatnykh iskhodov u nedonoshennykh detej, rozhdennykh s nizkoj i ehkstremal'no nizkoj massoj tela i puti ikh preduprezhdeniya. Sibirskij meditsinskij zhurnal. Irkutsk. 2010; 97 (6): 12–16 (In Russ);
- 7) Lyubimova A.V., Zueva L.P., Kyanksep A.N., at al. Kriterii otneseniya novorozhdennykh v gruppu vysokogo riska po razvitiyu infektsij i diagnostiki vnutriamnioticheskoi infektsij ploda i ikh otsenka. Meditsinskij al'monakh 2015: 5 (40): 83–85 (In Russ).
- 8) Ting Xiao, Li-Ping Chen, Hui Liu, at al. The Analysis of Etiology and Risk Factors for 192 Cases of Neonatal Sepsis. BioMed Research International 2017, Article ID 8617076: 6.

#### Об авторах

- Злоказов Михаил Дмитриевич аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +7-911-011-77-73. 89811064889@mail.ru.
- Любимова Анна Викторовна д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. +7 89062448322. lubimova@gmail.com
- Ия Георгиевна Техова к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41.+7 89119195188. iya-tekhova@yandex.ru.

#### **About the Authors**

- Michail D. Zlokazov post-graduate student North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, Sankt-Peterburg, Kirochnaya street, 41.+7-911-011-77-73. 89811064889@mail.ru.
- Anna V. Liubimova Dr. Sci. (Med), professor of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, Sankt-Peterburg, Kirochnaya street, 41.+7 89062448322. lubimova@gmail.com
- Iya G. Tekhova Cand. Sci. (Med)., assistant professor, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, Sankt-Peterburg, Kirochnaya street, 41.+7 89119195188. iya-tekhova@yandex.ru.

#### ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

#### О Всемирном дне борьбы с бешенством (пресс-релиз от 28.09.2018 г.)

Всемирный день борьбы с бешенством проводится ежегодно 28 сентября по инициативе Глобального альянса по контролю бешенства при поддержке Всемирной организации здравоохранения.

Этот день призван привлечь внимание к проблеме распространения бешенства и его последствий. Дата выбрана не случайно – в этот день в 1895 г. скончался Луи Пастер – знаменитый микробиолог, один из создателей вакцины против бешенства.

Среди инфекционных болезней бешенство (гидрофобия) занимает особое место в силу абсолютной летальности при развитии клинической картины заболевания. Более чем в 150 странах мира ежегодно умирает от бешенства 55–60 тыс. человек ( из них около 34 тыс. человек в Азии).

В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО), Всемирная организация здравоохранения животных (МЭБ) и Глобальный альянс по борьбе против бешенства (ГАББ) приняли общую стратегию, направленную на сведение к нулю смертности людей от бешенства к 2030 г. и создали партнерство «Объединенные против бешенства».

ВОЗ относит Российскую Федерацию к группе стран со средним уровнем риска заражения человека бешенством

В последние годы в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной ситуация по бешенству среди животных, отмечается тенденция к росту числа регионов, неблагополучных по данному заболеванию.

Роспотребнадзором в нормативно-правовых документах рекомендовано принять меры, направленные на сдерживание распространения бешенства, а именно: обеспечить регулирование численности безнадзорных животных в городах и сельской местности, соблюдать

правила содержания домашних животных, проводить их учет, регистрацию и вакцинацию, обеспечить карантинирование подозрительных на бешенство животных, проводить мероприятия по отлову безнадзорных животных и организации мест их содержания.

Активизация природных очагов приводит к вовлечению в эпизоотический процесс домашних и сельскохозяйственных животных, что в свою очередь повышает риск инфицирования людей.

Ежегодно в Российской Федерации по поводу укусов животных обращается около 400 тыс. человек, из них 250–300 тыс. нуждаются в проведении специфического антирабического лечения.

В преддверии Всемирного дня борьбы с бешенством Роспотребнадзор призывает соблюдать следующие правила:

- приобретать животных только в специализированных организациях при наличии ветеринарного освидетельствования;
- обязательно проводить вакцинацию против бешенства домашних и сельскохозяйственных животных:
- избегать контактов с безнадзорными животными, не кормить их с рук, не гладить;
- не осуществлять самостоятельно забой и уничтожение павших сельскохозяйственных и домашних животных без ветеринарного освидетельствования;
- незамедлительно обращаться за оказанием антирабической помощи в случае укуса, ослюнений и при контакте с неизвестным животным;

Вопросы профилактики и предотвращения бешенства среди людей находятся на постоянном контроле Роспотребнадзора.

Источник: http://www.rospotrebnadzor.ru

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-78-88

## Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита

Н. А. Пеньевская<sup>1, 2</sup>, Н. В. Рудаков<sup>1, 2</sup>, С. А. Рудакова<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора
- <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

#### Резиме

В настоящем обзоре проанализированы методологические причины неоднородности результатов оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита (КЭ) с использованием таких показателей, как коэффициент эффективности (КОЭФ) и индекс эффективности (ИЭФ), и их расхождение с аналогичными показателями иммунологической эффективности вакцин. Показано, что расчет КОЭФ и ИЭФ, по данным официальной статистической отчетности, неправомерен в связи возникновением систематических ошибок отбора из-за невозможности ретроспективного формирования сравниваемых групп привитых и непривитых, сопоставимых по риску заражения и заболевания. Кроме того, КОЭФ и ИЭФ не позволяют сравнивать результативность вакцинации на разных территориях в натуральных и денежных единицах. На основании анализа данных литературы об иммуногенности современных вакцин против КЭ, защитном титре антител и результатах полевых испытаний действенности вакцин в условиях массового охвата населения прививками, авторы заключают, что вакцины III-го поколения против КЭ защищают от заболевания 95–98% лиц, подвергшихся нападению клещей. Для сравнительной оценки эффективности вакцинации как противоэпидемического мероприятия на различных территориях предложен алгоритм расчета количества предупрежденных случаев заболеваний КЭ.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, защитный титр антител против КЭ, протективная активность вакцин против КЭ, эпидемиологическая эффективность вакцинации, коэффициент эффективности, индекс эффективности

**Для цитирования:** Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В., Рудакова С. А. Проблемные аспекты оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 78–88 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-78-88

#### Problematic Aspects of the Evaluation of the Epidemiological Effectiveness of Vaccination against Tick-BORNE Encephalitis

N. A. Penyevskaya<sup>1,2</sup>, N. V. Rudakov<sup>1,2</sup>, S. A. Rudakova<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Omsk Research Institute of Natural Focal Infections
- <sup>2</sup> Omsk State Medical University

#### Summary

This review analyzes the methodological reasons for the heterogeneity of the results of the evaluation of the epidemiological effectiveness of vaccine prophylaxis of tick-borne encephalitis (TBE) using indicators such as the efficiency coefficient (COEF) and the efficiency index (IEF), and their discrepancy with similar indicators of the immunological effectiveness of vaccines. It is shown that the calculation of COEF and IEF according to official statistical reporting is illegal in connection with the emergence of systematic errors of selection due to the impossibility of retrospective formation of compared groups of vaccinated and unvaccinated, comparable in risk of infection and disease. In addition, COEF and IEF do not allow to compare the efficiency of vaccination in different areas in physical and monetary units.

Based on the analysis of the literature data on immunogenicity of modern vaccines against TBE, protective titer of antibodies and results of field tests of vaccine efficacy in the conditions of total coverage of the population with vaccinations, the authors conclude that the third generation vaccines against TBE protect against disease 95–98% of persons attacked by ticks. Algorithm for calculating the number of preventable cases of TBE diseases is proposed for a comparative evaluation of the effectiveness of vaccination as an anti-epidemic measure in different areas.

**Key words:** tick-borne encephalitis, a protective titer of antibodies against TBE, protective activity of vaccines against TBE, epidemiological effectiveness of vaccination, the coefficient of efficiency, index of efficiency

**For citation:** Penyevskaya N. A., Rudakov N. V., Rudakova S. A. Problematic aspects of the evaluation of the epidemiological effectiveness of vaccination against Tick-borne encephalitis. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 78-88 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-78-88

Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита (КЭ) составляет один из наиболее трудоемких и ответственных разделов работы противоэпидемической службы в регионах, на территории которых существуют природные очаги КЭ. Совершенно естественно, что перед организаторами здравоохранения постоянно возникает вопрос об объективной оценке эффективности вакцинопрофилактики, требующей значительные материальные средства, время, квалифицированные кадры. Вместе с тем, в методологии оценки эффективности этого массового противоэпидемического мероприятия существуют не решенные и дискуссионные вопросы [1].

Согласно современным представлениям, «под эпидемиологической эффективностью противоэпидемических мероприятий понимают количественную характеристику предотвращенных инфекционных заболеваний населения и связанных с заболеваемостью явлений» [2]. В качестве количественной характеристики применяют те же показатели, что и для оценки защитной способности препаратов: коэффициент эффективности (КОЭФ)<sup>1</sup> и индекс эффективности (ИЭФ)<sup>2</sup>, рассчитываемые на основании данных о различии заболеваемости в группах лиц, получивших и не получивших введение препарата (например, вакцины или иммуноглобулина). Данные методологический подход сегодня является общепринятым. Вместе с тем, при анализе публикаций, посвященных вопросам профилактики трансмиссивных природно-очаговых инфекций [3-6], обращает на себя внимание тот факт, что указанные показатели эпидемиологической эффективности вакцинации против КЭ в разных регионах или в одном регионе. но в разное время, не только заметно различаются между собой, но порой значительно ниже аналогичных показателей иммунологической эффективности применяемых вакцин. Это обстоятельство может приводить к ошибочным представлениям о возможностях препаратов и о целесообразности их массового использования, иными словами, может стать причиной сомнений в качестве вакцин и эффективности вакцинации против КЭ как противоэпидемического мероприятия.

Базовые положения доказательной медицины позволяют предположить, что значительная вариабельность оценочного показателя, рассчитываемого по одним и тем же формулам, но на основании данных, полученных в разных регионах или в разное время, обусловлена влиянием неких факторов, не учитываемых при организации эпидемиологических наблюдений.

**Цель настоящего обзора** – выявление методологических причин неоднородности результатов оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики КЭ с использованием относительных показателей КОЭФ и ИЭФ. Кроме того, представляется важным предложить альтернативный способ количественной характеристики эффективности вакцинации, который позволит проводить сравнительную оценку этого противоэпидемического мероприятия в натуральных и денежных единицах на разных территориях, отличающихся по степени эпидемической опасности.

Известно, что при изучении эффективности лечебных или профилактических вмешательств наиболее доказательными являются результаты, полученные в ходе заранее спланированных (проспективных) наблюдений, в которых обеспечена максимальная сопоставимость опытной (с вмешательством) и контрольной (без вмешательства) групп по всем параметрам (физиологическим, социально-экономическим, наличию сопутствующей патологии и т. д.) с единственным отличием в воздействии изучаемого фактора [7]. Эти требования справедливы и в отношении организации полевых испытаний эпидемиологической эффективности вакцин [8]. Очевидно, что применительно к оценке противоинфекционных средств, особое значение следует уделять равнозначности сравниваемых групп по степени риска заражения и риска заболевания. Последний зависит от инфицирующей дозы, степени вирулентности возбудителя, наличия грундиммунитета и преморбидного состояния организма инфицированных. Вместе с тем, эффективность вакцинопрофилактики КЭ как противоэпидемического мероприятия оценивают ретроспективно, используя данные официальной отчетности о заболеваемости, количестве привитых и непривитых против КЭ среди населения и в общей структуре заболевших КЭ на изучаемой территории за определенный период времени. К сожалению, существующие формы статистической отчетности не содержат информации, позволяющей выделить необходимую для расчета КОЭФ или ИЭФ «контрольную» группу не привитых против КЭ лиц, которые при этом не обладали бы иммунитетом к данной инфекции, полученным в результате латентной иммунизации, и подвергались бы риску заражения в той же степени, что и группа лиц, привитых против КЭ. Иными словами, при ретроспективных расчетах КОЭФ или ИЭФ, по данным официальной статистической отчетности, весьма вероятно возникновение систематической ошибки отбора, а, следовательно, ошибочных выводов в результате невозможности сформировать «опытную» и «контрольную» группы, сопоставимые между собой не только по полу и возрасту, но и по уровню иммунной прослойки и риску заражения.

В качестве примера влияния систематической ошибки отбора на величину КОЭФ приведем результаты оценки эпидемиологической эффективности вакцинации против КЭ в Свердловской области, в сопоставлении с объемами вакцинации

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> КОЭФ обозначает на сколько процентов заболеваемость среди привитых ниже заболеваемости непривитых.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ИЭФ обозначает во сколько раз заболеваемость привитых ниже заболеваемости непривитых. Значения ИЭФ могут быть переведены в КОЭФ и обратно: КОЭФ = 100% (ИЭФ-1) / ИЭФ; ИЭФ = 100 / (100-КОЭФ).

на этой территории в тот же период времени [3, 4, 9] (табл. 1).

Согласно данным, приведенным в таблице 1, показатель эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики на протяжении двенадцати лет неуклонно растет от 48,7-55,2% (2000-2001 гг.) до 98,0% (2011 г.) параллельно с увеличением охвата населения вакцинацией, ростом показателя привитости (с 46 до 80%) и снижением заболеваемости в группе привитых (с  $5.9 \pm 1.1$  до  $0.4 \pm 0.2$ на 100 тыс. привитых). В публикации 2005 г. авторы объясняли последний факт изменением увеличением доли более качественных препаратов [10]. Вместе с тем аналогичная закономерность сохранилась и в последующие годы на фоне применения сопоставимых и взаимозаменяемых по иммуногенности и безопасности вакцин III-го поколения. По нашему мнению, причиной различий в показателях КОЭФ может быть систематическая ошибка отбора, возникшая в связи с тем, что доля лиц, подверженных высокому риску заражения, в группе привитых тем больше, чем ниже показатель охвата вакцинацией всего населения. По мере увеличения массовости иммунизации группа привитых увеличивается за счет людей с низким риском заражения, поэтому заболеваемость привитых снижается. Поскольку заболеваемость среди непривитых при этом из года в год остается относительно постоянной (варьирует в пределах ошибки доли), показатель КОЭФ увеличивается.

Еще один пример ошибочной методологии использования показателя КОЭФ для ретроспективной оценки эффективности вакцинации населения против КЭ, по данным официальной статистической отчетности, приведен в таблице 2.

В данном примере систематическая ошибка отбора приводит к тому, что показатели КОЭФ в разных ландшафтно-географических зонах имеют разные значения. При этом в зоне ЮЛС (наименьший риска заражения) заболеваемость среди вакцинированных оказалась выше, чем среди не вакцинированных, и поэтому показатель имеет знак «минус». Если придерживаться мнения, что КОЭФ характеризует эффективность вакцинации как противоэпидемического мероприятия, то можно прийти к выводу, что это мероприятие в зоне ЮТ (зона наивысшей эпидемической опасности, что видно по заболеваемости среди непривитых) менее целесообразно, чем на территории меньшей эпидемической опасности, например, в зоне северной лесостепи (СЛС). Подобный вывод противоречит логике. Источников систематических ошибок несколько и, прежде всего, несопоставимость сравниваемых

Таблица 1. Заболеваемость КЭ среди привитых и непривитых контингентов населения Свердловской области в 2000–2012 гг. в сравнении с объемами вакцинации [3, 4, 9]

TB morbidity among vaccinated and unvaccinated contingents of the population of Sverdlovsk region in 2000 – 2012 in comparison with the volumes of vaccination [3, 4, 9]

Годы	Охват* населения вакцинацией Vaccination coverage* %	Привитость** Vaccination** %	Заболеваемость КЭ на 100 тыс. привитых** Morbidity TBE in 100 thousand vaccined	Заболеваемость КЭ на 100 тыс. непривитых Morbidity TBE in 100 thousand nonvaccined	Коэффициент эпи- демиологической эффективности, % Epidemiological efficiency coefficient
2000	55	46	5,9 ± 1,1	13,2±1,5	55,2
2001	56	48	6,2±1,1	12,1±1,4	48,7
2002	58	50	4,2 ± 0,9	14,3 ± 1,6	70,7
2003	63	56	2,5 ± 0,6	14,0 ± 1,6	82,0
2004	66	58	2,2 ± 0,6	12,6 ± 1,6	82,6
2005	68	68	3,1 ± 0,6	25,2 ± 2,7	87,6
2006	72	69	1,6 ± 0,5	13,8 ± 2,0	88,7
2007	Н.д.***	70	$0.9 \pm 0.4$	15,6 ± 2,2	94,2
2008	Н.д.	71	$0.3 \pm 0.2$	12,4 ± 2,0	97,3
2009	78	74	0,5 ± 0,3	18,6 ± 2,6	97,2
2010	Н.д.	76	$0.5 \pm 0.3$	13,1 ± 2,3	96,2
2011	Н.д.	78	$0,5 \pm 0,3$	26,0 ± 3,4	98,0
2012	Н.д.	80	$0.4 \pm 0.2$	16,3 ± 2,8	97,6

Примечание: \* Включены лица, привитые по полной схеме и ревакцинированные, и лица, имеющие только 2 прививки. Was included persons fully vaccinated and revaccinated are included, and those who have only 2 doses of vaccine.

<sup>\*\*</sup> Включены вакцинированные лица, имеющие 1 и более ревакцинации. Included are vaccinated individuals who have 1 or more revaccinations.

<sup>\*\*\*</sup> Нет данных. No information

Таблица 2.
Пример ошибочной методологии использования показателя «коэффициент эпидемиологической эффективности» для ретроспективной оценки эффективности вакцинации населения против КЭ

An example of an erroneous methodology for using the «epidemiological efficiency coefficient» indicator for a retrospective assessment of the effectiveness of vaccination against TBE

Ландшафтно- географиче- ская зона Landscaping and geographical zone		KOЭФ how many				
	численность населения population	привитость vaccination%	Заболеваемо Morbidity TE	percent of incidence among the		
			привитые vaccined	непривитые nonvaccined	всего total	vaccinated lower incidence of unvaccinated %
ЮТ*	111920	41,4	6,9	24,8	17,5	72,2
ОБЛ**	87576	33,4	5,3	15,0	11,7	64,7
СЛС***	121192	25,3	1,5	9,3	7,3	83,9
ЮЛС****	94274	7,4	2,6	1,7	1,7	-52,3
г. Омск	1144187	3,2	0,5	0,7	0,7	29,0

Примечание: \* ЮТ – зона южной тайги (southern taiga zone),

- \*\* ОБЛ зона осиново-березовых лесов (aspen-birch forests zone),
- \*\*\* СЛС зона северной лесостепи (northern forest-steppe zone),
- \*\*\*\* ЮЛС зона южной лесостепи (southern forest-steppe zone).

групп по риску заражения и наличию иммунной прослойки.

В связи с невозможностью вакцинировать 95% населения, в первую очередь, прививают лиц с высоким риском заражения и, соответственно, заболевания КЭ. Поэтому в «опытной» группе (привитые) оказываются люди, многократно подвергающиеся нападению переносчиков в природном очаге, а в «контрольной» (непривитые) - люди, которые контактируют с природным очагом лишь изредка (за весь эпидемический сезон может быть ни разу не снимали с себя клещей). В этом случае, даже при высокой иммуногенности вакцины, заболеваемость среди вакцинированных может оказаться не только не ниже, но даже выше, чем среди не привитых, как в нашем примере для зоны ЮЛС: 2,6 и 1,7 на 100 тыс. населения среди вакцинированных и не вакцинированных соответственно. Кроме того, прежде чем считать КОЭФ по ретроспективным данным, следует обратить внимание на долю вакцинированных среди всего населения. При вакцинации только угрожаемых контингентов, этот показатель, как правило, низок (в нашем примере - около 7% в зоне ЮЛС). Таким образом, вместе с тем, что не учитывается различие в риске заражения, нарушается еще одно правило доказательности – численность сравниваемых групп абсолютно не сопоставима: лиц в «опытной» группе во много раз меньше, чем в «контрольной».

Отсутствие учета различий в риске заражения привитых и непривитых является причиной низкого КОЭФ вакцинации (29%) против КЭ жителей г. Омска (см. табл. 2). Причина в том, что заражение вирусом КЭ жителей г. Омска происходит за пределами города, а сравниваемые группы

сформированы из всего населения, большая часть которого не посещает эндемичные районы области.

Из чего можно заключить, что при проведении ретроспективных исследований (как и проспективных) отсутствие учета различий риска заражения в группах привитых и непривитых, а также их несопоставимость по численности, может приводить либо к заниженной оценке эффективности препарата, либо к абсурдному выводу о том, что данный вид профилактики бесполезен и даже вреден. К ошибочному выводу можно прийти, если попытаться установить связь между показателями привитости и заболеваемости на разных территориях без учета различий в степени их эпидемической опасности (популяционном риске заражения). В нашем примере (см. табл. 2) в зоне ЮТ привитость населения в 5,6 раза выше, чем в зоне ЮЛС (41,4 и 7,4% соответственно), но, несмотря на это, заболеваемость КЭ выше в 10 раз (17,5 и 1,7 на 100 тыс. населения соответственно). Однако это не означает, что вакцинация не противодействует заболеванию КЭ, поскольку риск заражения вирусом КЭ жителей ЮТ значительно выше, чем жителей южной лесостепи в связи с более частым контактом с клещами и более высокими показателями вирусофорности переносчиков [11]. Чтобы судить о влиянии объемов профилактических мероприятий на заболеваемость, необходимо, чтобы сравниваемые территории, как и группы испытуемых при определении эффективности препаратов, были максимально сопоставимы по риску заражения людей. При оценке эффективности мероприятий речь идет о популяционном риске, а при оценке препаратов – об индивидуальном риске заболевания, но принципы доказательности должны быть одни и те же.

Систематическая ошибка отбора может возникать не только в связи с отсутствием учета различий в риске заражения между сравниваемыми группами, но и в результате отсутствия учета уровня иммунной прослойки в сравниваемых группах привитых и непривитых.

При ретроспективном формировании «опытной» группы привитых, по данным официальной отчетности, в неё не попадают вакцинированные, но не прошедшие ревакцинацию в положенные сроки, поскольку согласно пункту 6.3.4. Санитарных Правил 3.1.3.2352-08 «Привитым против КЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и одну (или более) ревакцинацию». Согласно пункту 6.13 «При нарушении курса вакцинации (отсутствии документально подтвержденного полноценного курса) необходимо проводить серологическое исследование крови на напряженность постпрививочного иммунитета; при обнаружении в сыворотке крови обследуемого антител (АТ) к вирусу КЭ (IgG) в защитном титре (1:100 и более)<sup>3</sup> следует продолжить курс вакцинации; при отсутствии защитного титра антител у ранее привитого или отсутствии возможности проведения данных исследований - проводится вакцинация по первичному курсу» [12]. К сожалению, в рутинной практике чаще всего нет возможности исследовать постпрививочный иммунитет при нарушениях схем вакцинации.

Показатель привитости против КЭ всегда меньше показателя охвата населения вакцинацией, например, в Свердловской области (см. табл. 1) на 4-12% (в среднем на 7% в год) [3], в Приморском крае - на 7-10% [15], в Челябинской области на 10-20% [16]. Это означает, что численность группы непривитого населения может быть завышена на четыре, десять и более процентов, а заболеваемость в этой группе окажется заниженной, поскольку у определенной части лиц, получивших только первичный курс прививок без ревакцинации и даже только одну прививку современными вакцинами, отмечают наличие защитного уровня антител. Через 14 дней после первого введения вакцин III-го поколения у 50-56% привитых, а через 14 дней после второго введения - у 94-100% привитых формируются специфические IgG. При этом развитие защитных ранних антител класса IgM отмечают еще чаще и с достаточно высокими титрами в ИФА (1:1200 - 1:1500) - у 60-81% однократно привитых. Через две недели после второй прививки специфические IgM выявляли в титре 1:3500 у 86-97% обследованных. Таким образом, уже после первичной вакцинации у большинства привитых активно формируется иммунный ответ за счет выработки параллельно и в одни сроки

специфических IgG и IgM, обеспечивая раннюю защиту от вируса КЭ [17]. Титр специфических антител класса G уже после первой прививки в ряде случаев может достигать 1:400 и выше [3, 18, 19]. После второго введения вакцин III-го поколения у 20-25% лиц с сероконверсией титры IgG равны или превышают 1:400 [3, 18, 20, 21]. Согласно наблюдениям М. Ф. Ворович с соавт. (2017), после второй инъекции вакцин «Клещ-Э-вак» и «Энцевир» уровень серопротекции, по данным ИФА, достигал 90-100%, средняя геометрическая величина титра - не менее 1:500 [19]. Интересен факт обнаружения вируснейтрализующих антител у 90% исходно серонегативных обследуемых на 14-й день после первого введения вакцины. При этом только в половине случаев удавалось обнаружить АТ к вирусу КЭ не только в реакции нейтрализации (РН), но и методом ИФА [22].

Длительность поствакцинального иммунитета может значительно превышать временной интервал, рекомендуемый для ревакцинации (3 года или 5 лет в зависимости от производителя вакцины). Неоднократно продемонстрировано длительное сохранение специфических антител к вирусу КЭ в течение 5-10, 15, 19 и 36 лет при отсутствии ревакцинаций [4, 13, 14, 23-28]. Причем IgG в защитном титре от 1:400 и выше обнаруживаются на протяжении 6-9 лет почти у трети лиц, привитых по полной схеме и ревакцинированных 1-2 раза, и у 65,7% лиц, получивших 3-7 ревакцинаций [26]. Показатель серопротекции (в РН) через 8 лет (n = 178) и 10 лет (n = 183) после введения последней бустерной дозы у лиц, получивших основную вакцинацию и ревакцинацию, составил соответственно 86,8 и 77,3% [24]. По данным М. С. Щербининой с соавт. (2018), специфические IgG к вирусу КЭ в титре 1:400 и выше обнаруживаются у 34% лиц, получивших 3 прививки и пропустивших одну ревакцинацию, и у 28% лиц, пропустивших 2-3 ревакцинации. Только у 17-18% пропустивших 1-3 ревакцинации не обнаруживали IgG к вирусу КЭ [14]. С другой стороны, даже не обнаружение циркулирующих антител в поздние сроки после вакцинации не всегда означает отсутствие защиты, которая может реализоваться за счет клеток иммунной памяти [1]. В отношении вакцинированных против КЭ показано, что при нулевом титре антител через 5 лет после полного курса вакцинации, однократная ревакцинация дает сероконверсию до 1:800 в ИФА [27]. Кроме того, следует иметь в виду, что метод ИФА, обычно применяемый для определения антител к вирусу КЭ, не всегда точно характеризует уровень гуморальной противовирусной защиты. Например, среди вакцинированного населения Приморского края в 2005 г. доля иммунных к вирусу КЭ, по данным ИФА, составляла 84%, а в РН – 93,5% [29]. Среди невакцинированных взрослых жителей Свердловской области (n = 127) у 56,7% обнаруживали в РН АТ к вирусу КЭ, и только

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> По мнению Леоновой Г.Н. (2011), результаты экспериментального изучения протективных свойств сывороток привитых против КЭ людей в РН іп vitro и іп vivo позволяют считать нижним порогом защитного уровня титр специфических IgG в ИФА 1:400, а титр 1:100 – нижним порогом иммунологической памяти [13], что подтверждают более поздние исследования [14].

у 30,6% – в ИФА [22]. В РН, после первой и второй прививок всегда обнаруживается больше защищенных, чем в ИФА [22, 30].

Таким образом, при ретроспективном разделении населения на две сравниваемые группы по принципу «привитости», показатель защищенности (КОЭФ) будет всегда ниже показателя иммунологической эффективности вакцины, поскольку численность «опытной» (иммунизированной) группы оказывается заниженной, а, следовательно, заболеваемость в ней - завышенной. При этом заболеваемость в «контрольной» группе непривитых (якобы не иммунных) будет меньше за счет лиц, имеющих иммунитет к вирусу КЭ в результате отдаленных вакцинаций и (или) латентной иммунизации. Уровень последней в ходе ретроспективного анализа учесть невозможно, так как изучение иммунной прослойки не является обязательным в системе эпидемиологического надзора за КЭ. Вместе с тем, чем больше ежегодный охват вакцинацией, тем большее число людей в связи с неизбежными нарушениями в схемах ревакцинации в последующие годы необоснованно попадает в число «неиммунных» (непривитых). Кроме того, чем выше эпидемическая опасность территории, тем чаще население контактирует с клещами и, соответственно, тем выше уровень проэпидемичивания (латентной иммунизации). Иными словами, иммунная прослойка среди населения высокоэндемичных по КЭ территорий, как правило, выше, чем показатель привитости. Например, в Омской области в 1999-2009 гг. среднемноголетний показатель привитости среди взрослых составлял: в зоне ЮТ - 37.7%, в зоне ОБЛ - 29,9%, в зоне СЛС – 22%, а уровень иммунной прослойки: 50,0%, 48,1% и 27,9% соответственно. Среди детей доля иммунных к вирусу КЭ лиц во всех зонах была меньше, чем показатель привитости [11].

В Челябинской области к 2013 г. привитость составила 11,7%, а уровень иммунной прослойки – 23,9%. При этом в структуре популяционного иммунитета к вирусу КЭ только 35,9% приходилось на долю привитых, что, по мнению авторов, свидетельствует о превалировании естественной активной иммунизации [16].

В Костромской области уровень иммунной прослойки среди непривитых и неболевших лиц в 2011–2014 гг. составлял 11,8–14,7%, доля вакцинированных в популяции иммунных – 3,3% [31].

В Республике Алтай в 2012 г. было вакцинировано 15,7% населения, в 2013 г. – 11,8%, 2014 г. – 11,7%, а иммунная прослойка среди доноров, которых дополнительно против КЭ не вакцинируют, составила 61,4 (2012 г.) и 63,2% (2013–2014 гг.) [28].

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что в природных очагах КЭ при условии частичного охвата населения вакцинацией, иммунная прослойка формируется не только и не столько за счет вакцинации, сколько

благодаря латентной иммунизации в результате контактов с переносчиками. Число таких контактов прямо пропорционально степени эпидемической опасности территории, возрасту жителей и длительности их проживания в природном очаге. Это означает, что без учета факта проэпидемичивания при ретроспективном формировании «контрольной» группы непривитых в неё попадут люди, иммунные к вирусу КЭ, тем самым рассчитываемый показатель КОЭФ окажется заниженным. Причем тем ниже, чем выше уровень латентной иммунизации на данной территории.

Таким образом, при ретроспективном формировании групп привитых и непривитых, по данным официальной статистической отчетности, весьма высока вероятность возникновения систематической ошибки отбора из-за невозможности учесть степень риска заражения, наличие грундиммунитета, преморбидное состояние заболевших и не заболевших, а также другие факторы, которые могли повлиять на вероятность заболевания в сравниваемых контингентах. Это ставит под сомнение не только ретроспективно рассчитываемые величины показателя «коэффициент эффективности», но и саму правомерность его использования для характеристики эпидемиологической эффективности вакцинации как противоэпидемического мероприятия.

Различие в заболеваемости вакцинированных и невакцинированных является критерием эффективности вакцины и основой для определения ее защитного эффекта, который принято выражать в процентах. КОЭФ - это снижение относительного риска заболевания конкретного человека, благодаря защитному действию препарата. Иными словами, КОЭФ характеризует снижение индивидуального риска заболевания. Это относительный показатель, который при условии стандартности всех серий препарата, соблюдении правил его применения и равноценности сравниваемых групп по всем признакам кроме факта вакцинации должен быть примерно одинаковым и при этом не зависеть от степени эпидопасности территорий, так как заболеваемость и привитых и непривитых будет выше в зонах высокой эпидемической опасности и ниже в зонах меньшей эпидемической опасности, а КОЭФ – такой же, как на других территориях. Поэтому КОЭФ не может характеризовать сравнительную результативность (в натуральных и денежных единицах) вакцинации на разных территориях.

В том случае, когда целью исследования является изучение (оценка) снижения популяционного риска заболевания, то есть оценка эффективности противоэпидемического мероприятия, критерием эффективности должно быть положительное влияние на уровень заболеваемости КЭ на конкретной территории (например, усиление циклического спада заболеваемости, предотвращение её подъема и пр.). При этом требуется доказать, что именно этот вид профилактики, а не другие

факторы (другие виды профилактики, природные или социальные факторы) обеспечил снижение заболеваемости. В этой связи доказательство противоэпидемической эффективности нации против КЭ на основе сопоставления заболеваемости до и после введения иммунизации представляет значительные трудности, так как заболеваемость этой тяжелой нейроинфекцией подвержена цикличности и зависит от многих биотических и не биотических факторов. Различные авторы отмечают, что периоды таких колебаний заболеваемости КЭ могут составлять 3-5, 8-10, 14-17, 20-25, 30 лет [32-36]. Поэтому при проведении профилактических мероприятий на волне циклического спада или подъема заболеваемости существует опасность как недооценки, так и переоценки значимости вакцинации.

По нашему мнению, количественные показатели и единицы измерения эффективности (защитной способности) вакцины и эффективности вакцинации как мероприятия должны быть разными. Защитная способность вакцины должна быть выражена коэффициентом, показывающим какая часть (доля) инфицированных людей, подверженных риску заболевания, осталась здоровой, благодаря ее применению (КОЭФ). Эффективность вакцинации или экстренной профилактики как мероприятия, в конечном итоге, может быть охарактеризована абсолютными показателями, то есть количеством людей, защищенных от КЭ. Количество предупрежденных случаев заболеваний можно рассчитать, зная КОЭФ препарата, который должен быть определен ранее в специально организованных проспективных исследованиях с соблюдением всех принципов доказательной медицины. Зная затраты на лечение одного больного КЭ, затраты на проведение профилактики, экономический ущерб от каждого случая и количество предупрежденных случаев заболеваний, можно оценить экономическую результативность проведенного мероприятия.

Чтобы определить количество предупрежденных случаев КЭ, нужно знать число заболевших среди вакцинированных и КОЭФ применяемой вакцины. Определение коэффициента защищенности, который может обеспечить вакцина, в рандомизированных клинических испытаниях среди лиц, инфицированных вирусом КЭ, никогда не проводили. В связи с неэтичностью организации подобных исследований, активность вакцин принято оценивать по иммуногенным свойствам, которые позволяют предполагать, каков может быть этот показатель. Точность такого предположения зависит от знания уровня и функциональности антител как коррелятов возможной защиты у людей [1]. Однозначного мнения относительно защитного уровня антител против КЭ сегодня нет. Н. В. Медуницын и А. Н. Миронов (2012) оценивали при вакцинации против КЭ титр антигемагглютининов 1:20 как защитный, титр 1:60 и более как максимальный [37].

Не вызывает сомнения тот факт, что исход заражения зависит не только от состояния гуморального и клеточного иммунитета пострадавшего, но и от инфицирующей дозы и молекулярно-биологических свойств вируса [13, 14, 31, 38-40]. В действующих СП 3.1.3.2352-08 (2008) защитным назван титр IgG в ИФА 1:100 [12]. Однако сегодня этот уровень предложено считать нижним порогом иммунологической памяти, а титр 1:400 (соответствует титру 1:20 в РН) – нижним порогом защитного действия антител, при котором необходима ревакцинация [13, 14, 31]. Некоторые авторы считают, что даже при титре 1:200 ревакцинация не обязательна. Введение одной ревакцинирующей дозы лицам с титрами 1:100-1:200 через 5-10 лет после первичного курса вакцинации вызывало сероконверсию IgG в пределах 1:1600-1:3200 [27].

Результаты проведенных исследований, в ходе выполнения региональной программы «Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита» в Свердловской области, где применяли все зарегистрированные в РФ вакцины против КЭ: вакцина производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН», «ФСМЕ-Иммун» (Австрия), «Энцевир» (НПО «Микроген») и «Энцепур» (Германия)⁴ [3, 4], позволяют считать, что полный курс вакцинации против КЭ современными препаратами III-го поколения защищает от заболевания 95-98% лиц, подвергшихся нападению клещей (коэффициент эффективности вакцины равен 95-98%). Средний уровень сероконверсий после введения третьей дозы вакцины составлял 97,1 ± 0,8%, при этом у половины обследованных титры антител были равны или превышали 1:1600 [3].

Известно, что для зоонозов и сапронозов, при которых заболевший (или переболевший) человек не является источником инфекции для других людей, эффективность иммунизации как профилактического мероприятия прямо пропорциональна защитной способности вакцины и количественному охвату иммунизацией угрожаемого контингента. Коэффициент эпидемиологической эффективности (защищенности) для таких инфекций, рассчитываемый на основании ретроспективных данных о количестве заболевших среди привитого и не привитого населения, может быть равен истинной защитной способности вакцины (КОЭФ вакцины) только при условии 100% охвата иммунизацией угрожаемого контингента [42]. Уникальные опыты массовой вакцинации населения против КЭ в Австрии и в Свердловской области подтверждают это положение. По данным Ф. Хайнц с соавт. (2008), в Австрии коэффициент эффективности

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Экспериментальные исследования на мышах линии BALB/с показали, что обе отечественные вакцины и вакцина «ФСМЕ-Иммун» (Австрия) обладают высокой протективной активностью против основных генотипов вируса КЭ, циркулирующих на территории РФ (сибирского, дальневосточного и европейского). Выявлена более низкая протективная активность вакцины «Энцепур» (Германия) в отношении штаммов вируса КЭ сибирского и дальневосточного генотипов [41].

вакцин «ФСМЕ-Иммун Инжект» (90% всего объёма применяемых вакцин) и «Энцепур» (10% объёма применяемых вакцин) составил 98% без статистически значимых различий между возрастными группами для регулярно вакцинируемых (58% населения) и 95% для вакцинированных с нарушениями схем и сроков ревакцинации (30% населения) [43]. КОЭФ, рассчитанный по результатам сопоставления данных о заболеваемости КЭ среди привитых и непривитых в Свердловской области в период, когда иммунопрофилактикой с использованием всех 4-х зарегистрированных в России вакцин было охвачено более 80% населения, составил 98% [4].

Таким образом, чтобы определить количество предупрежденных случаев КЭ на той или иной территории и тем самым количественно охарактеризовать эпидемиологическую эффективность вакцинации против КЭ можно с полным правом принять КОЭФ современных вакцин равным 95-98%. Если коэффициент эффективности вакцины составляет 95%, то значит из общего числа вакцинированных, которые заболели бы при отсутствии вакцинации, только у 5% разовьется манифестная форма КЭ. Удельный вес заболевших КЭ среди вакцинированных равен разности между 100% и КОЭФ вакцины, то есть 5% при КОЭФ, равном 95%, и 2% при 98% КОЭФ. Зная абсолютное число вакцинированных, заболевших КЭ, можно рассчитать, сколько случаев КЭ было предупреждено благодаря вакцинации. Для этого количество больных КЭ из числа вакцинированных нужно разделить на (100-КОЭФ) и умножить на КОЭФ.

Пример оценки эпидемиологической эффективности вакцинации против КЭ по числу предупрежденных случаев КЭ на территориях разной степени эпидемической опасности приведён в таблице 3. Расчеты показывают, что в наиболее эпидемически опасной ландшафтно-географической зоне Омской области вакцинация и своевременная ревакцинация населения в 1999-2009 гг. позволила предупредить от 60 (если КОЭФ = 95%) до 156 (если КОЭФ = 98%) заболеваний КЭ в год, то есть от 660 до 1716 случаев КЭ за 11 лет. В зонах с меньшей эпидемической опасностью массовая вакцинация обеспечила значительно меньшее число предупрежденных случаев КЭ: в зоне ОБЛ минимум 29, максимум 76; в зоне СЛС – минимум 8, максимум 22 случаев КЭ за один год.

Таким образом, чем больше эпидемическая опасность территории, тем большее число случаев КЭ удается предупредить благодаря наращиванию объемов вакцинации, и тем более оправданы финансовые затраты на организацию и проведение этого мероприятия.

В качестве заключения отметим, что неоднородность результатов оценки эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики КЭ на разных эндемичных территориях с использованием в качестве количественной характеристики КОЭФ, рассчитанного по данным официальной статистической отчетности, обусловлена возникновением

Таблица 3.
Пример оценки эффективности вакцинации против КЭ по числу предупрежденных случаев КЭ в ландшафтно-географических зонах Омской области разной степени эпидемической опасности An example of evaluating the effectiveness of vaccination against TBE by the number of prevented cases of TBE in landscape-geographical zones of the Omsk region of varying degrees of epidemic danger

Ландшафтно- географическая зона Landscape- geographical zone	Степень эпиде- мической опас- ности Degree of epidemic danger	3a 1999- Average long-te	тние показатели -2009 гг. rm indicators for -2009	Среднее число предупрежденных случаев КЭ в год при разных значениях КОЭФ вакцины  The average number of warned cases of TBE per year for different values how many percent of incidence among the vaccinated lower incidence of unvaccinated		
		привитость vaccination %	число случаев КЭ среди привитых, абс. number of cases of TBE among vaccinated, abs.	95%	98%	
ЮТ Southern taiga	Очень высокая	41,4	3,2	60,6	156,1	
ОБЛ Aspen-birch forests	Высокая	33,4	1,6	29,3	75,6	
СЛС Northern forest-steppe	Умеренная	25,3	0,5	8,6	22,2	
ЮЛС Southern forest-steppe	Низкая	7,4	0,1	1,7	4,4	

систематических ошибок отбора из-за невозможности ретроспективного формирования сравниваемых групп привитых и непривитых, сопоставимых по риску заражения и заболевания.

Показатель, получивший название «коэффициент эпидемиологической эффективности вакцинации», может служить только для оценки эффективности (действенности) препарата, например, вакцины, но не подходит для оценки вакцинации, как противоэпидемического мероприятия. Определение «эпидемиологическая эффективность» не означает оценки влияния на проявления эпидемического процесса, а указывает только на то, что действенность препарата оценивают в условиях реальной эпидемической обстановки.

В случае низкого охвата населения иммунопрофилактикой, сравнение интенсивных показателей заболеваемости, рассчитанных ретроспективно по данным статистической отчетности, среди тех, кто ее получил, и тех, кто ее не получил, может привести к искаженному представлению о действенности препарата и целесообразности его применения. Негативным настроениям относительно вакцинопрофилактики способствует еще один, ошибочный с точки зрения методологии, способ оценки её эффективности по удельному весу

вакцинированных среди общего числа заболевших без учета того, что этот экстенсивный показатель не может характеризовать эффективность препарата, а лишь отражает широту охвата населения этим видом профилактики. Если представить, что когда-нибудь 100% населения будет вакцинировано против КЭ, то в структуре больных абсолютно все будут вакцинированными.

Высокая защитная способность современных вакцин не вызывает сомнений. При условии охвата населения вакцинацией, близком к 100%, уровень снижения заболеваемости будет равным коэффициенту эффективности вакцины. Однако 100% охват вакцинацией всего населения эндемичных по КЭ территорий (около половины населения России) невозможна по множеству причин. Поэтому в существующей финансовой обстановке важнейшими условиями эпидемиологической эффективности мероприятий с применением средств иммунопрофилактики являются рациональный выбор и полнота охвата контингентов наибольшего риска. Именно на эти критерии качества вакцинопрофилактики как противоэпидемического мероприятия должно быть направлено внимание исследователей и специалистов эпидемиологического надзора.

#### Литература

- 1. Брико Н. И., Лобзин Ю. В., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Ильина С. В., Королёва И. С. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 8–15.
- 2. Брико Н. И., Покровский В. И. Эпидемиология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 368.

encephalitis virus 10 years after booster vaccination. Vaccine. 2013; 31 (9): 1293–1297.

- 3. Романенко В. В., Килячина А. С., Ёсюнина М. С., Анкудинова А. В., Пименова Т. А. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита. Биопрепараты. 2008; 2: 9–14.
- 4. Есюнина М. С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Дисс. ... канд.мед.наук. Екатеринбург; 2015: 153.
- 5. Лучинина С. В. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2016: 24.
- 6. Ефимова А. Р. Эпидемиологическая характеристика клещевых инфекций на территории Кемеровской области и совершенствование мероприятий по их профилактике: Автореф. дисс. . . . канд. мед. наук. Омск; 2017: 21.
- 7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. М. : МедиаСфера; 1998: 352.
- 8. Горбунов М.А. Принципы и система организации полевых испытаний эпидемиологической эффективности вакцин. Вакцинация. 2000; 11: 6-7.
- 9. 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. ... дис. д-ра мед. наук. Екатеринбург; 2009: 45.
- 10. Романенко В. В., Прохорова О.Г., Злобин В.И. Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации массовой вакцинации населения Свердловской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; 3: 24–27.
- 11. Пеньевская Н. А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики. Омск: ИЦ «Омский научный вестник»; 2010: 232.
- 12. Профилактика клещевого вирусного энцефалита: Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08. Москва, 2008. Доступно на: www.consultant.ru.
- 13. Леонова Г. Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем. Бюллетень СО РАМН. 2011; 31 (4): 79-85.

  14. Щербинина М. С., Скрынник С. М., Левина Л. С., Герасимов С. Г., Бочкова Н. Г., Лисенков А. Н. и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу
- Щербинина М. С., Скрынник С. М., Левина Л. С., Герасимов С. Г., Бочкова Н. Г., Лисенков А. Н. и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу
  клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя. Эпидемиология
  и вакцинопрофилактика. 2018; 99 (2): 27–36.
- 15. Веригина Е. В. Оптимизация информационно-аналитического обеспечения надзора за инфекциями, передающимися клещами, на территории Российской Федерации. Автореф. дисс. . . . канд. мед наук. Москва; 2016: 24.
- 16. Лучинина С. В., Семенов А. И., Степанова О. Н., Погодина В. В., Герасимов С. Г., Щербинина М. С. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 86 (1): 67–76.
- 17. Воробьева М. С., Ладыженская И. П., Бархалева О. А., Ставицкая Н. Х., Соляник Р. Г., Шкуратова О. В. Иммунный ответ при экспресс-иммунизации против клещевого энцефалита вакцинами Энцевир (Россия) и ФСМЕ-Иммун (Австрия). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009; 48 (5): 61–65.
- 18. Билалова Г. П. Вопросы практического применения вакцины «Энцевир». Сибирский медицинский журнал. Томск. 2009; 2: 86–91.
- 19. Ворович М. Ф., Майкова Г. Б., Чернохаева Л. Л., Романенко В. В., Анкудинова А. В., Хапчаев Ю. Х. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины «Клещ-Э-Вак»: «взрослая» форма. Вопросы вирусологии. 2017; 62 (2): 73–80.
- 20. Шутова Н. А., Шкуратова О. В., Рузавина Е. В., Власова Н. М., Ставицкая Н. Х., Воробьева М. С. и др. Изучение иммунологической активности и реактогенности вакцины «Энцевир» при иммунизации взрослых по экспресс-схеме. Сибирский медицинский журнал (г.Томск). 2009; 24 (2-2): 30-33.
- 21. Анкудинова А.В. Тактика плановой иммунизации и профилактическая эффективность детских вакцин против клещевого вирусного энцефалита. Дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2015: 137.
- 22. Терёхина Л. Л., Ворович М. Ф., Майкова Г. Б. Рогова Ю. В., Киктенко А. В., Романенко В. В. и др. Применение ИФА и реакции нейтрализации для оценки защищенности населения от ВКЭ. Медицинская вирусология. 2013; XXVII (1): 81.

  23. Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Firth C, Petermann R, et al. Prevention of Tick-Borne Encephalitis by FSME-IMMUN® Vaccines: Review of a Clini-
- cal Development Programme. Vaccine. 2011; 29 (43): 7307–19.

  24. Paulke-Korinek M., Kundi M., Laaber B., Brodtraeger N., Seidl-Friedrich C., Wiedermann U., Kollaritsch H. Factors associated with seroimmunity against tick-borne
- 25. Schosser R., Reichert A, Mansmann U, Unger B, Heininger U, Kaiser R. Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: The effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. Vaccine. 2014; 32 (20): 2375–2381.

- 26. Погодина В. В., Скрынник С. М., Сагайдак О. А., Герасимов С. Г. Щербинина М. С., Румянцева 3. Н. Структура поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в раннем и отдаленном периоде. Молекулярная диагностика. Москва. 2014; 1: 501–502.
- 27. Топычканова Н. Г., Кувшинова И. Н., Офицеров В. И. К вопросу о сроках ревакцинации против клещевого энцефалита. Новости «Вектор-Бест». 2015; 76 (2): 3–6.
- 28. Щучинова Л. Д., Щучинов Л. В., Злобин В. И. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 87 (2): 72–76.
- 29. Леонова Г. Н., Павленко Е. В., Крылова Н. В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток: ОАО «Приморский полиграфкомбинат»; 2006: 100.
- 30. Чернохаева Л. Л., Майкова Г. Б., Рогова Ю. В., Романенко В. В., Анкудинова А. В., Килячина А. С. и др. Сопоставление результатов иммуноферментного анализа и реакции нейтрализации при оценке защищённости населения от клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2018; 63 (1): 36–40.
- 31. Погодина В. В., Щербинина М. С., Левина Л. С., Герасимов С. Г., Колясникова Н. М. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение II: особенности иммунитета в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 85 (6): 65–73.
- 32. Коренберг Э. И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые или хорошо забытые? Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2008; 3: 3–8.
- 33. Коротков Ю. С., Шеланова Г. Н., Богданова Н. Г. Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом в Удмуртии на протяжении полувека (1957–2007 гг.). Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова. 2008; Т. 25: 80–90.
- 34. Наумов Р. Л., Гутова В. П., Фонарева К. С. Степень совпадения долгосрочного экстраполяционного экспертного прогноза с реальной заболеваемостью клещевым энцефалитом в СССР. Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1990; 5: 40–43.
- 35. Наумов Р. Л. Клещевой энцефалит и болезнь Лайма: эпизоотологические параллели и мониторинг. Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1999; 2: 20–26.
- 36. Злобин В. И., Рудаков Н. В., Малов И. В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука; 2015: 224.
- 37. Медуницын Н. В., Миронов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации. Вопросы вирусологии. 2012. Приложение 1: 43–51.
- 38. Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В. Эффективность применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России (обзор полувекового опыта). Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2010; 1: 53–59.
- 39. Коренберг Э. И., Помелова В. Г., Осин Н. С. Природно-очаговые инфекции, передаваемые иксодовыми клещами. В кн.: Клещевой энцефалит. Москва; 2013: 61–173
- 40. Леонова Г. Н., Лубова В. А., Калинин А. В. Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 2 (93): 50–55.
- 41. Афонина О. С., Бархалев О. А., Саркисян К. А., Воробьева М. С., Мовсесянц А. А., Олефир Ю. В. и др. Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (экспериментальное исследование). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 92 (1): 62–68.
- 42. Хейфец Л. Б. Теоретические и методические основы оценки эффективности специфической профилактики. Москва. Медицина; 1968: 355.
- 43. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссел А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. Вопр. вирусологии. 2008; 53 (2): 19–27.

#### References

- 1. Brico N. I., Lobzin Y. V., Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Ilyina S. V., Koroleva I. S. et al. Vaccination effectiveness analysis: main approaches and controversial issues. Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]. 2014; 11 (4): 8–15 (in Russian).
- 2. Brico N. I., Pokrovsky V. I. Epidemiology: textbook. M.: GEOTAR-Media, 2015: 368 (in Russian).
- 3. Romanenko V. V., Kilyachina A. S., Esjunina M. S., Ankudinova A. V., Pimenova T. A. The effectiveness of the TBE mass immunization program. Biopreparaty [Biopreparation]. 2008; 2: 9–14 (in Russian).
- 4. Esjunina M. S. Modern trends in the incidence of tick-borne viral encephalitis in a variety tactics of immunization and improving epidemiological surveillance and control: Doctorat of med.sci.. Ekaterinburg; 2015: 153 (in Russian).
- 5. Luchinina S. V. Particularity of immunity to tick-borne encephalitis virus in the population in the natural focus in the Southern Urals: Avtoreferat Doctorat of med.sci. diss. Chelyabinsk; 2016: 24 (in Russian).
- 6. Efimova Á. R. Epidemiological characteristics of tick-borne infections in the Kemerovo region and improvement of measures for their prevention: Avtoreferat Doctorat of med.sci.diss. Omsk: 2017: 21(in Russian).
- 7. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Clinical epidemiology: the essentials: translation from English. M.: Media Sphere; 1998: 352 (in Russian).
- 8. Gorbunov M. A. Principles and system of organization of field tests of epidemiological efficiency of vaccines. Vakcinaciya [Vaccination]. 2000; 11: 6–7 (in Russian).
- 9. Volkova L. I. Tick-borne encephalitis in the Middle Urals: clinical and epidemiological analysis of acute and chronic forms, ways to optimize the provision of specialized medical care in the endemic focus: Avtoreferat PhD of med.sci.diss. Ekaterinburg; 2009: 45 (in Russian).
- 10. Romanenko V. V., Prokhorova O. G., Zlobin V. I. New strategy of specific prevention of tick-borne encephalitis: experience of mass vaccination of the population of Sverdlovsk region. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2005; 3: 24–27 (in Russian).
- 11. Penyevskaya N. A. Evaluation of the effectiveness of etiotropic prevention of infections transmitted by ticks: problems of theory and practice. Omsk: IC Omskij nauchny'j vestnik. [Omsk scientific Bulletin]; 2010: 232 (in Russian).
- 12. Prevention of tick-borne viral encephalitis: Sanitary and epidemiological rules and regulations SP 3.1.3.2352-08. Moscow. 2008. Available at: www.consultant.ru (in Russian).
- 13. Leonova G. N. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in the past, present and future. Byulleten` SO RAMN [Bulletin SB RAMS]. 2011; 31 (4): 79–85 (in Russian).
- 14. Shcherbinina M. S., Skrynnik S. M., Levina L. S., Gerasimov S. G., Bochkova N. G., Lisenkov A. N., Ishmyhametov A. A., Pogodina V. V. The condition of post-vaccination immunity to the tick-borne encephalitis virus in the population highly endemic area with Siberian subtype domination. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2018; 99 (2): 27–36 (in Russian).
- 15. Verigina E. V. Optimization of information and analytical support of surveillance of infections transmitted by ticks in the territory of the Russian Federation. Avtoreferat Doctorat of med.sci.diss; 2016: 24 (in Russian).
- ferat Doctorat of med.sci.diss; 2016: 24 (in Russian).

  16. Luchinina S. V., Semenov A. I., Stepanova O. N., Pogodina V. V., Gerasimov S. G., Shcherbinina M. S. et al. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in Chelyabinsk region: dynamics of vaccination, population immunity, analysis of TBE cases in vaccinated persons. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2016; 86 (1): 67–76 (in Russian).
- 17. Vorobjeva M. S., Ladizhenskaja I. P., Barhaleva O. A., Stavickaja N. X., Soljanik R. G., Shkuratova O. V. Immune response during rapid immunization against tick-borne encephalitis vaccines Encevir (Russia) and FSME-Immun (Austria). Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2009; 48 (5): 61–65(in Russian).
- 18. Bilalova G. P. Issues of practical using of Encevir vaccine. Sibirskij medicinskij zhurnal (g.Tomsk) [Siberian medical journal (Tomsk)]. 2009; 2: 86–91 (in Russian).
- 19. Vorovitch M. F., Maikova G. B., Chernokhaeva L. L., Romanenko V. V., Ankudinova A. V., Khapchaev Y. H. et al. Immunogenicity and safety of adult TBE vaccine «Tick-e-VAC». Voprosy virusologii [Virology issues]. 2017; 62 (2): 73–80 (in Russian).
- 20. Shoutova N. Á. Shkouratova O. V., Rouzavina Ye. V., Vlasova N. M., Stavitskaya N. Kh., Vorobyova M. S. et al. Studying immunologic activity and reactogeneity of Encevir vaccine during immunization using express-scheme. Sibirskij medicinskij zhurnal (g.Tomsk) [Siberian medical journal (Tomsk)]. 2009; 24 (2–2): 30–33 (in Russian).
- 21. Ankudinova A. V. The tactic of routine immunization and preventive efficacy of children's vaccines against tick-borne encephalitis: Doctorat of med.sci. Ekaterinburg; 2015: 137 (in Russian).
- Terekhina L. L., Vorovitch M. F., Maikova G. B., Rogova Y. V., Kiktenko A.V., Romanenko V. V. et al. The ELISA and neutralization test use to assess the protection of the population against TBE. Medicinskaya virusologiya [Medical Virology]. 2013; XXVII (1): 81 (in Russian).
   Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Firth C, Petermann R, et al. Prevention of Tick-Borne Encephalitis by FSME-IMMUN® Vaccines: Review of a Clini-
- cal Development Programme. Vaccine. 2011; 29(43): 7307–19
  24. Paulke-Korinek M., Kundi M., Laaber B., Brodtraeger N., Seidl-Friedrich C., Wiedermann U., Kollaritsch H. Factors associated with seroimmunity against tick-borne
- encephalitis virus 10 years after booster vaccination. Vaccine. 2013; 31 (9): 1293–1297.

  25. Schosser R., Reichert A, Mansmann U, Unger B, Heininger U, Kaiser R. 11 (19): 1293–1297.

  15. White P. M. 1203–1297.

  15. White P. M
- tion with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. Vaccine. 2014; 32 (20): 2375–2381.

  26. Pogodina V. V., Skrynnik S. M., Sagajdak O. A., Gerasimov S. G., Shcherbinina M. S., Rumjanceva Z. N. The structure of post-vaccination immunity to tick-borne encephalitis virus in the population in the early and late period. Molekulyarnaya diagnostika [Molecular diagnostics]. Moscow. 2014; 1: 501 –502 (in Russian).
- 27. Topychkanova N. G., Kuvshinova I. N., Ofitserov V. I. About of revaccination time against tick-borne encephalitis. Novosti «Vektor-best» [News "Vector-Best"]. 2015; 76 (2): 3–6 (in Russian).
- 28. Shchuchinova L. D., Shchuchinov L. V., Zlobin V. I. The analysis of factors determining efficiency of vaccination against tick-borne encephalitis. Epidemiologya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2016; 87 (2): 72–76 (in Russian).

- 29. Leonova G. N., Pavlenko E. V., Krylova N.V. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis. Vladivostok: JSC «Primorskiy poligrafkombinat»; 2006: 100 (in Russian).
- 30. Chernokhaeva L. L., Maikova G. B., Rogova Y. V., Romanenko V. V., Ankudinova A. V., Kilyachina A.S. et al. Comparison of results obtained by ELISA and neutralization test in assessing the protection of population from tick-borne encephalitis. Voprosy Virusologii [Virology issues]. 2018; 63 (1): 36–40 (in Russian).
- 31. Pogodina V. V., Shcherbinina M. S., Levina L. S., Gerasimov S. G., Kolyasnikova N. M. Modern problems of tick-borne encephalitis specific prevention. Communication II: peculiarity of immunity in area with Siberian subtype domination. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2015; 85 (6): 65–73 (in Russian).
- 32. Korenberg E. I. Current characteristics of natural nidality of tick-borne encephalitis: new or well forgotten? Medicinskaya parazitologiya i parazitarny`e bolezni [Medical Parasitology and parasitic diseases]. 2008; 3: 3 –8 (in Russian).
- 33. Korotkov Y. S., Shelanova G. N., Bogdanova N. G. Dynamics of tick-borne encephalitis incidence in Udmurtia during half a century (1957-2007). Trudy` Instituta poliomielita i virusny`x e`ncefalitov im. M.P. Chumakova [Proceedings of the Institute of PVE M. P. Chumakov]. 2008; 25: 80–90 (in Russian).
- 34. Naumov R. L., Gutova V. P., Fonareva K. S. Degree of coincidence of long-term extrapolation expert prognosis with real incidence of tick-borne encephalitis in the USSR. Medicinskaya parazitologiya i parazitarny`e bolezni [Medical Parasitology and parasitic diseases]. 1990; 5: 40–43 (in Russian).
- 35. Naumov R. L. Tick-borne encephalitis and Lyme disease: epidemiological parallels and monitoring. Medicinskaya parazitologiya i parazitarny`e bolezni [Medical Parasitology and parasitic diseases]. 1999; 2: 20–26 (in Russian).
- 36. Zlobin V. I., Rudakov N. V., Malov I. V. Tick-borne transmissive infections. Novosibirsk: Nauka [Science]; 2015: 224 (in Russian).
- 37. Medunitsyn N. Y., Mironov A. N. Vaccine. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety. Voprosy Virusologii [Virology issues]. 2012. Annex 1: 43–51(in Russian).
- 38. Penyevskaya N. A. Rudakov N. V. Efficiency of use of immunoglobulin preparations for the postexposure prevention of tick-borne encephalitis in Russia (a review of semi-centennial experience). Medicinskaya parazitologiya i parazitarny`e bolezni [Medical Parasitology and parasitic diseases]. 2010; 1: 53–59 (in Russian).
- 39. Korenberg E. I., Pomelova V. G., Osin N. S. Infections with natural focality transmitted by Ixodes ticks. In: Tick-borne encephalitis. Moscow; 2013: 61–173 (in Russian). 40. Leonova G. N., Lubova V. A., Kalinin A. V. The value of the effect of the level of specific antibodies on elimination different tick-borne encephalitis virus strains. Epide-
- 40. Leonova G. N., Lubova V. A., Kalinin A. V. The value of the effect of the level of specific antibodies on elimination different tick-borne encephalitis virus strains. Epide miologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2017; 2 (93): 50–55 (in Russian)
- 41. Afonina O. S., Burkhalev O.A., Sarkisyan K.A., Vorobieva M.S., Movsesyants A. A., Olefir Yu.V., Pirozhkov A. P., Piscov M. N., Saharov M. N., Kutaev D. A. The study of protective properties of vaccines against virulent strains of the virus tick-borne encephalitis three genotypes: European, Far Eastern and Siberian (experimental research). Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika [Epidemiology and vaccinal prevention]. 2017; 92 (1): 62–68 (in Russian).
- 42. Heifets L. B. Theoretical and methodical bases of an assessment of efficiency of specific prevention. M.: Medicine; 1968: 355 (in Russian).
- 43. Heinz F., Holtzmann H., Essl A., Kundt M. Analysis of the efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. Voprosy Virusologii [Virology issues]. 2008; 53 (2): 19–27 (in Russian).

#### Об авторах

- Наталья Александровна Пеньевская д. м. н., заведующая отделом, главный научный сотрудник отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов Омского научно-исследовательского института природноочаговых инфекций, профессор кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. 644080, г. Омск, пр. Мира, 7. +7 3812 650572. nap20052005@yandex.ru).
- Николай Викторович Рудаков д. м. н., профессор, директор Омского научно-исследовательского института природно-очаговых инфекций, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского государственного медицинского университета. 644080, г. Омск, пр. Мира,7. +7 3812 651633. rickettsia@mail.ru
- Светлана Анатольевна Рудакова д. м. н., заведующая лабораторией, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной диагности отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов Омского научноисследовательского института природно-очаговых инфекций. 644080, г. Омск, пр. Мира,7. +7 3812 606542. svetruda@mail.ru

#### **About the Authors**

- Natalia A. Penjevskaya Dr. Sci. (Med), head of department, chief research
  officer of the department of natural focal bacterial zoonoses of the Omsk Scientific Research Institute of Natural Focal Infections, professor of the department of epidemiology of the Omsk State Medical University. 644080, Omsk,
  Mira Avenue, 7. +7 3812 650572. nap20052005@yandex.ru).
- Nikolai V. Rudakov Dr. Sci. (Med), professor, director of the Omsk Scientific Research Institute of Natural Focal Infections, head of the department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University. 644080, Omsk, Mira Avenue, 7. +7 3812 651633. rickettsia@mail.ru
- Svetlana A. Rudakova Dr. Sci. (Med), the head of the laboratory, chief research officer of the laboratory of molecular diagnostics of the department of natural focal bacterial zoonoses of the Omsk Scientific Research Institute of Natural Focal Infections. 644080, Omsk, Mira Avenue, 7. +7 3812 606542. svetruda@mail.ru

#### ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

### Об итогах летнего сезона по инфекциям, передающимися клещами (пресс-релиз от 02.10.2018)

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека сообщает, что по итогам еженедельного мониторинга за инфекциями, передающимися клещами (клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), иксодовый клещевой боррелиоз, крымская геморрагическая лихорадка и др.), начатого с середины марта текущего года, количество обратившихся по поводу присасывания клещей и заболевших лиц в сезон 2018 г. находилось в пределах среднемноголетних значений. Продолжилась тенденция к снижению показателей заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом и другими инфекциями, наблюдаемая в последние годы.

Стабилизация ситуации по инфекциям, передающихся клещами, достигнута благодаря системно проводимым профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям — контролю за проведением и эффективностью акарицидных обработок, вакцинации против клещевого вирусного энцефалита, увеличению экспресс-лабораторий по исследованию клещей, информированию населения, проведению административных мероприятий и др.

Продолжилось увеличение объемов дезинсекционных мероприятий: в течение всего сезона 2018 г. обработано 193,6 тыс. га зон массового отдыха, парков, скверов и летних оздоровительных учреждений, что в 3,8 больше, чем за аналогичный период 2010 г.

Ежегодно корректируется численность контингентов профессиональных групп, подлежащих иммунизации против КВЭ, за последние три года отмечается тенденция к увеличению количества вакцинируемых против клещевого вирусного энцефалита.

В 2018 г. экспресс-диагностика клещей проводилась в 258 лабораториях в 79-ти субъектах Российской Федерации. Адреса лабораторий для проведения исследования клещей размещены на сайтах территориальных управлений Роспотребнадзора.

В эпидсезон 2018 г. удельный вес клещей из окружающей среды, являющихся переносчиками вируса клещевого вирусного энцефалита, составил 0,61%, а клещей, зараженных боррелиями — 11%, что является характерным для последних лет.

Отдельное внимание уделялось разъяснительной работе с населением. В течение сезона с участием специалистов Роспотребнадзора на федеральных и региональных телеканалах вышло более 3000 сюжетов, опубликовано свыше 6700 статей, издано более 534 тыс. листовок, регулярно размещалась информация на сайтах управлений Роспотребнадзора.

Ситуация остается на контроле Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благо-получия человека.

Источник: http://www.rospotrebnadzor.ru

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95

## Профилактика завозных инфекционных заболеваний у путешественников

А. А. Еровиченков<sup>1,2</sup> Н. Н. Зверева<sup>3</sup>, М. А., Сайфуллин<sup>4</sup>, Н. В. Околот<sup>5</sup>

- <sup>1</sup>ФГБНУ «ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», Москва
- <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионально образования» Минздрава России
- <sup>3</sup>ФГБОУ «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва
- <sup>4</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамент здравоохранения Москвы
- <sup>5</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 166» Департамент здравоохранения Москвы

#### Резюме

В современных условиях изучение, разработка методов профилактики завозных инфекций после международных поездок является актуальной проблемой во многих странах мира. В 2017 г. в мире совершено более 1322 млн международных выездов, в России этот показатель составил 39,6 млн. поездок за рубеж. Выделены факторы повлиявшие на рост количества совершаемых международных поездок. Приведена структура завозных инфекционных заболеваний у 380 детей и 1580 взрослых пациентов, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 Москвы с 2009 по 2016 г. после прибытия из зарубежных стран. Цель работы: провести анализ некоторых современных подходов к профилактике завозных инфекционных заболеваний. Приведена современная классификация категорий путешественников. На примерах исследований, проведенных в разных странах, указана важная роль консультаций перед путешествиями для профилактики завозных инфекций. Проведен анализ рисков развития отдельных инфекционных заболеваний у путешественников. Рассмотрены современные алгоритмы проведения вакцинации перед путешествиями. Обращено внимание на необходимость развития центров по медицине путешествий в России, что позволит оказать помощь практическому здравоохранению в профилактике завозных инфекций.

**Ключевые слова:** путешествия, завозные инфекции, консультации, профилактика, вакцинация

**Для цитирования:** Еровиченков А. А., Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А. и др. Профилактика завозных инфекционных заболеваний у путешественников. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 89–95 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95

#### **Prevention of Imported Infectious Diseases in Travelers**

A. A. Erovichenkov<sup>1, 2</sup>, N. N. Zvereva<sup>3</sup>, M. A. Sayfullin<sup>4</sup>, N. V. Okolot<sup>5</sup> DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95

- <sup>1</sup>Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences
- <sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
- <sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University.
- <sup>4</sup> Moscow Infectious Clinical Hospital № 1.
- <sup>5</sup> Moscow City polyclinic № 166.

#### Abstract

In modern conditions, the study, development of methods for the prevention of imported infections after international travel is an urgent problem in many countries of the world. In 2017, the world has committed more than 1322 million international trips, in Russia – 39.6 million trips abroad. The factors influencing the growth in the number of international trips made are singled out. The structure of imported infectious diseases in 380 children and 1580 adult patients hospitalized in Moscow's Infectious Clinical Hospital Nº 1 between 2009 and 2016 after arriving from foreign countries is given. Objective: to analyze some modern approaches to the prevention of imported infectious diseases. The modern classification of categories of travelers is given. Examples of studies conducted in different countries indicate the important role of pre-travel consultations for the prevention of imported infections. The analysis of the risks of development of certain infectious diseases in travelers has been carried out. Modern algorithms of vaccination before journeys are considered. Attention is drawn to the need to develop centers for medicine in Russia, which will help provide practical health care in the prevention of imported infections.

Key words: travel, imported infections, counseling, prevention, vaccination

For citation: Erovichenkov A. A., Zvereva N. N., Sayfullin M. A. et al. Prevention of Imported Infectious Diseases in Travelers. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 89–95 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95

«Нужно заметить, что из-за увеличения скорости и дальности перевозок, а также возрастания числа путешественников, мир стал очень мал и ранее весьма экзотическое инфекционное заболевание может возникнуть в любой его точке»

(P. A. Kyk, 2008)

Всети в современных условиях, когда на нашей планете растет численность населения, происходит интенсификация миграционных процессов, увеличивается количество международных поездок, проблема завозных инфекций становится актуальной для большинства странмира, в т. ч. и для России.

По расчетным данным экспертов ООН (2017) [1], население Земли к 2030 г. может составить более 8,5 млрд. В 2017 г., по данным Международной туристической организации (United Nations World Tourism Organization, UNWTO), в мире совершено более 1322 млн международных выездов [2]. На сто жителей Земли приходится не менее 17,4 выезда в год, в России же этот показатель составляет не менее 27 поездок в год и это без учета путешествий и служебных поездок, совершаемых гражданами внутри своих стран. По заключению экспертов UNWTO, в 2030 г. количество ежегодных международных выездов увеличится до 1800 млн [3].

По данным Федерального агентства по туризму [4], в 2017 г. на территорию России с целью туризма въехало более 24,3 млн иностранных граждан. Россиянами в 2017 г. было совершено более 39.6 млн поездок за рубеж, из них около 10 млн – в страны с тропическим и субтропическим климатом, эндемичных по многим инфекционным заболеваниям, что реально влечет за собой опасность завоза любой инфекции.

Среди факторов, повлиявших на рост количества совершаемых путешествий (поездок) не только в нашей стране, но и в целом в мире, можно выделить следующие [5, 6]:

- достигнуто санитарно-эпидемиологическое благополучие во многих регионах мира, значительно снижена заболеваемость инфекционными болезнями;
- значительно выросло количество жителей на Земле:
- разработаны современные и безопасные транспортные средства, для многих стала доступной стоимость перемещений;
- разработаны эффективные меры профилактики инфекционных заболеваний (химиопрофилактика, вакцинопрофилактика);
- значительно увеличились миграционные процессы в мире;
- выросло международное сотрудничество в разных сферах (бизнес, культура и др.).

В то же время зачастую отсутствие эпидемиологической информированности у людей,

планирующих самостоятельно поездку в эндемично неблагополучные регионы мира или своей страны, пренебрежительное отношение к профилактическим мерам, приводит к риску развития инфекционного заболевания и завоза инфекции в страну [7].

В мире постоянно регистрируется большое количество завозных случаев инфекционных заболеваний, связанных с путешествиями в эндемичные регионы [8]. Характерным примером является вспышка Тяжелого острого респираторного синдрома (TOPC - Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS), вызванного новой разновидностью короновируса в 2003 г. в китайской провинции Гуандун. Путешественниками (туристы, бизнесмены и др.) инфекция в течение короткого промежутка времени была завезена из Китая в 30 стран 5 континентов мира. Вполне справедливо эта глобальная вспышка была названа «Первой пандемией короновирусной инфекции 21 века», экономический ущерб составил 100 млрд долларов США [9, 10]. Другой пример: в 2005-2007 гг. в Италии, Франции отмечались местные случаи лихорадки Чикунгунья, которую завезли итальянские и французские туристы, прибывшие из эндемичных регионов мира, способствовало распространению наличие в этих странах активного переносчика Aedes albopictus [11]. Завозные случаи этого заболевания уже неоднократно в последние годы диагностировались в РФ [12].

В 2017 г. в РФ зарегистрировано 89 случаев завозной малярии на 28 территориях [13, 14], в связи с этим постоянно сохраняется риск развития местных случаев заболевания малярией, обусловленный в первую очередь *Pl. vivax*.

В современных условиях отмечается отчетливая тенденция к увеличению длительности совершаемых международных поездок, что, безусловно, увеличивает риск инфицирования путешествующего и завоза инфекционных и паразитарных заболеваний. В исследовании, выполненном в Израиле в 2014 по 2016 гг., с целью оценки эффективности антипаразитарной терапии у 102 путешественников (87% из них были туристами) с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта после возвращения из поездки (91% посещали Азию, Южную и Центральную Америку, Африку), было отмечено, что пострадавшие находились в поездках длительное время, в среднем 3,38 месяца [15].

раннее опубликованном В исследовании [16] нами был проведен анализ спекзаболеваний, диагностированных пациентов, госпитализированных в боксированное отделение Инфекционной клинической больницы № 1 в 2009-2016 гг. после прибытия из зарубежных стран (380 детей и 1580 взрослых), в соответствии с нормативными документами Департамента здравоохранения города Москвы по обеспечению мероприятий по предупреждению заноса и распространения инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории города Москвы [17]. Диагностировались соответственно у детей и взрослых: острые кишечные инфекционные заболевания у 45,3 и 41,8% от числа госпитализированных; острые респираторные инфекции - у 27,9 и 15,4%; энтеровирусные инфекции – у 8,4 и 2,8%; герпетическая инфекция – у 4,7 и 2,3%; трансмиссивные инфекции – у 1,8 и 17,8%. Установлено, что дети чаще госпитализировались после возвращения из поездок в Турцию, Египет, Среднеазиатские страны СНГ, Украину, взрослые после поездок в страны Юго-Восточной и Южной Азии (Таиланд, Индонезия, Индия). Необходимо отметить, что среди инфекционных заболеваний, диагностированных у пациентов после международных поездок, выявлялись такие, которые можно было предупредить вакцинацией: грипп (25 случаев), вирусный гепатит А (12 случаев), единичные случаи брюшного тифа, коклюша, ветряной оспы. В 2010 г. у пациента, прибывшего из Таджикистана, выделен дикий штамм полиовируса.

Следует подчеркнуть, что среди пациентов, поступивших в ИКБ № 1 после международных путешествий, никто перед поездкой не обращался за консультацией в лечебные учреждения с целью выяснения рисков заболеть и профилактики возможного инфицирования. Никто из госпитализированных не был привит в связи с поездкой.

Безусловно, органы здравоохранения любой страны мира, в том числе и России, заинтересованы в предотвращении завоза инфекционных заболеваний [18, 19].

Приведенный выше пример указывает на необходимость совершенствования подходов к профилактике завозных инфекционных заболеваний и на актуальность проведения научных исследований в этой области.

**Цель работы** – провести анализ некоторых современных подходов к профилактике завозных инфекционных заболеваний.

Международное общество медицины путешествий (International Society of Travel Medicine, ISTM) существует около 30 лет [20], многие годы работает международная компьютерная сеть GeoSentinel, объединяющая специалистов из различных стран мира, при ВОЗ организован центр по сотрудничеству в области здоровья путешественников (The World Health Organization Collaborating Centre for Travel) [21], во многих стран мира созданы национальные общества, научные центры и объединения врачей медицины путешествий.

Одними из важнейших направлений деятельности этих центров является формирование научных подходов в разработке методов профилактики завозных инфекций, подготовка методических рекомендаций для практического здравоохранения, обучение специалистов в этой области.

По современным представлениям [8, 22] принято выделять следующие категории путешественников:

- туристы (пляжный отдых, экстремальный, экскурсионные туры и др.);
- мигранты;
- посещающие друзей, родственников;
- миссионеры, волонтеры, исследователи, спасатели:
- бизнесмены (в том числе длительная работа в экстремальных условиях);
- учащиеся (студенты);
- военные;
- нуждающиеся в медицинских услугах (лечение за рубежом).

Каждая из представленных категорий требует проведения своих мер профилактики завозных инфекционных заболеваний.

Выделяют риски развития определенных инфекционных заболеваний у посещающих массовые международные мероприятия путешественников: спортивные состязания и религиозные – респираторные (грипп и др.) и кишечные инфекции; музыкальные – инфекции, передающиеся половым путем, респираторные и кишечные инфекции; выставки – кишечные инфекции, корь [23–25].

Безусловно, риски возникновения инфекционных заболеваний при посещении путешественниками отдельных стран и регионов зависят от местной санитарно-эпидемиологической ситуации [26].

В последние десятилетия наблюдается тенденция к росту международных поездок связанных с временной (сезонной) работой, деловыми поездками (бизнес-туризм).

На основании данных представленных 64-мя специализированными клиниками из 29 стран (GeoSentinel) проведен анализ завозных инфекционных заболеваний с 1997 по 2014 г. у 12 203 путешественников (бизнес-туризм), обратившихся за медицинской помощью во время поездки или после возвращения [27]. Большинство выезжали на работу в Африку (40%), в 37% в Азию, в 14% – в Южную и Центральную Америку. Диагностированы поражения желудочно-кишечного тракта (острая и хроническая диарея и др.) у 40% путешественников, тяжелые лихорадочные состояния (денге, малярия, брюшной тиф и др.) у 24%, инфекционные и аллергические поражения кожных покровов - у 13% и острые заболевания респираторного тракта (грипп, пневмония, бронхит) - у 8%

Завозные инфекции условно можно разделить на две группы. К первой группе относятся инфекции, завозимые гражданами после международных поездок, и в этом случае каждая страна должна иметь свою программу (методы) профилактики этих заболеваний. Во вторую группу входят инфекции, завозимые иностранными гражданами (туризм, бизнес, миграция и др.) и требующие оперативных действий как в отношении диагностики, лечения, так и принятия мер для профилактики их распространения.

В проведенном 14 международными центрами (GeoSentinel) в Европе, Северной Америке, Австралии широкомасштабном исследовании (58 908 пациентов) по изучению заболеваний у путешественников в 1997-2007 гг. было диагностировано более 500 отдельных нозологических форм заболеваний и синдромов во время поездок и сразу после них. Наряду с инфекционными заболеваниями у пациентов наблюдались обострения хронических соматических заболеваний, аллергические реакции, дерматиты и др. [16]. Более 75% выездов было совершено в страны Азии, Африки, Океании и Южной Америки. Спектр наиболее часто регистрируемых инфекционных заболеваний: острые кишечные инфекции - у 40,3% пациентов, острые лихорадочные заболевания (в т. ч. малярия, брюшной тиф, денге, чикунгунья, лейшманиоз и другие трансмиссивные заболевания) - у 20%, острые респираторные заболевания (ОРВИ, пневмонии и др.) - у 16,9% пациентов. Выявлены некоторые отличия развития заболеваний в зависимости от пола путешественников. Отмечена важная роль консультаций перед поездкой в профилактике завозных инфекционных заболеваний и других патологических состояний, возникающих у путешественников.

девяти европейских странах (Италия, Франция, Германия, Ниделанды, Норвегия, Испания, Швеция, Швейцария, Великобритания) в 2014 г. с использованием компьютерных сетей GeoSentinel и EuroTravNet было проведено исследование по изучению заболеваний у путешественников с участием 5174 пациентов, возвратившихся из международных поездок и обратившихся за медицинской помощью [29]. Результаты исследования показали, что 2277 (40%) путешественников перед поездкой обратились за консультацией. Отмечена высокая обращаемость за консультацией перед поездкой у военных (84,1%) и самая низкая – у путешественников, посещающих друзей и родственников (17,5%). Более 80% выездов было совершено в Африку, Южную Америку, Азию, Океанию, зарегистрировано 54 случая завозных инфекционных заболеваний (гепатит А, брюшной тиф, корь, коклюш, краснуха, ветряная оспа, эпидемический паротит), предупреждаемых вакцинопрофилактикой.

Получить консультацию перед поездкой с целью профилактики завозных инфекций у специалиста в этой области выезжающий должен иметь возможность в амбулаторных лечебно-профилактических организациях или в специализированных центрах, занимающихся иммунопрофилактикой инфекционных заболеваний. Консультации целесообразно проводить за 1–2 месяца (детям за 2–2,5 мес.) до предполагаемой поездки [30–32].

На консультации необходимо:

**1.** Провести оценку деталей поездки (путешествия): география предполагаемого маршрута (эндемичные регионы), длительность поездки,

- способ путешествия и аккомодация, доступность медицинской помощи в месте пребывания, рекомендации по формированию индивидуальной аптечки, неспецифические меры профилактики инфекционных заболеваний в месте пребывания (защита от укусов насекомых, санитарно-гигиенические мероприятия и др.);
- Дать рекомендации по вакцинопрофилактике (зачастую требуется введение нескольких иммунных препаратов), химиопрофилактике некоторых инфекционных заболеваний (например, малярия).

Необходимо подчеркнуть, что даже проведенная в полном объеме специфическая профилактика, не позволяет полностью исключить развитие инфекционного заболевания и не отменяет необходимости соблюдать элементарные санитарно-гигиенические правила в месте пребывания (избегать употребления потенциально зараженной пищи, воды; купаться в неразрешенных для этого водоемах и др.).

В настоящее время проведена оценка степени риска развития инфекционных заболеваний, предупреждаемых вакцинопрофилактикой, которая, безусловно, зависит от региона мира куда выезжает путешественник и от конкретной эпидемиологической ситуации в мире. Выделяют следующие степени риска: высокая — диарея путешественников, грипп, гепатит А; средняя — гепатит В, брюшной тиф, бешенство, клещевой энцефалит, туберкулез; низкая — холера, менингококковая инфекция, японский энцефалит, желтая лихорадка, полиомиелит); неопределенный уровень риска — корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа [33, 34].

В Канаде, Швейцарии для профилактики диареи путешественников, вызванной токсинпродуцируемыми штаммами *Escherichia coli*, используют вакцину против холеры (инактивированная вакцина, содержащая Vibrio *cholerae O1* и В суъединицу холерного токсина, WC/rBS) [35].

Известно, что не существует единой схемы вакцинации, которая подходила бы всем путешественникам для профилактики и предотвращения завоза инфекционных заболеваний. Схема вакцинации должна подбираться индивидуально в соответствии с историей предыдущей иммунизации, ранее совершенными поездками, состоянием здоровья, странами, которые путешественник планирует посетить, типом и длительностью поездки, а также временем, остающимся до отъезда [36–38].

В настоящее время современная медицина располагает более, чем 100 видами различных вакцинных препаратов для специфической профилактики десятков инфекционных заболеваний, постоянно ведутся исследования по разработке и внедрению новых вакцин. Существующий риск завоза инфекций, вследствие значительного роста международных поездок, предполагает в любом

государстве мира для профилактики заболеваний у путешественников наличие запаса вакцин, отвечающему эпидемиологической обстановке.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [39], вакцины, которые могут быть предложены путешественникам перед поездкой, можно разделить на три группы.

- 1. Вакцины для определенных мест назначения. Эти вакцины рекомендуются для защиты от болезней, эндемичных для страны отправления или страны назначения. Они предназначены для защиты путешественников и предупреждения распространения инфекционных болезней (холера, гепатит А, Е, японский энцефалит, менингококковая инфекция, полиомиелит, брюшной тиф, бешенство, желтая лихорадка, клещевой энцефалит) внутри страны и между странами. Важно отметить, что особое место в списки необходимых мер профилактики, занимает вакцинация против желтой лихорадки, требуется специальный международный сертификат [40], вакцинация против гепатита Е разработана и эффективно используется в Китае для профилактики заболевания у путешественников [41].
- 2. Вакцинация, требуемая некоторыми странами. В настоящее время некоторыми странами в мире предпринимаются меры для профилактики ввозимых иностранцами инфекций, так государственные органы Саудовской Аравии требуют документальное подтверждение вакцинации против менингококковой инфекции у паломников, посещающих Мекку и Медину [42], а также у сезонных рабочих. Такие страны, как Саудовская Аравия, Индия, Бруней-Даруссалам, свободные от паралитического полиомиелита), для выдачи въездной визы требуют пройти курс вакцинации от этой инфекции перед поездкой

- жителям тех государств, где циркулируют дикие штаммы полиовируса.
- 3. Плановая вакцинации. При консультации перед поездкой необходимо провести анализ иммунного статуса, оценить выполненную вакцинацию в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Таким образом, используемые в настоящее время методы профилактики завозных инфекций можно разделить на две части: методы «пассивной» или неспецифической профилактики (консультации перед поездкой, формирование конкретных рекомендаций в соответствии с эпидемиологической ситуацией) и «активной» или специфической профилактики, направленной на предупреждение развития конкретных инфекционных заболеваний (иммунопрофилактика, химиопрофилактика), в итоге проведенной консультации на руки выезжающему дается заключение о необходимых мерах профилактики инфекционных заболеваний.

В России научно-методические центры по медицине путешествий отсутствуют, что весьма затрудняет проведение в нашей стране полномасштабных научных исследований по изучению завозных инфекционных заболеваний и разработке методов их профилактики. Учитывая постоянно меняющуюся эпидемиологическую ситуацию в мире, необходимо своевременно предпринимать меры для профилактики завозных инфекционных заболеваний.

Создание и организация региональных центров по медицине путешествий позволит оказать государственным органам России, лечебно-профилактическим организациям реальную практическую помощь в профилактике распространения завозных инфекционных заболеваний.

#### Литература

- The World Population Prospects 2017 Revision. United Nations. New York. 2017: 46. Доступно на: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017Data-Booklet.pdf.
   World Tourism Organization (UNWTO), 2018. Доступно на: http://media.unwto.org/press-release/2018-01-15/2017-international-tourism-results-highest-seven-
- years. Ссылка активна на 10 июля 2018.
  3. UNWTO. Tourism Highlights 2017 Edition. Доступно на: http://publications.unwto.org/publication/tourism-and-sustainable-development-goals-journey-2030.
  4. Федеральное агентство по туризмуВыборочная статистическая информация, рассчитанная в соответствии с Официальной статистической методологией
- оценки числа въездных и выездных туристских поездок, 2018. Доступно на: https://www.russiatourism.ru/.
  5. Glaesser D., Kester J., Paulose H., et al. Global travel patterns: an overview. Journal of Travel Medicine. 2017; 24: 1–5. doi: 10.1093/jtm/tax007.
- 6. Еровиченков А. А. Актуальные аспекты медицины путешествий. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013; 4: 27–33.
- 7. Bomsztyk M., Arnold R. Infections in Travelers. Medical Clinics Of North Ameri-ca. 2013; 97: 697–720.
- 8. Keystone J. S., editor. Travel Medicine. 2013. SAUNDERS an imprint of Elsevier Inc.: 596
- 9. Al-Tawfig J.A., Zumla A., Memish Z.A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. Travel Med. Infect. Dis. 2014; 12 (5): 422–428.
- 10. Heymann D.L., Mackenzie J.S., Peiris M. SARS legacy: outbreak reporting is expected and respected. Lancet. 2013; 381 (9869): 779–781.
- 11. Rothe C., Jong E. C. Emerging Infectious Diseases and the International Traveler In: Sanford C. Pottinger P. S, Jong E. C., editors. The travel and tropical medicine manual. Edinburgh: Elsevier; 2017: 27–35.
- 12. Еровиченков А. А., Малеев В. В., Вдовина Е. Т., и др. Завозной случай болезни, вызванный вирусом Чикунгунья. Мединцинская паразитология и паразитарные болезни. 2013; 3: 52–54.
- 13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. Москва. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2018: 268.
- 14. Роспотребнадзор. Статистические материалы. Доступно на: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\_detail.php?ID=8217&sphrase\_id=991531.
- 15. Nissan B., Lachish T., Schwartz E. The effectiveness of empirical anti-parasitic treatment in returning travellers with persistent abdominal symptoms. Journal of Travel Medicine. 2017: 1–7.
- 16. Зверева Н. Н., Сайфуллин Р. Ф., Сайфуллин М. А. и др. Инфекционные заболевания у детей после международных путешествий. Инфекционные болезни. 2018; 16 (3): 15–18.
- 17. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы №675 от 19.09.2017 г. «Об обеспечении мероприятий по предупреждению заноса и распространения инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории города Москвы». Доступно на: http://mosqorzdrav.ru.

- 18. Griffiths K., Savini H., Brouqui P. Surveillance of travel-associated diseases at two referral centres in Marseille, France: a 12-year survey// Journal of Travel Medicine. 2018; 25 (1): 1–9.
- 19. Hirata K., Ogawa T., Fujikura H., et al. Characteristics of health problems in returned overseas travelers at a tertiary teaching hospital in a suburban area in Japan// Journal of Infection and Chemotherapy. 2018; 24: 682-685.
- 20. International Society of Travel Medicine. Доступно на: ttps://www.istm.org/. 21.International travel and health (WHO). Доступно на: www.who.int/ith/en.
- 22. Monge-Maillo B., Norman F.F., Perez-Molina J.A. Travelers visiting friends and relatives (VFR) and imported infectious disease: Travelers, immigrants or both? A comparative analysis. Travel Medicine and Infectious Disease, 2014: 12 (1): 88-94.
- 23. Abubakar I., Gautret P., Brunette G. W., et al. Global perspectives for prevention of infectious diseases associated with mass gatherings. Lancet Infect. Dis. 2012; 12: 66-74.
- 24. Pshenichnaya N., Petersen E., Patel D., et al. Football fever in Russia: Infectious disease risks and the FIFA world cup 2018. Travel Medicine and Infectious Disease. 2018; 24: 4-6.
- 25. Svensson P., Sundbeck M., Persson K., I., el al. A meta-analysis and systematic literature review of factors associated with sexual risk-taking during international travel. Travel Medicine and Infectious Disease. 2018; 24: 65-88.
- 26. Pshenichnaya N., Paul M., Erovichenkov A. Chapter 17. Eastern Europe. In: Petersen E., Chen L.H., Schlagenhauf P., editors. Infectious diseases: a geographic guide. Wilev. 2017: 235-56.
- 27. Chen L.H., Leder K., Barbre K., A., et al. Business travel-associated illness: a GeoSentinel analysis. Journal of Travel Medicine. 2018: 1–10.
- 28. Schlagenhauf P., Chen L., Wilson M., et al. Sex and Gender Differences in Travel-Associated Disease. Clinical Infectious Diseases. 2010; 50: 826–832.
- 29. Warne B., Weld L. H., Cramer J. P., et al. Travel-Related Infection in European Travelers. Journal of Travel Medicine. 2014; 21 (4): 248–254.
- 30. Basnyat B., Patrerson R.D. Chapter 79. Travel Medicine in Auerbach, s Wilderness Medicine. Copyright Mosby. An Imprint of Elsevier. 2017: 1808–1826.
- 31. Ottolini M. G., Rajnik M., Hickey P.W. Planning for travel With Children in the ModernWorld. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2015; 45: 209-214.
- 32. Costaa M., Oberholzer-Rissb M., Christoph C., et al. Pre-travel health advice guidelines for humanitarian workers: A systematic review. Travel Medicine and Infections Disease. 2015; 13 (6): 449-465.
- 33. Steffen R., Behrens R.H., Hill D.R., et al. Vaccine-Preventable Travel Health Risks: What Is the Evidence What Are the Gaps? Journal of Travel Medicine. 2015; 22 (1):
- 34. Steffen R. Travel vaccine preventable diseases—updated logarithmic scale with monthly incidence rates. Journal of Travel Medicine. 2018: 1–3.
- 35. Lopez-Gigosos R, Campins M, Calvo M., et al. Effectiveness of the WC/rBS oral cholera vaccine in the prevention of traveler's diarrhea: a prospective cohort study. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2013; 9 (3): 692–698.
- 36. Barnett E.D., Kozarsky P.E., Steffen R. Chapter 71. Vaccines for International Travel in Plotkin's Vaccines. Copyright by Elsevier. 2018: 1383–1401.
- 37. Boubaker R., Meige P, C. Mialet, et al. Travellers' profile, travel patterns and vaccine practices a 10-year prospective study in a Swiss Travel Clinic. Journal of Travel Medicine. 2016; 23 (1): 1-9.

- 38. Gundacker N. D., Rolfe R. J., Rodriguez J. Infections associated with adventure travel: A systematic review. Travel Medicine and Infectious Disease. 2017; 16: 3–10. 39. WHO. Vaccine-preventable diseases and vaccines. 2017. P. 61. Доступно на: http://www.who.int/ith/ITH-Chapter6.pdf?ua=1. 40. Письмо Роспотребнадзора от 12.02.2018 №01/1845-2018-32. О профилактике желтой лихорадки. Доступно на: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\_ID=9694&sphrase\_id=1396031.
- 41. Li S.W., Zhao Q., Wu T., Chen S., et al. The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015; 11, (4): 908–14.
- 42. Aziza M. M., Abd El-Megeeda H. S., Abd Ellatifb M. A. M. Pre-travel health seeking practices of Umrah pilgrims departing from Assiut International Airport, Egypt. Travel Medicine and Infectious Disease. 2018; 23: 72-76.

#### References

- The World Population Prospects 2017 Revision. United Nations. New York. 2017: 46. Available at: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/ WPP2017DataBooklet pdf. Accessed: 10 July 2018.
- World Tourism Organization (UNWTO), 2018. Available at: http://media.unwto.org/press-release/2018-01-15/2017-international-tourism-results-highest-seven-2. years
- . UNWTO. Tourism Highlights 2017 Edition. Available at: http://publications.unwto.org/publication/tourism-and-sustainable-development-goals-journey-2030.
- Federal'noe agentstvo po turizmu. Vyborochnaya statisticheskaya informaciya, rasschitannaya v sootvetstvii s Oficial'noj statisticheskoj me-todologiej ocenki chisla v»ezdnyh i vyezdnyh turistskih poezdok, 2018. Available at: https://www.russiatourism.ru/. Accessed: 10 July 2018. (In Russ).
- Glaesser D., Kester J, Paulose H, et al. Global travel patterns: an overview. Journal of Travel Medicine. 2017; 24 (4):1–5. doi: 10.1093/jtm/tax007.
- Erovichenkov AA. Aktual'nye aspekty mediciny puteshestvij. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2013; 4: 27–33.(In Russ).
- Bomsztyk M, Arnold R. Infections in Travelers. Medical Clinics Of North Ameri-ca. 2013; 97:697–720. doi:10.1016/j.mcna.2013.03.004.
- Keystone JS. editor. Travel Medicine. 2013. SAUNDERS an imprint of Elsevier Inc:596. doi: 10.1016/B978-1-4557-1076-8.00056-9.
- Al-Tawfiq JA, Zumla A, Memish ZA. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. Travel Med. Infect. Dis. 2014; 12 (5): 422–428. doi:10.1016/j. tmaid.2014.06.007. 2014.
- 10. Heymann DL, Mackenzie JS, Peiris M. SARS legacy: outbreak reporting is expected and respected. Lancet. 2013; 381 (9869): 779-781.
- Rothe C., Jong EC. Emerging Infectious Diseases and the International Traveler In: Sanford C. Pottinger PS, Jong EC, ed.. The travel and tropical medicine manual. Edinburgh, Elsevier: 2017: 27-35.
- 12. Erovichenkov A.A., Maleev V.V., Vdovina E.T., et al. Zavoznoj sluchaj bolezni, vy`zvanny`j virusom Chikungun`ya. Medicinskaya parazitologiya i parazitarny`e bolezni. 2013; 3: 52-54 (In Russ).
- O sostoyanii sanitarno-e`pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvenny`j doklad.-Moskva: Federal`naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity` prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka; 2018:268. (In Russ).
- 14. Rospotrebnadzor. Statisticheskie materialy`. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\_detail.php?ID=8217&sphrase\_ id=991531. Accessed: 10 July 2018. (In Russ).

  15. Nissan B, Lachish T, Schwartz E. The effectiveness of empirical anti-parasitic treatment in returning travellers with persistent abdominal symptoms. Journal of Travel
- Medicine; 2017: 1-7. doi: 10.1093/jtm/tax083.
- 16. Zvereva NN, Sajfullin RF, Sajfullin MA, i dr. Infekcionnye zabolevaniya u detej posle mezhdunarodnyh puteshestvij. Infekcionnye bolezni. 2018; 16(3): (In Russ).
- 17. Prikaz Departamenta zdravoohraneniya g. Moskvý №675 ot 19.09.2017 g. «Ob obespechenii meropriyatij po preduprezhdeniyu zanosa i rasprostraneniya infekcionnyh (parazitarnyh) boleznej, trebuyushchih provedeniya meropriyatij po sanitarnoj ohrane territorii goroda Moskvy». Available at: http://mosgorzdrav.ru. Accessed: 10 July 2018. (In Russ).
- 18. Griffiths K, Savini H, Brouqui P. Surveillance of travel-associated diseases at two referral centres in Marseille, France: a 12-year survey. Journal of Travel Medicine. 2018; 25 (1): 1-9. doi: 10.1093/jtm/tay007.
- Hirata K, Ogawa T, Fujikura H, et al. Characteristics of health problems in returned overseas travelers at a tertiary teaching hospital in a suburban area in Japan. Journal of Infection and Chemotherapy. 2018; 24: 682-5. doi: 10.1016/j.jiac.2018.02.003.
- 20. International Society of Travel Medicine. Available at: ttps://www.istm.org/. Accessed: 10 July 2018.
- International travel and health (WHO). Available at: www.who.int/ith/en. Accessed: 10 July 2018.
- Monge-Maillo B, Norman FF, Perez-Molina JA. Travelers visiting friends and relatives (VFR) and imported infectious disease: Travelers, immigrants or both? A comparative analysis. Travel Medicine and Infectious Disease. 2014; 12 (1): 88–94. doi: 10.1016/j.tmaid.2013.07.004.
- 23. Abubakar I, Gautret P, Brunette GW, et al. Global perspectives for prevention of infectious diseases associated with mass gatherings. Lancet Infect. Dis. 2012; 12:
- 24. Pshenichnaya N, Petersen E, Patel D, et al. Football fever in Russia: Infectious disease risks and the FIFA world cup 2018. Travel Medicine and Infectious Disease. 2018; 24: 4-6. doi:10.1016/j.tmaid.2018.06.010.
- Svensson P, Sundbeck M, Persson KI, el al. A meta-analysis and systematic literature review of factors associated with sexual risk-taking during international travel. Travel Medicine and Infectious Disease. 2018;24:65–88. doi:10.1016/j.tmaid.2018.03.002. 26. Pshenichnaya N, Paul M, Erovichenkov A. Chapter 17. Eastern Europe. In: Petersen E, Chen LH., Schlagenhauf P, editors. Infectious diseases: a geographic quide.
- Wiley. 2017: 235-56.
- Chen LH, Leder K, Barbre KA, et al. Business travel-associated illness: a GeoSentinel analysis. Journal of Travel Medicine. 2018: 1–10. doi: 10.1093/jtm/tax097. Schlagenhauf P, Chen L, Wilson M, et al. Sex and Gender Differences in Travel-Associated Disease. Clinical Infectious Diseases. 2010; 50: 826–32. doi: 10.1086/650575.
- Warne B, Weld LH, Cramer JP, et al. Travel-Related Infection in European Travelers. Journal of Travel Medicine. 2014; 21 (4): 248–254. doi:10.1111/jtm.12120
- Basnyat B, Patrerson RD. Chapter 79. Travel Medicine in Auerbach,s Wilderness Medicine. 2017. Copyright Mosby. An Imprint of Elsevier. P.1808-1826.

- 31. Ottolini MG, Rajnik M, Hickey PW. Planning for travel With Children in the ModernWorld. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2015; 45: 209–214. doi: 10.1016/j.cppeds.2015.06.002.
- 32. Costaa M, Oberholzer-Rissb M, Christoph C, et al. Pre-travel health advice guidelines for humanitarian workers: A systematic review. Travel Medicine and Infections Disease. 2015;13(6):449–465. doi: 10.1016/j.tmaid.2015.11.006.
- 33. Steffen R, Behrens RH, Hill DR, et al. Vaccine-Preventable Travel Health Risks: What Is the Evidence What Are the Gaps? Journal of Travel Medicine. 2015; 22 (1): 1–12. doi:10.1111/jtm.12171.
- 34. Steffen R Travel vaccine preventable diseases updated logarithmic scale with monthly incidence rates. Journal of Travel Medicine. 2018: 1–3. doi: 10.1093/jtm/tay046.
- 35. Lopez-Gigosos R, Campins M, Calvo M, et al. Effectiveness of the WC/rBS oral cholera vaccine in the prevention of traveler's diarrhea: a prospective cohort study. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2013; 9 (3): 692–698. doi:10.4161/hv.23267.
- 36. Barnett ED, Kozarsky PE, Steffen R. Chapter 71. Vaccines for International Travel in Plotkin's Vaccines. Copyright by Elsevier. 2018: 1383–1401.
- 37. Boubaker R, Meige PC, Mialet C, et al. Travellers' profile, travel patterns and vaccine practices a 10-year prospective study in a Swiss Travel Clinic. Journal of Travel Medicine. 2016; 23 (1):1–9. doi: 10.1093/jtm/tav017.
- 38. Gundacker ND, Rolfe RJ, Rodriguez J. Infections associated with adventure travel: A systematic review. Travel Medicine and Infectious Disease. 2017; 16: 3 10. doi: 10.1016/i.tmaid.2017.03.010.
- 39. WHO [Internet]. Vaccine-preventable diseases and vaccines. 2017. P. 61. Available at: http://www.who.int/ith/ITH-Chapter6.pdf?ua=1. Accessed: 10 July 2018.
- 40. Pis⋅mo Rospotrebnadzora ot 12.02.2018 №01/1845-2018-32. O profilaktike zheltoj lihoradki. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\_ID=9694&sphrase\_id=1396031. Accessed: 10 July 2018 (In Russ).
- 41. Li SW, Zhao Q, Wu T, Chen S, et al. The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2015; 11(4): 908–14. doi: 10.1080/21645515.2015.1008870.
- 42. Aziza MM, Abd El-Megeeda HS., Abd Ellatifb MAM. Pre-travel health seeking practices of Umrah pilgrims departing from Assiut International Airport, Egypt. Travel Medicine and Infectious Disease. 2018; 23: 72–76. doi:10.1016/j.tmaid.2018.04.012.

#### Об авторах

- Александр Анатольевич Еровиченков д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, профессор Российской медицинской академии непрерывного профессионально образования.115470, Москва, Нагатинская набережная дом 40/1-461. +7-903-719-08-11, Факс +7(495) 841-93-21, alexerov1@mail.ru
- Надежда Николаевна Зверева к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ.
- Мухаммад Абдулфаритович Сайфуллин к. м. н., заведующий 11 инфекционным отделением Инфекционная клиническая больница № 1 Москвы.
- Наталья Владимировна Околот главный врач Городской поликлиники № 166, Москвы.

#### **About the Authors**

- Aleksandr A. Erovichenkov Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development
- Nadezhda N. Zvereva Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases in Children of Pirogov Russian National Research Medical University
- Muhammad. A. Sayfullin Cand. Sci. (Med.), head of infectious diseases department of Moscow Infectious Clinical Hospital №1
- Natalya V. Okolot head of Moscow City polyclinic № 166.

#### информация ерб воз

#### В Европейском регионе отмечено рекордно высокое число случаев кори

За первые шесть месяцев 2018 г. в Европейском регионе ВОЗ вирусом кори были инфицированы более 41 000 детей и взрослых. Общее число инфицированных за этот период значительно выше чем за 12 месяцев каждого предыдущего года в нынешнем десятилетии. С 2010 по 2017 г. самый высокий годовой показатель общего числа случаев кори был зарегистрирован в 2017 г. (23 927 случаев), а самый низкий — в 2016 г. (5273 случая). Согласно ежемесячным отчетам стран, в этом году от кори уже умерли по меньшей мере 37 человек.

В этом году в семи странах Региона (Греции, Грузии, Италии, Российской Федерации, Сербии, Украине и Франции) было зафиксировано более 1000 случаев инфекции у детей и взрослых. Больше всего пострадала Украина, где число заболевших превысило 23 000 человек, что составляет более половины от общего числа инфицированных лиц в масштабах всего Региона. Во всех вышеперечисленных странах были отмечены случаи смерти, связанные с этой болезнью. Самое большое число умерших (14 человек) зарегистрировано в Сербии.

По опубликованным результатам последней оценки, проведенной Европейской региональной комиссией по верификации элиминации кори и краснухи (РКВ), видно, что в 43 из 53 государств-членов Европейского региона ВОЗ была прервана эндемичная передача кори, а в 42 – эндемичная передача краснухи. Эти данные основаны на материалах отчетов за 2017 г.

В то же время РКВ выражает обеспокоенность в связи с ненадлежащим уровнем эпиднадзора за болезнью и низкими показателями охвата иммунизацией в ряде стран. РКВ также пришла к выводу о том, что цепочки передачи вируса кори сохранялись на протяжении более чем 12 месяцев в некоторых странах, которые ранее

прервали эндемичную передачу этой болезни, а теперь вновь оказались в группе эндемичных по кори стран.

«Этот частичный регресс показывает, что любой человек, у которого нет иммунитета к данной болезни, остается уязвимым перед ней вне зависимости от того, где он проживает, и что все страны должны и далее прилагать усилия к тому, чтобы увеличить охват и ликвидировать пробелы в иммунизации населения, даже если им уже присвоен статус стран, где была прервана передача или достигнута элиминация данной болезни», — отмечает д-р Nedret Emiroglu, директор Отдела по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения и инфекционным болезням, ЕРБ ВОЗ.

#### Корь можно остановить

Хотя охват иммунизацией двумя дозами вакцины с противокоревым компонентом подлежащих иммунизации детей в Регионе вырос с 88 (2016 г.) до 90% в 2017 г., но при некоторые районы сообщают о достижении 95% охвата, другие — ниже 70%.

«Сейчас, когда миновала половина срока реализации Европейского плана действий в отношении вакцин, нам нужно отметить наши успехи, не забывая при этом о тех людях, которые остаются уязвимыми перед инфекцией и защите которых мы должны уделять первоочередное и постоянное внимание, — говорит д-р Zs. Jakab, директор Европейского регионального бюро ВОЗ. — Мы можем остановить эту смертельно опасную болезнь. Но добиться успеха мы сможем только в том случае, если каждый из нас будет выполнять свою роль, а именно — вакцинировать своих детей, себя, своих пациентов и население своих стран, а также напоминать другим о том, что иммунизация спасает жизнь».

Источник: http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2018/measles-cases-hit-record-high-in-the-european-region

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-96-99

## От «госпитальных миазм» к «госпитальной инфекции»

С. A. Свистунов¹ (svistunoww@rambler.ru), И. A. Свистунова²,

А. А. Кузин<sup>1</sup>, Д. А. Жарков<sup>1</sup>

- <sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург
- <sup>2</sup>Государственный музей-заповедник «Павловск», Санкт-Петербург

#### Резюме

Здоровье военнослужащих всегда являлось одним из основных факторов, играющим решающую роль в сражении. Огромное значение в сохранении здоровья личного состава войск, наряду с надлежащим их благоустройством, играет уровень развития медицинских знаний военных врачей. Во время войн XIX—XX столетий санитарные потери войск всегда были огромными и многократно превосходили потери во время сражений. Санитарные потери обуславливались главным образом инфекциями, в том числе и раневыми. Инфекционные осложнения ран различного генеза остаются одной из самых сложных проблем хирургии как мирного, так и военного времени. Необходимо отметить, что о заразном начале инфекционных заболеваний впервые высказался Л. Пастер в 1862 г., а в 1865 г. английский хирург Дж. Листер предложил использовать карболовую кислоту для обработки инфицированных ран. В те годы была заложена основа антисептики, способствовавшая значительным успехам в хирургии. В настоящее время на смену классическим возбудителям инфекционных заболеваний пришли новые микроорганизмы, способствующие развитию инфекционных осложнений, увеличению сроков лечения и летальности.

Ключевые слова: война, хирургия, раненые, инфекционные осложнения, летальность

**Для цитирования:** Свистунов С. А., Свистунова И. А., Кузин А. А. и др. От «госпитальных миазм» к «госпитальной инфекции». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 96–99 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-96-99

#### From «Hospital Mias» to «Hospital Infection»

S. A. Svistunov<sup>1</sup>, I. A. Svistunova<sup>2</sup>, A. A. Kuzin<sup>1</sup>, D. A. Zharkov<sup>1</sup> DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-96-99

- <sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Ministry of Defense, St. Petersburg
- <sup>2</sup> The State Museum «Pavlovsk», St. Petersburg

#### **Abstract**

The health of servicemen has always been one of the main factors playing a decisive role in the battle. The level of development of medical knowledge of military doctors plays an enormous role in maintaining the health of the personnel of the troops, together with their proper improvement. Sanitary losses of troops during the wars of the XIX-XX centuries have always been huge and depended mainly on infections, including wound infections, which many times exceeded the number of deaths during battles. Infectious complications of wounds of different genesis remain one of the most difficult problems of surgery in both peaceful and wartime. It should be noted, that Louis Pasteur was the first who spoke about infectious diseases at infectious diseases in 1862, and already in 1865, on the basis of Pasteur's experiments, the English surgeon Joseph Lister suggested using carbolic acid to fight infected wounds. These works laid the foundation of antiseptics, contributing to significant success in surgery. At the present time, new microorganisms have come to replace the classical pathogens of infectious diseases, contributing to the development of infectious complications, an increase in the duration of treatment and lethality.

Keywords: war, surgery, wounded, infectious complications, lethality

**For citation:** Svistunov S. A., Svistunova I. A., Kuzin A. A. et al. From «Hospital Mias» to «Hospital Infection». Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 96–99 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-96-99

пидемии – постоянный и неизбежный спутник всех войн и народных бедствий – так гласит одно из положений эпидемиологии, основанное на длительном и горьком опыте ряда столетий [1]. Великий отечественный хирург Н. И. Пирогов писал: «Война – это травматическая эпидемия» [2]. Практически во всех сражениях количество раненых и больных превышало количество убитых.

В истории вооруженных конфликтов XIX-XX столетий большой интерес представляет Отечественная война 1812 г., когда в связи с развитием вооружения резко возросли потери от ранений, увеличилось количество безвозвратных потерь. Так, 5 августа 1812 г. под г. Смоленском из 310 тыс. участников сражения потери с обеих сторон составили 19 тыс. человек. Перед глазами неприятеля в г. Смоленске открылась следующая картина: весь город был усеян мертвыми и ранеными. До 60 лекарей неприятельской армии, разделившись на группы по 4 человека, распределились

по городу для оказания помощи раненым. Все свободные помещения были приспособлены под лазареты [3]. Чтобы составить представление о действительных размерах потерь вследствие ранений, необходимо обратиться к материалам истории Кексгольмского гренадерского полка, который за три года ведения боевых действий (1812-1814 гг.) потерял: убитыми в боях 616 человек, ранеными - 1500 [4]. Инфекционные осложнения от огнестрельных ран значительно ухудшали исходы ранений. Смертность от инфекционных осложнений ранений во время Отечественной войны в обеих армиях была огромной. Из воспоминаний военного врача наполеоновской армии Г.-У.-Л. Рооса известно, что во время ведения боевых действий во французских войсках во всех частях свирепствовал «военный тиф» и «военная чума», уносившие массу жертв. Представляют интерес его воспоминания об одном случае: «Среди умиравших от военной чумы был пленный унтер офицер, которому пуля раздробила правое колено; нога была ампутирована, и рана начала заживать. При отступлении он был взят в плен и с транспортом больных прибыл в Шишов. Здесь зажившая рана снова открылась; кожа, и мускулы далеко разошлись, и наружу выступила черная гниющая кость...... ». На вопрос: «Почему я должен так страдать и переносить так много несчастий?» врач ответил: «Ваша болезнь такого рода, что нельзя ожидать улучшения ни от нашего искусства, ни от вашей физической силы; потому просите у Бога простить вам ваши грехи. Он может вас скоро отозвать». Через несколько дней он умер [5]. Летальность среди раненых французов, оставленных в г. Вильно отступающей армией Наполеона достигала 83% (из 30 тыс. больных и раненых умерло 25 тыс.) [6].

Другим тяжелым испытанием для нашего народа была Крымская кампания 1854-1856 гг. Представление о состоянии практической медицины того периода на основе отчета, составленного доктором Шеню «О санитарном состоянии французской армии в Крыму и в Турции в 1854, 1855 и 1856 годах», дает И. И. Мечников: «Из армии, состоявшей из трехсот слишком тысяч душ (309 268 чел.), было убито немного более десяти тысяч (10 240), т.е. несколько выше трех процентов (3,31%). От болезней же и от последствий ран умерло более чем в восемь раз больше (85 375 или 27,6%). Другими словами, более четверти всего состава армии стало жертвой болезней, развившихся после ранений или независимо от них. Во время перенесения и перевозки многие раненые умирали от внезапного кровотечения, другие - становились жертвою рожистого воспаления, пролежней, антонова огня, общего нагноения, госпитальной гангрены». Особенно ярко развитие осложнений, связанных с хирургическими вмешательствами при ранениях, демонстрируют следующие строки: «От госпитальной гангрены

погибали особенно раненые, подвергшиеся ампутациям. Смертность раненых, у которых было отнято бедро, была ужасна. Из 1681 подвергшихся этой операции только 136 (8%) остались в живых, смертность таким образом составила 92%. Ампутация голени переносилась легче, но и после неё умерло около тысячи оперированных (938), или чуть более 71%. Гнойное заражение развивалось почти во всех перевязочных пунктах». В одном месте своего дневника доктор Шеню замечает: «Неуспехи хирургии приводят в отчаяние». Еще хуже обстояли дела в русской армии. С 1853 по 1856 г. убитых в бою насчитывалось около 30 тыс., а умерших от ран и болезней 600 тыс., т.е. в 20 раз больше [7]. Описание того периода оставил потомкам великий русский хирург Н. И. Пирогов: «Беспрестанный прилив и отлив раненных, частая перемена врачей, транспорты в отдаленные местности, и недостаток времени, - все это делало невозможным следить за ходом ран, и за исходом операций» [2], «... и вот перевязочный пункт быстро переполняется сносимыми раненными; весь пол, если этот пункт находится в закрытом пространстве (как например это было в Николаевских казармах и в дворянском собрании в Севастополе), заваливается ими, их складывают с носилок как ни попало, скоро заполняется ими вся окружность, так что и доступ к перевязочному пункту делается труден; в толкотне и хаотическом беспорядке слышатся только вопли, стоны и последний хрип умирающих...» [2].

О высокой смертности от инфекционных осложнений ран можно судить также по письмам военного хирурга Ш. Седийо (Ch. Cedillo), заведовавшего походным госпиталем в Эльзасе во время франко-прусской войны (1870 – 1871). «Страшная смертность среди раненых», – писал он Л. Пастеру: «Места сосредоточения раненых можно сразу узнать по резкому запаху гниения. Сотни, тысячи раненых с бледными лицами, на которых еще не угас последний луч надежды на жизнь и воля к жизни, погибают на 8–16 день от госпитальной гангрены...» [8].

Переломным периодом в лечении раненых и больных явились труды Л. Пастера, в основе которых лежала биологическая теория брожений. Ученый показал, что «нагноение» подобно «гниению» является следствием попадания в рану живых существ «микробов». Повторив опыты Л. Пастера, Дж. Листер предложил новый метод борьбы с инфекционными осложнениями у раненых и хирургических больных с использованием карболовой кислоты. Введение обеззараживания в хирургическую практику сделало возможным проведение большого количества новых операций [7]. Эти открытия явились поворотным этапом в хирургии и началом новой эпохи развития медицинской науки.

Во время русско-японской войны (1904–1905 гг.) в структуре санитарных потерь стали преобладать осколочные ранения, чаще сопровождавшиеся

развитием раневой инфекции. Если во время Крымской кампании соотношение раненых к убитым составляло 0,6:1, то во время русско-японской войны, когда рациональное хирургическое лечение ран обогатилось новыми знаниями о происхождении госпитальных миазм это соотношение, составило 0,2:1, т.е. почти в три раза меньше. Отсюда можно сделать заключение, что только в русской армии во время русско-японской войны, благодаря применению новых способов лечения ран, было спасено 10 тыс. человек [7]. Консервативная тактика в лечении раненых огнестрельным оружием господствовала и в начале первой мировой войны (1914-1918 гг.), которая по своей кровопролитности и продолжительности превзошла все войны XIX столетия вместе взятые [9]. Госпитали, по свидетельству очевидцев, «тонули в гное». В первую мировую войну Россия потеряла убитыми более 2 млн человек и около 3 млн раненых. Летальность среди раненых в российской армии того времени составляла 13,5% [10].

Масштабы боевых действий и характер применяемого оружия меняли структура санитарных потерь. Так, в ходе Великой Отечественной войны (ВОВ) преобладали осколочные (56,8%) и огнестрельные пулевые (43,1%) ранения. Число хирургических операций постепенно увеличивалось, достигнув 60–70%. Санитарные потери ранеными в ВОВ составили более 15 млн человек, летальность — 7,5%.

Особенностями войны в Афганистане было большое количество раненых от минно-взрывного оружия (до 30% санитарных потерь хирургического профиля) [10]. Если сравнить структуру боевых огнестрельных ранений по локализации в Афганистане и в период ВОВ, то обращает на себя внимание значительное увеличение удельного веса ранений в голову и шею (16,5 против 11,31%), живот (8,32 против 2,39%), ранений нижних конечностей (37,71 против 34,55%) [11]. Возросла тяжесть боевой травмы, более чем у половины раненых наблюдались множественные и сочетанные ранения. За девять лет войны в Афганистане санитарные потери ранеными составили 50 127 человек, летальность – 4,7%. В ходе антитеррористической операции в Чеченской Республике санитарные потери ранеными составили 16 098, летальность -1,3% [10].

Значительные успехи в хирургии военного времени нашли свое отражение и в хирургии мирного времени. Сотрудники Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова много лет занимаются изучением местных, висцеральных и генерализованных форм инфекционных осложнений, как в военное, так и в мирное время [10, 12]. Частота развития этих осложнений зависит от типа хирургического вмешательства и определяется риском развития инфекционных осложнений

в зависимости от степени контаминации раны во время операции. На основании этого выделяют:

- чистые раны (неинфицированные операционные раны без признаков воспаления). Риск развития инфекционных осложнений 1–5%;
- условно чистые раны (операционные раны, проникающие в дыхательные пути, пищеварительный тракт, половые или мочевыводящие пути при отсутствии необычного заражения). Риск развития инфекционных осложнений 3–11%;
- загрязненные (контаминированные) раны (операционные раны со значительным нарушением техники стерильности или со значительной утечкой содержимого из желудочно-кишечного тракта). Риск развития инфекционных осложнений 10–17%;
- грязные (инфицированные) раны (операционные раны, в которых микроорганизмы, вызвавшие послеоперационную инфекцию, присутствовали в операционном поле до начала операции). Риск развития инфекционных осложнений 25–27% [13].

В настоящее время значительно расширились понятия об этиологии и причинах возникновении инфекционных осложнений, которые включает в себя не только инфекции, проявившиеся в условиях стационара, но и инфекции, возникающие при оказании медицинской помощи и в других медицинских организациях. С 2011 г. в соответствии с Национальной концепцией эти инфекции принято называть «инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи». В настоящее время такое определение используется ВОЗ, в нормативных документах большинства стран мира и научной литературе [14].

Таким образом, борьба с инфекционными осложнениями ран всегда была в сфере интересов хирургов. Высокая летальность после ранений и хирургических вмешательств зачастую делала хирургов бессильными в борьбе с развившимися инфекционными осложнениями. Выдающиеся открытия Л. Пастера и Дж. Листера позволили снизить летальность от инфекционных осложнений ран с 83% в Отечественной войне 1812 г. до 1,3% в ходе проведения антитеррористической операции в Чеченской Республике.

В последнее время значительное внимание уделяется профилактике инфекционных осложнений хирургии мирного времени. Эта работа входит в сферу интересов, как практикующих врачей, так и эпидемиологов, микробиологов, фармакологов, гигиенистов и др. Успехи в профилактике инфекционных осложнений зависят от совместной работы администрации медицинской организации в тесном сотрудничестве со специалистами медико-профилактического профиля.

#### Литература

- Опыт советской медицины в Великой отечественной войне 1941–1945 гг. Москва. Медгиз. 1955; 32: 144.
- Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии, взятые из наблюдений военно-госпитальной практики и воспоминаний о крымской войне и кавказской экспедиции Н. И. Пирогова. Дрезден., 1865; 1: 443.
- Вороновский В. М. Отечественная война 1812 г. в пределах Смоленской губернии. Санкт Петербург. 19126: 428.
- Мередих В. Ф. 165 лет Кексгольмского гренадерского Императора австрийского полка. 1710–1875. Варшава; 1876: 141.
- Роос Г. С Наполеоном в Россию. Воспоминания врача о походе 1812 г. Перевод с немецкого А. Я. Павловой. СПб.: Типография «Лучь». 1912. 176 с. 5.
- Столетие военного министерства 1802-1902. Главное военно-медицинское управление. Исторический очерк. Санкт Петербург. 1902; VIII, Ч. IV: 306. 6.
- Мечников И. И. Основатели современной медицины. Пастер-Листер-Кох. Москва. Научное слово. 1915: 136.
- 8. Яновская М. И. Пастер. Жизнь замечательных людей. Серия биографий. Москва. Молодая гвардия. 1960; 16 (306): 360.
- История военной медицины России. Москва.: Военное издательство. 2008; 3: 558.
- 10. Гуманенко Е. К. Военно-полевая хирургия. Е. К. Гуманенко, ред. Санкт Петербург.: Фолиант. 2004: 462.
- Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979–1989 гг. Москва, 2006: 466.
- Свистунов С. А. Эпидемиологическое обоснование ранней этиологической диагностики и мониторинга возбудителей инфекционных осложнений у по-12. страдавших с тяжелыми травмами: автореф. дис. ... канд. мед. наук; 14.02.02; 03.02.03. Санкт Петербург. 2011: 21.
- СанПиН 2.1.3.2630-10 Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. Москва. 2010: 177.
- Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н. Новгород. Ремедиум Приволжье. 2012: 84.

#### References

- Opyt sovetskoj mediciny v Velikoj otechestvennoj vojne 1941-1945 gg. Moscow. 1955; 32: 144 (in Russian)
- Pirogov N. I. Nachala obshhej voenno-polevoj xirurgii, vzyatye iz nablyudenij voenno-gospitalnoj praktiki i vospominanij o krymskoj vojne i kavkazskoj ekspedicii 2. N. I. Pirogova. Drezden. 1865; 1: 443 (in Russian).
- Voronovskij V. M. Otechestvennaya vojna 1812 g. v predelax Smolenskoj gubernii. Saint Petersburg, 1912: 428 (in Russian).
- Meredix V. F. 165 let Keksgolmskogo grenaderskogo Imperatora avstrijskogo polka. 1710–1875. Varshava. 1876: 141 (in Russian).
- Roos G. S napoleonom v Rossiyu. Vospominaniya vracha o poxode 1812 g. Perevod s nemeckogo A. Ya. Pavlovoj. Saint Petersburg. 1912: 176 (in Russian).
- Stoletie voennogo ministerstva 1802-1902. Glavnoe voenno-medicinskoe upravlenie. Istoricheskij ocherk. Saint Petersburg, 1902; VIII, Ch. IV: 306 (in Russian).
- 7. Mechnikov I. I. Osnovateli sovremennoj mediciny. Paster-Lister-Koh. Moscow. 1915: 136 (in Russian).
- Yanovskaya M. I. Paster. Zhizn zamechatelnyx lyudej. Seriya biografij. Moscow, 1960; 16 (306): 360 (in Russian). Istoriya voennoj mediciny Rossii. Moscow. 2008; 3: 558 (in Russian). 8.
- 10. Gumanenko E.K. Voenno-polevaya xirurgiya. Ed. E. K. Gumanenko. Saint Petersburg. 2004: 462 (in Russian).
- Opyt medicinskogo obespecheniya vojsk v Afganistane 1979-1989 gg. Moscow. 2006: 466 (in Russian).
- Svistunov S. A. Epidemiologicheskoe obosnovanie rannej etiologicheskoj diagnostiki i monitoringa vozbuditelej infekcionnyx oslozhnenij u postradavshix s tyazhelymi travmami: avtoref. dis. ... cand. sci. (med.). 14.02.02; 03.02.03. Saint Petersburg. 2011: 21 (in Russian).
- SanPiN 2.1.3.2630-10 Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k organizaciyam, osushhestvlyayushhim medicinskuyu deyatelnost. Moscow. 2010: 177
- Pokrovskij V. I., Akimkin V. G., Briko N. I. et al. Nacionalnaya koncepciya profilaktiki infekcij, svyazannyx s okazaniem medicinskoj pomoshhi, i informacionnyj material po ee polozheniyam. N. Novgorod. 2012: 84 (in Russian).

#### Об авторах

- Сергей Александрович Свистунов к. м. н., старший преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Минобороны России. ORCID (0000-0002-8138-5103). 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева. +7-961-801-57-17. svistunoww@rambler.ru
- Ирина Александровна Свистунова специалист отдела экспозиционно-выставочной деятельности Государственного музея-заповедника «Павловск», Санкт-Петербург,
- Александр Александрович Кузин д. м. н., доцент, доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург.
- Денис Александрович Жарков преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург. ORCID (0000-0001-5690-2861).

#### **About the Authors**

- Sergey A. Svistunov Cand. Sci. (Med.), senior lecturer at the Department of general and military epidemiology of S. M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg) ORCID (0000-0002-8138-5103). 194044 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg, Russia.+7-961-801-57-17. svistunoww@rambler.ru
- Irina A. Svistunova specialist of exposition and exhibition department of the State museum Pavlovsk, Saint Petersburg.
- Aleksandr A. Kuzin Dr. Sci. (Med.), associate professor at the Department of general and military epidemiology of S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg.
- Denis A. Zharkov lecturer at the department of general and military epidemiology of S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg.

10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

# Вирус папилломы человека – новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения

А. М. Мудунов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

#### Резюме

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Смертность от этой патологии не меняется на протяжении уже нескольких десятилетий, несмотря на значительные успехи и достижения в современной клинической онкологии. В статье детально рассмотрены и проанализированы: этиологическая роль в развитии рака ротоглотки вируса папилломы человека (ВПЧ); половые и возрастные особенности ВПЧ-ассоциированного рака, различные методы предиктовой диагностики, специфическая профилактика. Сделаны выводы: папилломавирусная инфекция является основной причиной резкого и продолжающегося роста заболеваемости раком ротоглотки в основном среди мужчин во многих странах мира; вакцинация несет позитивные ожидания в профилактике заболеваемости раком ротоглотки.

Ключевые слова: рак ротоглотки, вирус папилломы человека, вакцинация

**Для цитирования:** Мудунов А. М. Вирус папилломы человека — новый этиологический фактор в развитии рака органов головы и шеи. Проблемы и перспективы их решения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 100–105 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

#### The Human Papilloma Virus is a New Etiologic Factor in the Development of Cancer of the Head and Neck Organs. Problems and Prospects for their Solution

A. M. Mudunov

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow

#### Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck organs occupies the 5th place in the structure of oncological morbidity in the world. The mortality from this pathology has not changed for several decades, despite significant successes and achievements in modern clinical oncology. In article are explored and analyzed: the etiological role of human papillomavirus (HPV) in the development of oropharyngeal cancer; sexual and age specific features of HPV-associated cancer, various methods of predictive diagnosis, specific prevention. Conclusions: papillomavirus infection is the main cause of the sharp and continuing increase in the incidence of oropharyngeal cancer, mainly among men in many countries of the world; vaccination has positive expectations in the prevention of the incidence of oropharyngeal cancer.

Key words: oropharyngeal cancer, human papillomavirus, vaccination

For citation: Mudunov A. M. The Human Papilloma Virus is a New Etiologic Factor in the Development of Cancer of the Head and Neck Organs. Problems and Prospects for their Solution. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 100–105 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-100-105

Вконце 80-х годов прошлого столетия впервые появилась информация об отчетливой тенденция к резкому повышению выживаемости больных раком ротоглотки. Интересно, что тенденция прослеживалась в основном у пациентов мужского пола младше 60 лет и не наблюдалась в более старшей возрастной группе [1]. Усилия ученных, направленные на объяснение этого явления, привели к появлению серии открытий, которые кардинальным образом изменили вектор развития клинической мысли в этой отрасли онкологии. Практически сразу, на протяжении 90-х годов

прошлого столетия, стали накапливаться работы, указывающие на возможную этиологическую роль в развитии рака ротоглотки вируса папилломы человека (ВПЧ), а именно наиболее опасных с точки зрения канцерогенности 16 и 18-го типов ВПЧ [2]. К тому времени уже было доказано, благодаря работам будущего Нобелевского лауреата профессора X. цур Хаузена (Harald zur Hausen), что ВПЧ этиологически связан с развитием рака шейки матки, однако подобная связь с такой локализацией как рак ротоглотки не казалась столь очевидной в связи с сексуально ориентированной передачей

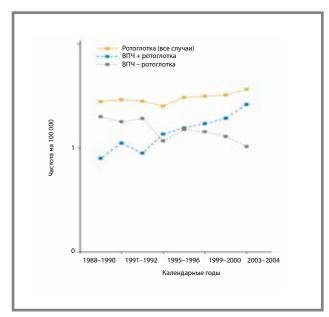
этого вида вируса [3]. Окончательный ответ был представлен в публикации ML Gillison, вышедшей в 2000 г. в журнале национального противоракового института США. В статье было доказано присутствие вирусной ДНК в ядрах опухолевых клеток и обнаружены генетические и морфологические особенности такого типа рака. Одновременно с этим стало понятно, что, несмотря на общую морфологическую принадлежность, этот «новый» тип рака ротоглотки часто не ассоциирован с основными этиологическими факторами развития плоскоклеточного рака в области головы и шеи, а именно табаком и алкоголем [4].

В 2005 г. ВОЗ включила ВПЧ в перечень этиологических факторов развития рака ротоглотки [5].

Ретроспективный анализ эпидемиологических данных, накопленных в США с конца 1980-х до середины 2000-х гг., представленный в работе A. Chaturvedi показал четкий тренд на снижение заболеваемости раком ротоглотки, этиологически связанного с алкоголем и табаком, и рост заболеваемости раком, ассоциированным с ВПЧ (рис. 1). При этом доля ВПЧ ассоциированного рака выросла с 16 до 73% от общего количества случаев рака ротоглотки (рис. 2). Интересно, что общий показатель заболеваемости раком ротоглотки менялся незначительно за тот же период времени. К 2030 г. в США ожидаемая заболеваемость раком ротоглотки увеличится на столько, что эта патология составит почти половину всех случаев рака органов головы и шеи (рис. 3), а к 2020 г. число случаев ВПЧ-ассоциированный рака ротоглотки будет выше, чем число новых случаев рака шейки матки [6].

Рисунок 1. Заболеваемость раком ротоглотки по годам в зависимости от ассоциации с вирусом ВПЧ и без нее в США

The incidence of oropharyngeal cancer by year, depending on the association with and without the HPV virus in the United States [6]



В США, по оценкам Центра по профилактике и контролю заболеваний (CDC US), рак ротоглотки является одним из всего пяти видов рака, заболеваемость которыми продолжала увеличиваться с 1975 по 2009 гг. и продолжит увеличиваться еще на протяжении 30 лет [7].

Ежегодно в мире регистрируется 600 тыс. новых случаев рака органов головы и шеи, 37 тыс. из них ассоциированы с ВПЧ. Подавляющее большинство (78%) из этих опухолей составляет рак ротоглотки, в значительно меньшем количестве рак полости рта и гортани, которые составляют всего по 2% от общего количества случаев каждый в своей группе. Подобное распределение имеет рациональное объяснение. Как известно, для реализации своего потенциалы вирусу папилломы человека необходимо достичь базального слоя эпителия, где он пенетрируется в клетку и начинает репликацию. Самым подходящим для этого местом в области верхних дыхательно-пищеварительных путей являются лакуны небных и язычной миндалин, в глубине которых имеются естественные прерывания лимфоретикулярного эпителия и доступ вируса к базальному слою не имеет препятствий в виде многослойного плоского эпителия [2].

Отдельного внимания, в связи с этим, заслуживает изучение влияния отказа от выполнения лечебных тонзиллэктомий на рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки. Так, в США частота выполнения тонзиллэктомий с 1965 по 1985 г. снизилась с 63,4 до 11,7 на 10 тыс. населения [8]. В то же время по данным популяционного анализа, проведенного в Дании, риск развития рака в области небных миндалин снижается почти на 60% в группе людей,

Рисунок 2. Частота определения папилломовирусной инфекции (ПВИ) в опухоли в США

The frequency of determination of human papillomavirus infection (PVI) in a tumor in the United States [6]

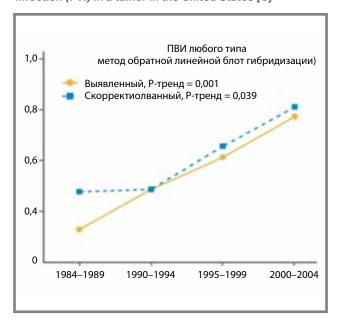
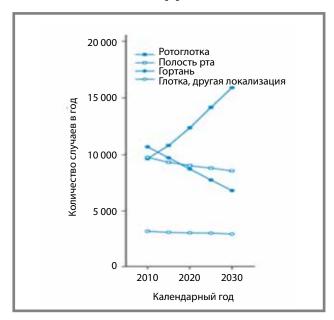


Рисунок 3. Прогнозируемая заболеваемость раком ротоглотки в США к 2030 г.

The projected incidence of oropharyngeal cancer in the United States in 2030 [6]



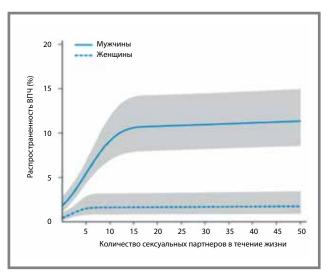
которым ранее были выполнены тонзиллэктомии, не влияя при этом на риск развития рака в области язычной миндалины [9].

ВП-ассоциированный рак головы и шеи, в отличие от рака шейки матки, преобладает в развитых странах. Самые высокие показатели (более 40%) ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки регистрируются в Европе, Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии, Японии и Южной Корее. Лидирующими же странами по распространенности этой патологии в мире являются США и страны северной Европы, где этот показатель в настоящее время превышает 75% [20]. Интересно, что ВПЧассоциированный рак ротоглотки чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин (5:1). Этот факт наиболее хорошо изучен в популяционном исследовании, проведенном в США. Так, с 2000 по 2009 г. заболеваемость раком ротоглотки в США увеличилась в 4 раза в мужской популяции по сравнению с женской [10]. Это, в свою очередь, объясняется более частым распространением носительства в орофарингеальной области в мужской популяции опасных 16 и 18 типов ВПЧ. Если говорить об общей картине, то 85% ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи связано именно с 16 и 18 типами вируса, причем 16 тип составляет почти 95% этих случаев [20].

В настоящее время убедительно доказано, что особенности сексуального поведения являются наиболее сильным фактором риска развития рака ротоглотки. По данным одного из национальных опросов, проведенных в США, с 2009 по 2012 г. в качестве основного факторов риска инфицирования опасными типами ВПЧ выступает количество сексуальных партнеров на протяжении жизни, практикующих оральный секс. Риск

## Рисунок 4. Ассоциация между количеством сексуальных партнеров в течение жизни и оральным инфицированием среди мужчин и женщин в США в возрасте от 14 до 69 лет

Association between the number of sexual partners during life and oral infection among men and women in the United States between the ages of 14 and 69 [7]



и частота инфицирования увеличиваются с ростом количества партнеров, причем в мужской популяции этот показатель продолжает в течение жизни увеличиваться вплоть до 15 партнеров (в 3 раза больше, чем в женской популяции) (рис. 4). Что, еще более примечательно, инфицируются намного чаще мужчины от женщин, чем наоборот [11].

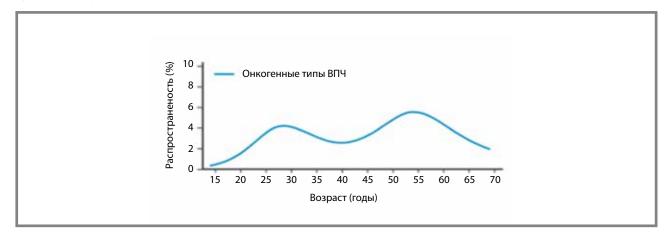
Следует отметить, что такое выраженное половое различие в частоте инфицирования ВПЧ невозможно объяснить только особенностями сексуального поведения. Основной причиной этого различия исследователи называют слабо выраженный и короткий по продолжительности иммунный ответ после развития первичной генитальной инфекции у мужчин, и, как следствие — снижение защиты при повторном инфицировании во время орального контакта. В противоположность этому значительно высокий уровень иммунного ответа у лиц женского пола в самых обычных условиях снижает риск повторного инфицирования опасным 16 типом ВПЧ на 50% [12].

Интересно, что существуют два пика инфицирования опасными типами ВПЧ через оральный контакт в мужской популяции, которые приходятся на возрастную группу 25–30 и 55–60 лет (рис. 5) [7, 13]. При этом медиана развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки составляет 58 лет [6]. Таким образом, нетрудно подсчитать, что латентный период развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки составляет примерно 10–30 лет [7].

Эффективность первичной профилактики с использованием ВПЧ-вакцин составляет 90-100% в отношении предотвращения ВПЧ-инфицирования и развития ассоциированных с ним аногенитальных предопухолевых процессов, что в свою очередь

Рисунок 5. Пики орального инфицирования онкогенными вирусами папилломы человека в мужской популяции США в возрасте от 14 до 69 лет

Peaks of oral infection with oncogenic human papillomavirus in the male population of the United States aged 14 to 69 years [7]



ожидаемо должно привести к резкому глобальному снижению заболеваемости раком шейки матки к 2050 г. [14]. В то же время вопрос эффективности вакцинопрофилактики в отношении инфицирования ВПЧ через оральный контакт, и связанные с ним заболевания, пока остается открытым. В настоящее время надзорные органы в сфере здравоохранения требуют для оценки эффективности ВПЧ-вакцин определять клинически значимые конечные точки, например, снижение частоты предопухолевой патологии, однако подобная оценка и клинические исследования невозможны для ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки, так как не существует подобных предопухолевых состояний при этой нозологии. В 2014 г. ВОЗ рекомендовала регулирующим инстанциям принимать в качестве такой оценки также показатели снижения частоты инфицирования и носительства ВПЧ как приемлемую конечную точку [15].

Так в одном из исследований было отмечено снижение инфицирования ВПЧ при оральном контакте в женской популяции при оценке через 4 года после вакцинирования в сравнении с группой плацебо [16]. Однако при очевидных успехах подобной профилактики, нельзя ожидать снижения заболеваемости раком ротоглотки в будущем раньше, чем это произойдет для рака шейки матки, учитывая более поздний возраст медианы развития ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки. В связи с этим не стоит ожидать и изменения текущего тренда заболеваемости раком ротоглотки после широкой вакцинации раньше 2060 г. [7].

Говоря о вторичной профилактике ВПЧассоциированного рака ротоглотки в популяции носителей ВПЧ, также встает вопрос отсутствия в настоящее время надежных диагностических методов определения предраковых состояний и ранних форм рака этой локализации. Определение маркеров ВПЧ-инфекции может быть полезным в выявлении групп повышенного риска. Так, в некоторых исследованиях было показано, что наличие ВПЧ-инфекции в полости рта (в общем или конкретно 16 типа) или повышенного уровня антител к вирусным частицам в плазме (L1, E6, E7) сопряжено с высоким риском развития рака ротоглотки [17]. Подобная корреляция отчасти объясняется низким распространением носительства ВПЧ 16 типа в области ротоглотки (около 1%) и антител к частицам ВПЧ 16 типа в плазме крови (0,5-5%) в популяции здоровых людей. Прогностическая значимость диагностических методик заключается в выявлении групп повышенного риска и определяется чувствительностью методик. Однако в настоящее время низкая чувствительность не дает использовать их в качестве точных диагностических тестов [18]. В одном из недавних исследований было показано, что наличие антител в крови к Еб ВПЧ 16 типа на протяжении длительного промежутка времени (более 10 лет) может быть предиктором развития рака ротоглотки, давая возможность таким образом определять группу повышенного риска [19]. И все же, несмотря на впечатляющие результаты указанных методов, редкость маркеров и низкая встречаемость ВПЧ-ассоциированного рака в общей популяции делают его скрининг чрезвычайно трудной задачей. Примерные расчеты демонстрируют следующие показатели. В США 1,3% мужчин и женщин в возрасте 40-69 лет (1,4 млн человек) являются носителями ВПЧ 16 типа в области ротоглотки. Примерно у 0,7% носителей ВПЧ 16 типа в ротоглотке в будущем реализуется ассоциированный с ним рак. В итоге для выявления одного случая ВПЧ-ассоциированного рака необходимо провести скрининг 10 500 человек [7]. Становится понятным, какие огромные ресурсы необходимо привлекать для проведения эффективного скрининга в этой группе риска.

Не менее важным вопросом является влияние нового этиологического фактора на клиническое

течение опухолевого процесса. Уже в ранних работах было показано, что ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки имеет значительно лучший прогноз в сравнении с другим типом рака, который вызван алкоголем и табаком. В большинстве случаев ВПЧ-ассоциированный рак ротоглотки диагностируется у лиц молодого возраста, не курящих или давно бросивших курить, не злоупотребляющих алкоголем. Следует отметить, что курение само по себе является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, значительно ухудшающим прогноз заболевания даже в группе ВПЧассоциированного рака. В работе К. К. Ang были получены интересные данные о влиянии курения на результаты лечения пациентов в группе рака ротоглотки. В итоге авторы выделили 3 группы пациентов в зависимости от сочетания наиболее значимых факторов риска в отношении выживаемости пациентов. Так группу низкого риска прогрессирования заболевания с самым высоким показателем общей 3-летней выживаемости (93%) составили пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки, некурящие либо рано бросившие курить, с небольшими размерами метастазов в области регионарных лимфатических узлов на шее. Группу высокого риска прогрессирования с самым низким показателем выживаемости (46%) составили пациенты с ВПЧ-негативным раком ротоглотки, со стажем курения более 10 лет, с максимальными размерами первичной опухоли (Т4 по системе TNM). Интересно, что в этом исследовании была выделена группа с промежуточным риском прогрессирования заболевания - пациенты с ВПЧ-ассоциированным раком, курящие, с выраженными метастазами в области регионарных лимфатических узлов на шее. В этой группе положительный эффект наличия ассоциации рака с вирусом ВПЧ нивелировался в значительной степени курением, приводя к выраженному снижению 3-летней выживаемости (71%) [25].

И все же чаще первичная опухоль в группе ВПЧассоциированного рака представлена опухолью небольшого или даже микроскопического размера (неопределяемая визуально), в сочетании с большими метастазами в регионарных лимфатических узлах на шее. В соответствии с предыдущей классификацией злокачественных опухолей (TNM 7) большинство таких случаев попадали в группу с IV стадией опухолевого процесса именно изза выраженного опухолевого процесса на шее. В то же время отдаленные результаты после окончания лечения в группе ВПЧ-ассоциированного рака запущенных стадий (III-IV стадии) оказываются очень высокими, при этом 3-летняя выживаемость превышает 80% [21, 22]. Получается так, что прогноз в этой группе больных несоизмеримо лучше в сравнении с опухолями ранних стадий в группе ВПЧ-неассоциированного рака ротоглотки [23]. В ряде исследований было доказано, что риск смерти в группе ВПЧ-ассоциированного рака снижается на 60-80%, что само по себе является колоссальным статистическим различием в клинической онкологии [6, 24]. Сложившаяся ситуация привела к появлению изменений в новой 8-й редакции международной классификации злокачественных опухолей (TNM 8), где для ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки опухолевый процесс любого размера и распространения не предполагает попадания в IV стадию, за исключением наличия отдаленных метастазов.

Интересным является предложение, в новой редакции ТNM, по выбору методики определения принадлежности к группе ВПЧ-ассоциированного рака ротоглотки путем обнаружения специфического белка р16 в опухоли (ИГХ-реакция). До сих пор ведутся споры об объективности отнесения опухоли к группе ВПЧ-ассоциированного рака на основании той или иной методики определения вируса в опухоли, в связи с тем, что существует определенное количество ошибочных результатов.

К прямым высокочувствительным методикам определения вируса папилломы человека в опухоли относится ПЦР-диагностика, однако следует отметить, что этот метод отличается высоким процентом ложно-положительных результатов, в связи с возможностью попадания вируса другого типа, не связанного с развитием рака, в исследуемый образец. Таким образом, клинически значимой методикой определения ВПЧ-ассоциированного рака является та, которая позволяет выявить транскрипционно активный вариант Существует несколько подобных методов - in-situ гибридизация, или ISH-реакция, ПЦР в реальном времени с определением мРНК вирусных онкопротеинов Е6 и Е7 и секвенирование ДНК. Все эти методы обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, однако высокая стоимость не позволяет интегрировать их широко в клинические исследования. Единственной альтернативой указанным методикам, обладающей всеми необходимыми преимуществами (дешевизна, быстрота выполнения, готовность к использованию) является определение в опухоли белка р16 с помощью иммуно-гистохимического анализа (мышиные антитела), который также отражает транскрипционную активность вируса в опухоли. Как известно р16 является суррогатным маркером активности ВПЧ, концентрация которого увеличивается в самой опухоли в ответ на блокировку функции протеина гена ретинобластомы (RB1) вирусным онкопротеином Е7. В связи с тем, что при ВПЧ-ассоциированном раке ротоглотки подобная ситуация наблюдается во всех случаях, этот тест оказывается истинно-положительным практически всегда. К настоящему времени во многих исследованиях доказана высокая корреляция этого метода с прогнозом заболевания при ВПЧассоциированном раке ротоглотки вне зависимости от варианта лечения [25]. Однако необходимо помнить, что потеря гена RB1, сопровождающаяся

повышенной экспрессией р16, может происходить и при ВПЧ-негативном раке (в 5-8% случаев) вследствие спорадических мутаций в опухоли. Поэтому, в отличие от рака ротоглотки, этот тест не применим к плоскоклеточному раку других локализаций в области головы и шеи, при которых частота ассоциации с ВПЧ низкая [23].

Чрезвычайно интересной является одна из работ, в которой приводятся данные о том, что рак носоглотки может быть ассоциирован с двумя типами вирусов – Эпштейна-Барр и ВПЧ. Хорошо известно, что вирус Эпштейна-Барр является этиологическим фактором рака носоглотки, особенно недифференцированного его варианта, однако не всегда этот тип вируса определяется у пациентов. Так в работе М. Н. Stenmark с соавт. приводятся данные о том, что у 30% пациентов, включенных в исследование рака носоглотки, вирус Эпштейна-Барр не выявлялся, рак был ассоциирован только с ВПЧ. Кроме этого, еще 28% пациентов вообще не имели ассоциацию ни с одним типом вируса, но курили и/или употребляли алкоголь [27]. Важно отметить, что рак носоглотки, ассоциированный с ВПЧ, отличался худшим прогнозом в плане выживаемости, чем связанный с вирусом Эпштейна-Барр. Также следует отметить, что самый плохой прогноз (общая 5-летняя выживаемость не превышала 18% в сравнении с 72% при вирусе Эпштейна-Барр ассоциированном раке) наблюдался в группе рака носоглотки, не ассоциированном с каким-либо вирусом, что вероятнее всего вызвано большой мутационной нагрузкой опухоли, возникшей на фоне длительной

провокации табаком и алкоголем [27]. Интересно, что и как полости рта, ВПЧ-ассоциированный рак носоглотки имеют худший прогноз по сравнению с раком ротоглотки. Скорее всего, причиной этого является опухолевое окружение, в частности лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.

#### Заключение

В настоящее время можно признать, что папилломавирусная инфекция является основной причиной резкого и продолжающегося роста заболеваемости раком ротоглотки в основном среди мужчин во многих странах мира. Учитывая, что этот рост продолжает набирать обороты, специалисты поднимают вопрос, не может ли это являться началом эпидемии. Учитывая то, что обнаружен точный этиологический фактор в развитии этого вида рака, встает вопрос уникальной возможности профилактики этого заболевания. Вакцинация несет позитивные ожидания в направлении сокращения заболеваемости раком ротоглотки, однако первые результаты будут получены не ранее 2060 г. По крайней мере, первые данные по оценке эффективности ВПЧ-вакцин в отношении частоты генитального инфицирования в женской популяции уже продемонстрировали серьезные успехи. Важно отметить, что помимо эпидемиологической значимости, фактор ВПЧ как этиологический фактор развития рака органов головы и шеи несет потенциальный ключ к понимаю множества вопросов в развитии и лечении этой грозной патологии.

#### Литература/References

- Gupta S, Kong W, Peng Y, Miao Q, Mackillop WJ. Temporal trends in the incidence and survival of cancers of the upper aerodigestive tract in Ontario and the United States. Int. J. Cancer 2009; 125: 2159–2165. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al: The prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis of trends by time and region. Head Neck. 2013; 35: 747–755. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 [press release] Stockholm, Sweden: The Nobel Assembly at Karolinska Institutet; 2008. Oct 6, [Accessed November 20, 2009]. Aviable at: http:// nobelprize.org/nobel\_prizes/medicine/laureates/2008/press.html.
  Gillison ML, Koch WM, Caponer RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2000; 92 (9): 709–720. International Agency for Research on Cancer (ed): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, in Human Papillomaviruses. Lyon, France, World Health Organization. 2007: 670. Anil K. Chaturvedi, Eric A. Engels et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. JCO. 10. 2011: 4294–4301.
  Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus—Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. JCO. 2015: 3235–3242.
  US Department of Health and Human Services: Trends in Hospital Utilization: United States, 1965–1986, in National Center for Health Statistics. Hyattsville, MD, Department of Health and Human Services: Publication, 1989.
- 3.

- US Department of Health and Human Services: Trends in Hospital Utilization: United States, 1905-1986, in National Center for fleafur statistics, 1946, 1946, 1986, 1986, in National Center for fleafur statistics, 1946, 1946, 1986

- Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol. 2008; 26: 612–619. Jit M, Brisson M, Portnoy A, et al: Cost- effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: A PRIME modelling study. Lancet Glob Health. 2014; 2: e406–e414. International Agency for Research on Cancer (ed): Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials, in IARC Working Group Reports. Geneva, Switzerland, World Health Organization. 2014; 1–104. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al: Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. PLoS One.

- 2013; 8: e68329.

  10. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al: Human papillomavirus and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Vaccine. 2012 (suppl 5) 30: F34–F54.

  11. Aln SM, Chan JY, Zhang Z, et al: Saliva and plasma quantitative polymerase chain reaction-based detection and surveillance of human papillomavirus-related head and neck cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014; 140: 846–854.

  12. Kreimer AR, Johansson M, Waterboer T, et al: Evaluation of human papillomavirus antibodies and risk of subsequent head and neck cancer. J Clin Oncol. 2013; 31: 2708–2715.

  12. Catherine de Martel et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int. J. Cancer. 2017; 141: 664–670.

  12. Das LC, Karrison TG, Witt ME, et al. Comparison of outcomes of locoregionally advanced oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma over two decades. Ann Oncol. 2015; 26 (1): 198–205.

  12. Credak A, Li S, Marur S, et al. E1308: Reduced-dose IMRT in human papilloma virus (HPV)-associated resectable oropharyngeal squamous carcinomas (OPSCC) after clinical complete response (CCR) to induction chemotherapy (IC). J Clin Oncol. 2014; 32 (5s): abstr LBA6006.

  12. Everett E. Vokes, Nishant Agrawal, Tanguy Y. Associated Head and Neck Cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 2015; 107 (12): 1–7.

  13. Carole Fakhry and Maura L. Gillison. Clinical Implications of Human Papillomavirus in Head and Neck Cancers. J Clin Oncol. 2006; 24 (17): 2606–2611.

  13. K. Kian Ang et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. N Engl J Med. 2019; 363: 24–35.

  14. Matthew H. Stenmark, et al. Nonendemic HPV-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Association With Poor Prognosis. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2014; 88 (3): 580–588.

#### Об авторе

Али Мурадович Мудунов – д. м. н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва. ali.mudunov@inbox.ru.

#### **About the Author**

Ali M. Mudunov - Dr. Sci. (Med), professor head of the of department of head and neck tumor of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow. ali.mudunov@inbox.ru.



DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

## ВПЧ-ассоциированные заболевания в практике онкопроктолога

С. С. Гордеев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

#### Резюме

В статье рассматривается история открытия связи вируса папилломы человека (ВПЧ) с развитием онкологических заболеваний, анализируются факторы риска, патогенез, методы диагностики, лечения и профилактики анальной интраэпителиальной неоплазии (АИН) и плоскоклеточного рака анального канала (ПРАК). Относясь к редким, эти заболевания представляю серьезную угрозу здоровью для людей, входящих в группы высокого риска (ВИЧ-инфицированные, страдающие ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, лица, практикующие анальный половой контакт, получающих иммуносупрессивную терапию). Необходима кооперация врачей различных специальностей для разработки эффективной системы профилактики ВПЧ-ассоциированных проктологических заболеваний. АИН не имеет стандартизированных методов диагностики и лечения. Для профилактики ВПЧ-ассоциированных проктологических заболеваний может быть эффективна вакцинация, однако требуется более широкое изучение распространённости типов вируса в российской популяции. Данные первых исследований говорят о необходимости использования поливалентных вакцин в России.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, анальная интраэпителиальная неоплазия, плоскоклеточный рак анального канала. вакцинация

**Для цитирования:** Гордеев С. С. ВПЧ-ассоциированные заболевания в практике онкопроктолога. Эпидемиология и Вакцино-профилактика. 2018; 17 (5): 106–110 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

#### HPV-Associated Malignancy in the Practice of Colorectal Cancer Specialist

S. S. Gordeev

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow

#### Abstract

The history of association between HPV and cancer, risk factors, pathogenesis, diagnostics, treatment and prophylaxis of anal intraelithelial neoplasia (AIN) and squamous-cell anal cancer are discussed in this article. Although these conditions are rare, they may become some of the main health hazards in certain groups of patients, such as HIV-infected patients, patients with history of other HPV-related malignancies, patients practicing anal sexual intercourse and patients receiving systemic immunosuppressive therapy. A collaboration of different specialists is necessary in order to develop effective prophylactic measures for HPV-associated malignancies of anal region. There are no estabilished methods for AIN treatment. The use of ointments and local destruction are the most researched treatment methods. Vaccination is already developed as a prophylactic measure. However, a more thorogh research of HPV types in russian population is necessary prior to its wide implementation. Preliminary data favors the use of polivalent vaccines in russian population.

Key words: human papilloma virus (HPV), anal intraepithelial neoplasia (AIN), squamous-cell anal cancer, vaccination

**For citation:** Gordeev S. S. HPV-Associated Malignancy in the Practice of Colorectal Cancer Specialist. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 106–110 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

#### История

Что является причиной развития рака? Вероятно, каждый образованный современный врач, учёный, исследователь пожмёт плечами: это вопрос, достойный Нобелевской премии. Рак – группа этиологически разнородных заболеваний, у которых не может быть единого доминирующего первородного фактора.

Так было не всегда. Вероятно, сто лет назад передовые учёные по-другому ответили бы на этот вопрос. Микробиология была новой, поражающей умы наукой. Была установлена бактериальная причина развития туберкулёза, до этого долгое время считавшегося одним из опухолевых заболеваний,

в процессе которого развивались очаговые образования, преимущественно в лёгких, при распространённых формах — по всему организму. «Виновник» был выявлен, эффективное лечение — уже было в разработке. Казалось, рак — следующий в очереди. Нельзя отрицать сходства клинической картины прогрессирования заболевания.

Все передовые открытия говорили в пользу того, что причину следует искать среди вирусов и простейших. В 1907 г. G. Ciuffo с коллегами в эксперименте показали возможность заражения бородавками через бесклеточный фильтрат [1]. Это было первое доказательство возможности заражения опухолевым заболеванием. В 1909 г.

V. Ellerman продемонстрировал возможность заражения здоровой курицы птичьим лейкозом после контакта с кровью заражённых собратьев [2]. В 1911 г. был идентифицирован первый в истории онкогенный вирус - вирус саркомы Rous (RSV), поражающий птиц [3]. Новые открытия в области вирусной теории канцерогенеза происходили практически каждый год. Но только в 1962 г. J. J. Trentin с коллегами впервые доказали роль вирусов в развитии злокачественных новообразований у человека [4]. В 1965 г. М. Epstein и Ү. М. Barr удалось выделить вирус из клеток лимфомы Burkitt [5]. Казалось, разгадка причины одного из наиболее смертоносных заболеваний человека близка как никогда. Однако новых громких открытий не последовало.

Вторая половина XX века — возможно, наиболее интенсивный период в истории развития науки. Вирусная теория рака попросту осталась в тени новых грандиозных открытий в области генетики и иммунологии. Обе эти дисциплины представляли своё видение механизмов развития онкологических заболеваний. Их гипотезы были убедительны и экстраполируемы на широкий спектр заболеваний. Вирусная теория рака на много лет осталась в тени более современных открытий.

Однако один из учёных был увлечён вирусной теорией канцерогенеза не менее, чем его коллеги в начале столетия. Н. zur Hausen выдвинул гипотезу о роли вирус папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ) ещё в 1970-х гг. [6]. Практически всю свою карьеру он посвятил доказательству доминирующей роли инфекции в развитии этой формы рака. В 1983–1984 гг. он выделил ВПЧ 16 и 18 типа из клеток рака шейки матки и доказал их ключевую роль в патогенезе заболевания [7]. Именно благодаря этой работе в 2008 г. он был удостоен Нобелевской премии. У вирусной теории развития рака появилась вторая жизнь.

По всему миру активно начали проводиться поиски связи вирусов с другими онкологическими заболевания. В 1986 г., через 2 года после экспериментов Н. zur Hausen, онкогенные типы ВПЧ были идентифицированы в клетках плоскоклеточного рака анального канала (ПРАК) [8, 9]. Схожие открытие были сделаны и в других разделах онкологии [10, 11].

# Патогенез

Инфицирование ВПЧ не ведёт напрямую к развитию ПРАК. По аналогии с РШМ, выделяют три степени дисплазии эпителия, которые предшествуют злокачественной трансформации: анальную интраэпителиальную неоплазию (АИН) 1, 2 и 3 степени. Учитывая высокую долю субъективизма в определении степени дисплазии эпителия, в настоящее время их подразделяют на LSIL – дисплазию низкой степени, имеющую низкий онкогенный потенциал и HSIL – дисплазию более высокой степени (соответствует АИН 2–3) [12].

LSIL встречается приблизительно у 8% человек в общей популяции. В группах риска (среди возможных групп риска клинические исследования были проведены только в отношении гомосексуальных мужчин и ВИЧ-инфицированных) эта цифра может возрастать до 25%. Однако LSIL имеет низкий потенциал злокачественности. До 15% LSIL могут спонтанно регрессировать без лечения, а дальнейшая трансформация в HSIL отмечается только у 12,6–24,5% пациентов [13].

HSIL относительно часто встречается в общей популяции, по крайней мере, приблизительно у 2% женщин [13]. Учитывая низкую заболеваемость раком анального канала, это свидетельствует о высокой частоте регрессии HSIL (до 42%) и низкой частоте прогрессирования в инвазивный рак (различными авторами этот показатель оценивается как 6–24,5% в течение 36–54 месяцев, наиболее высокие показатели у пациентов группы риска) [12, 14, 15]. В то же время в группах риска распространённость HSIL резко возрастает: до 26% у ВИЧ-инфицированных женщин, практикующих анальный половой контакт и до 44% у ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов [16].

Итогом длительно персистирующей АИН может быть развитие ПРАК. Учитывая редкость этого заболевания в общей популяции, эффективные профилактические и лечебные мероприятия необходимо в основном проводить среди лиц из групп высокого риска его развития.

# Группы риска

Злокачественные новообразования анальканала и перианальной кожи связаны с ВПЧ-инфекцией так же, как и рак шейки матки, но значительно реже оказываются в центре внимания исследователей. Причина этого - значительно более низкая распространённость в мировой популяции. Заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала оценивается как 1-2 на 100 тыс. населения [17]. Тем не менее, темпы прироста этого заболевания - одни из наиболее высоких, а отсутствие качественного учёта редких форм рака (например, в России статистический учет случаев рака анального канала не ведётся) может быть причиной значительной недооценки распространённости ПРАК [18].

При этом в отдельных популяциях риск развития ПРАК может быть на одном уровне с наиболее распространёнными онкологическими заболеваниями, и некоторые специалисты могут достаточно часто сталкиваться с ним в своей практике. ВПЧ относится к сексуально-трасмиссивным инфекциям. Соответственно основной фактор риска заражения и возможного развития ассоциированных заболеваний — анальный половой контакт. Степень значимости этого фактора наглядно демонстрируется при сравнении заболеваемости РШМ у гетеросексуальных женщин и ПРАК у гомосексуальных мужчин: 40 — 50 случаев РШМ на 100 тыс. населения

среди женщин до внедрения скрининга и 35 человек на 100 тыс. населения среди гомосексуальных мужчин (ГМ) в схожий временной период [19, 20].

Другим важнейшим фактором риска ПРАК является иммуносупрессия. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации различных органов, частота развития ПРАК достигает 10–15 на 100 тыс. населения [21].

Высокий риск развития ПРАК отмечается у пациентов, ранее перенесших лечение по поводу других ВПЧ-ассоциированных форм рака. Заболеваемость в этой популяции может достигать 63,8 на 100 тыс. населения [13].

Но наибольший риск отмечается у пациентов с комбинацией различных факторов риска. Так, у ВИЧ-негативных ГМ заболеваемость ПРАК оценивается как 5,1 на 100 тыс., а у ВИЧ-позитивных ГМ – повышается до 49,5–100 на 100 тыс. контингента и может объективно рассматриваться как одна из важнейших проблем здоровья в данной популяции [22, 23].

# Диагностика и лечение АИН

Вопрос об оптимальной диагностике АИН остаётся открытым. Заболевание не проявляет никаких симптомов и выявить его возможно лишь при профилактическом обследовании. Профилактическое обследование показано только пациентам группы риска, ключевые из которых – лица, практикующие анальный половой контакт и ВИЧ-инфицированные. В отношении первых вопрос обычно не поднимается врачами при сборе анамнеза и они не получают необходимых рекомендаций, вторым проводится комплексное лечение, а профилактическое обследование у проктолога пока не входит в стандарт для ВИЧинфицированных, и не все специалисты осведомлены о необходимости данной процедуры. Таким образом, диагностика АИН в России крайне редко проводится. Потенциально есть две основные категории врачей, которые должны рекомендовать подобное обследование: гинекологи, в процессе сбора полового анамнеза и инфекционисты, специализирующиеся на лечении ВИЧ-инфекции.

Методы диагностики также не стандартизированы. Некоторые специалисты первым этапом выполняют анальную цитологию, а аноскопию назначают только пациентам с положительными результатами; некоторые – сразу начинают с аноскопии ввиду низкой чувствительности цитологического исследования [24, 25]. Чувствительность анальной цитологии в экспертных центрах может достигать 84%, однако специфичность остаётся низкой – 39% [26]. Если игнорировать LSIL результаты цитологии и направлять только пациентов с HSIL для выполнения аноскопии, то специфичность может повыситься до 91%. В связи с этим (а также с низким клиническим значением LSIL и возможностью его спонтанной регрессии) некоторые авторы рекомендуют

ориентироваться только на HSIL результаты анальной цитологии при принятии решения о дальнейшем обследовании [27].

При попытке внедрения профилактического обследования с целью выявления АИН в России потенциально возникнет ещё одна проблема – в мировой практике для этого используется аноскоп высокого разрешения, зоны дисплазии контрастируются аппликацией уксуса и проявляются при увеличении в виде белесоватых участков [28]. Это оборудование не входит в список оснащения проктологического кабинета. Соответственно, возможности обследования ограничены ресурсами частной медицины и отдельных исследовательских центров. Учитывая отсутствие программ подготовки и обучения, приходится констатировать, что методика в стране на значительное время останется уделом единичных специалистов.

Лечение АИН также не стандартизировано. В мире только в 3 клинических рекомендациях рассматривается лечение данного заболевания: Ассоциации Колопроктологов Великобритании и Ирландии (Association of ColoProctology of Great Britain and Ireland, ACPGBI), Американского общества Колоректальных Хирургов (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS) и Итальянского Общества Колоректальных Хирургов(Italian Society of Colorectal Surgery, SICCR) [28, 30].

Все 3 клинические рекомендации значительно отличаются друг от друга. Основная причина этого в том, что не было проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, и все данные основаны на клинических наблюдениях или небольших когортных исследованиях, преимущественно более чем 10-летней давности [31].

Это привело к тому, что авторы из различных стран формировали рекомендации преимущественно на основании субъективного опыта с поддержкой научных данных низкой степени доказательности. К возможным вариантам лечения АИН относятся: местное лечение мазями имиквимод, цидофовир, трихлоруксусная кислота, 5-фторурацил (среди них только имиквимод доступен в России), фотодинамическая терапия, различные методы аблации и хирургическое лечение в объёме местного иссечения.

Также в 2 рекомендациях рассматривается динамическое наблюдение как оптимальная тактика ведения пациентов с АИН 1–2 [28, 29].

В двух небольших ретроспективных исследованиях была продемонстрирована регрессия HSIL у 71–79% пациентов, которым проводилось лечение трихлоруксусной кислотой [32, 33]. Однако были представлены лишь ограниченные данные по долгосрочному наблюдению.

В одном проспективном исследовании среди 46 пациентов, которым проводилось лечение HSIL мазью с 5-фторурацилом, у 63% была достигнута регрессия (у 39% — полная), но у половины

пациентов с полной регрессией наступил рецидив АИН через 6 месяцев [34].

Р. А. Fox с соавт. использовали иммуномодулирующую мазь имиквимод у 28 ВИЧ-позитивных ГМ. У 43% отмечена регрессия HSIL, у 61% из них – стойкая регрессия через 3 года после завершения лечения [35].

Вероятно, эффективность лечения значительно отличается у пациентов с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции. Так, по данным Chang G.J. с соавт., после локального прижигания HSIL рецидив в течение 2 лет не развился ни у одного пациента без ВИЧ-инфекции и у 79% с ВИЧ инфекцией [36]. По данным Burgos J. с соавт., после применения аналогичной методики рецидив развился только у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов [37]. Однако в последнем исследовании использовалось до 4 сеансов прижигания.

Ряд исследователей практиковали также широкое иссечение слизистой анального канала у пациентов с HSIL, однако данная методика связана со значительно большим риском осложнений без преимущества в частоте стойких эффектов лечения по сравнения с использованием мазей и различных методов аблации, что не позволяет рекомендовать их к широкому применению [38].

# **Лечение плоскоклеточного рака анального канала и перианальной кожи**

Даже в случае развития ПРАК доступны эффективные методы лечения. Как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях стандартом лечения является разработанная более 30 лет назад схема химиолучевой терапии, включающая облучение с суммарной дозой 50–58 Гр на фоне химиотерапии фторпиримидинами и митомицином С. Данное лечение позволяет добиться полного выздоровления более чем у 70% пациентов без необходимости выполнения калечащих операций [39, 40].

Начало регистрации ПРАК в России и усиления контроля соблюдения клинических рекомендаций в России может значительно улучшить результаты лечения этого заболевания в нашей стране.

Профилактика ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний.

По данным международных исследований, инфекция ВПЧ встречается практически у каждого второго жителя нашей планеты и далеко не у всех приводит к развитию онкологических заболеваний. В Америке среди онкогенных типов ВПЧ у 75–90% пациентов встречается ВПЧ 16 типа. По данным исследователей из Австралии, у 95% больных ПРАК встречаются ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов [41, 42].

В настоящее время разработано 3 вида вакцин от ВПЧ: бивалентная вакцина (против наиболее встречаемых в европейской и американской популяции ВПЧ 16 и 18 типов), квадривалентная вакцина (против ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов) и нонавалентная вакцина (против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

В то же время распространение типов ВПЧ в популяции может значительно варьировать у различных народов. В России не проводились столь же масштабные исследования по распространённости типов ВПЧ, как в Европе и Америке. Наиболее крупное отечественное исследование, посвящённое распространённости ВПЧ, было выполнено Л. А. Суламанидзе с соавт. (2016) В него была включена 91 пациентка. При этом результаты значительно отличались от мировых данных: ВПЧ 16 типа был обнаружен только у 36,3% пациентов, в порядке убывания встречались также ВПЧ-44 (23,1%), ВПЧ-53 (19,8%), ВПЧ-31 (14,3%), ВПЧ-66 (13,2%), ВПЧ-33 (11%), ВПЧ-56 (11%), ВПЧ-6 (11%). Безусловно, представление о распространённости онкогенных типов ВПЧ в России не должно строиться на результатах только одной работы, но столь резко отличающиеся от мировых данные должны быть поводом для пристального изучения, особенно при разработке программ вакцинации, которые до сих пор не приняты в России. Вероятно, широкое географическое распространение нашей страны и многообразие входящих в неё народов повлияло и на виды ВПЧ. Исследование можно считать показательным, поскольку оно выполнено в процессе сотрудничества двух федеральных институтов, которые принимали больных изо всех регионов России. В случае валидации этих данных следует сделать вывод, что только поливалентные вакцины могут быть применимы в российской популяции.

# Заключение

ВПЧ-ассоциированные заболевания ного канала и перианальной кожи встречаются редко, их развитие обусловлено рядом предрасполагающих факторов, которые позволяют выделить группы риска и проводить эффективное лечение входящих в эти группы лиц. Однако, учитывая специфику этих факторов, организация централизованного обследования пациентов связана со значительными сложностями и требует кооперации между представителями различных медицинских специальностей. В первую очередь между проктологами, гинекологами, инфекционистами, занимающимися лечением ВИЧ-инфицированных, трансплантологами, урологами, занимающимися лечением рака полового члена и специалистами по лечению ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи.

Если в отношении больных ПРАК разработано эффективное лечение, обоснованное результатами крупных рандомизированных исследований, то ситуация с АИН не столь однозначна. Высокая частота рецидивов после любых известных видов воздействия и возможность спонтанной регрессии изменений слизистой служат причиной того, что простое наблюдение до сих пор рассматривается как одна из оправданных врачебных тактик по крайней мере в отношении АИН 1–2. Учитывая отсутствие доказательной базы, рекомендовать

к широкому применению возможно только методики, связанные с минимальным риском осложнений – использование мазей или различные виды аблации. Также лечение, вероятно, должно различаться для пациентов с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции, однако для этого пока не накоплено достаточно данных.

АИН и ПРАК относятся к заболеваниям, развитие которых можно потенциально предотвратить. ВПЧ-ассоциированные формы рака преимущественно развиваются у женщин, но распространение вируса в популяции происходит с участием мужчин, и у них

также может развиваться целый ряд заболеваний данной группы. Широкое внедрение вакцинации от ВПЧ может привести к одной из крупнейших побед в истории онкологии. Но каждый шаг этого процесса должен быть тщательно продуман. Данные первых исследований говорят о значительном разнообразии типов вируса в российской популяции. Поэтому в нашей стране требуется проведение новых работ, посвящённых изучению типов ВПЧ у пациентов с ассоциированными заболеваниями, а наибольшие шансы на успех будут иметь вакцины с высокими показателями валентности.

# Литература/References

- 1. Ciuffo, G., Innesto positivo con filtrato di verruca volgare. Giorn Ital Mal Venereol, 1907. 48 (1): 12–17.
- 2. Ellermann, V., Bang O., Experimentelle Leukämie bei Hühnern. II. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 1909. 63 (1): 231–272.
- 3. Rous, P., Beard J. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). Journal of Experimental Medicine. 1935; 62 (4): 523-548.
- Trentin, J.J., Yabe Y., G. Taylor. The Quest for Human Cancer Viruses: A new approach to an old problem reveals cancer induction in hamsters by human adenovirus. Science, 1962; 137 (3533): 835–841.
- 5. Epstein, M., et al. Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Journal of experimental medicine, 1965; 121 (5): 761–770.
- 6. Zur Hausen, H., et al. Human Papilloma Viruses and Cancer 1, in Comparative Leukemia Research 1975. Karger Publishers. 1976: 569–571.
- 7. Zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nature reviews cancer. 2002; 2 (5): 342.
- 8. Scheurlen, W. et al. Rearranged HPV 16 molecules in an anal and in a laryngeal carcinoma. International journal of cancer. 1986; 38 (5): 671-676.
- 9. Hill, S., Coghill S. Human papillomavirus in squamous carcinoma of anus. The Lancet. 1986; 328 (8519): 1333.
- 10. Brandsma, J.L. et al. Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. Cancer research. 1986; 46 (4 Part 2): 2185–2188.
- Shamanin, V., et al. Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin in immunosuppressed patients. Cancer research. 1994; 54 (17): 4610–4613.
- 12. Watson, A.J., et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. ANZ journal of surgery. 2006; 76 (8): 715–717.
- 13. Holly, E.A., et al. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. J Natl Cancer Inst. 2001; 93 (11): 843–9.
- 14. Burgos, J., et al. Risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. AIDS. 2015; 29 (6): 695–702.
- 15. Tong, W.W., et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. AIDS. 2013; 27 (14):. 2233–43.
- 16. Weis, S.E., et al. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women. Dis Colon Rectum. 2011; 54 (4): 433–41.
- 17. Grulich, A.E., et al. The epidemiology of anal cancer. Sex Health. 2012; 9 (6): 504-8.
- 18. Islami, F., et al. International trends in anal cancer incidence rates. Int J Epidemiol. 2017; 46 (3): 924–938.
- 19. Daling, J.R., et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. N Engl J Med. 1987; 317 (16): 973–7.
- 20. Qualters, J.R., et al. Breast and cervical cancer surveillance, United States, 1973-1987. MMWR CDC Surveill Summ. 1992; 41 (2): 1–7.
- 21. Madeleine, M.M., et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. Am J Transplant. 2013; 13 (12): 3202–9.
- 22. Chin-Hong, P.V., Palefsky J. M. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunode-ficiency virus. Clin Infect Dis. 2002; 35 (9): 1127–34.
- Machalek, D.A., et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2012; 13 (5): 487–500.
- 24. Jay, N., et al. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. Dis Colon Rectum. 1997; 40 (8): 919–28.
- 25. Lam, J.M., et al. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. AIDS. 2011; 25 (5): 635–42.
- 26. Salit, I.E., et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. AIDS; 2010. 24 (9): 1307–13.
- 27. Medford, R.J., I.E. Salit. Anal cancer and intraepithelial neoplasia: epidemiology, screening and prevention of a sexually transmitted disease. CMAJ. 2015; 187 (2): 111–5.
- 28. Scholefield, J., Harris, D., Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. Colorectal disease. 2011; 13: 3–10.
- 29. Steele, S.R., et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. Dis Colon Rectum. 2012; 55 (7): 735–49.
- 30. Giani, I., et al. The treatment of squamous anal carcinoma: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. Tech Coloproctol. 2013; 17 (2): 171–9.
- 31. Alam, N.N., et al. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). Colorectal Dis. 2016; 18 (2): 135–46.
- 32. Cranston, R.D., et al. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. Sex Transm Dis. 2014; 41 (7): 420–6.
- 33. Singh, J.C., Kuohung V., Palefsky J.M. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 52 (4): 474–9.
- 34. Richel, O. et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. Br J Dermatol. 2010; 163 (6): 1301–7.
- 35. Fox, P.A., et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. AIDS. 2010; 24 (15): 2331–5.
- 36. Chang, G.J., et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. Dis Colon Rectum. 2002; 45 (4): 453-8.

  37. Burgos, J., et al. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with
- men. HIV Med. 2016; 17 (7): 524–31.

  38. Long, K.C., et al. Screening, Surveillance, and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia. Clin Colon Rectal Surg. 2016; 29 (1): 57–64.
- 39. Glynne-Jones, R., et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2014; 25 (supp I-3): iii10-iii20.
- www.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines\_adults/ploskokletochnyi\_rak\_analnogo\_kanala,%20analnogo\_kraya.pdf.
   Hariri, S., et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003–2006.
   Journal of Infectious Diseases. 2011; 204 (4): 566–573.
- 42. Hillman, R.J., et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes in an Australian sample of anal cancers. Int J Cancer. 2014; 135 (4): 996–1001.

# Об авторах

Сергей Сергеевич Гордеев – к. м. н., врач-онколог хирургического отделения № 3 (проктологическое) НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России. ответственный секретарь Российского общества специалистов по колоректальному раку. ss.netoncology@gmail.com, +7-910-450-12-13.

# About the Authors

Sergey S. Gordeev – Cand. Sci. (Med.), oncologist, surgical department No 3 (proctological) of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow. ss.netoncology@gmail.com, +7-910-450-12-13.

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116

# Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста

И. В. Фельдблюм, А. В. Бикмиева, Ю. А. Захарова, С. С. Ересько, Е. Н. Мельник ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

## Резюме

Актуальность. Мировым сообществом в качестве основной меры борьбы с пневмококковой инфекцией рассматривается иммунизация детей. В Российской Федерации она проводится с конца 2014 г. [1–3]. Цель – изучить комплаентность схемы иммунизации против пневмококковой инфекции детей раннего возраста и влияние ее на эффективность вакцинации. Материалы и методы. Оценка комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции и влияния на заболеваемость детей раннего возраста проведена в условиях эпидемиологических наблюдательных описательно-оценочных и аналитических (когортного) исследований на основе экспертной оценки 52 историй болезни, 200 электронных и медицинских карт и 200 карт профилактических прививок детей 2015 и 2016 гг. рождения. Результаты. Установлена высокая значимость приверженности схеме вакцинации против пневмококковой инфекции в предупреждении заболеваемости и снижении уровня носительства S. рпештопіае. Наибольший профилактический эффект выявлен у детей с завершенным курсом вакцинации и получивших первую прививку в возрасте до 6 мес. Заключение. Своевременность иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции значимый фактор в обеспечении профилактической эффективности вакцинопрофилактики.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, комплаентность схемы вакцинации, пневмококковая инфекция, аналитические эпидемиологические исследования, профилактическая эффективность

**Для цитирования:** Фельдблюм И. В., Бикмиева А. В., Захарова Ю. А. и др. Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 111–116 (5): DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116

# Analysis of the Compliance of the Vaccination Schedule against Pneumococcal Infection in Young Children

I. V. Feldblium, A. V. Bikmieva, Yu. A. Zakharova, S. S. Eresko, E. N. Melnik

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116

Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation, Perm

# Abstract

**Background.** Vaccination is considered by the world community as the main measure of the fight against pneumococcal infection [1–3]. Immunization of children has been carried out since the end of 2014. **Goals.** To study the compliance of the vaccination scheme against pneumococcal infection in young children and its influence on vaccination efficacy. **Methodology.** Evaluation of the compliance of the vaccination schedule against pneumococcal infection and the impact on morbidity in young children was carried out under the conditions of epidemiological observational descriptive and analytical ("cohort") researches. Expert assessment is made of medical records of 52 patients, and 200 electronic medical cards and 200 cards of prophylactic vaccination in children were born in of 2015 and 2016. **Results.** The high importance of adherence to the vaccination scheme against pneumococcal infection was established not only in the prevention of disease and also in reducing carriage of S. pneumoniae. The greatest effect of pneumococcal immunization was observed in children who received the first vaccination before the age of 6 months and with a completed course of vaccination. **Conclusion.** Timeliness of immunization of young children against pneumococcal infection is a significant factor in ensuring preventive efficacy of immunization.

**Keywords:** vaccination, compliance of the vaccination schedule, pneumococcal infection, analytical epidemiological researches, preventive efficacy

**For citation:** Analysis of the Compliance of the Vaccination Schedule against Pneumococcal Infection in Young Children. Feldblium I. V., Bikmieva A. V., Zakharova Yu. A. et al. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): (in Russian) 111–116 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116

# Введение

По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция является одним из самых опасных заболеваний и до внедрения массовой иммунизации ежегодно приводила к смерти более 1,5 млн человек, из которых около 1 млн (40%) дети в возрасте до 5 лет [1–8]. Высокий уровень носительства S. pneumoniae среди детей, тяжелое течение

заболевания, сопровождающееся осложнениями со стороны нижних дыхательных путей и центральной нервной системы, диктуют необходимость принятия мер, направленных на профилактику инфекций пневмококковой этиологии [7-9].

Наиболее эффективным методом предупреждения заболеваемости пневмококковой инфекцией считается вакцинация [11-13]. Согласно позиции ВОЗ, вакцинопрофилактика - это единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от пневмококковой инфекции. В Российской Федерации массовая иммунизация детей против пневмококковой инфекции внесена с конца 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок и проводится детям с 2-х месячного возраста по схеме «2 + 1» [14, 15]. Календарь прививок по эпидемическим показаниям рекомендует проведение иммунизации против пневмококковой инфекции детям в возрасте от 2 до 5 лет, взрослым из групп риска и лицам в возрасте 60 лет и старше, страдающих хроническими заболеваниями легких (Приказ МЗ РФ № 125н от 21.03.2014).

Поскольку полисахаридная вакцина не применяется у детей в возрасте до 2-х лет по причине незрелости иммунной системы и слабого иммунного ответа на большинство типов пневмококковых капсульных антигенов, препаратом выбора для проведения массовой иммунизации детей стала пневмококковая конъюгированная 13-ти валентная вакцина (ПКВ 13).

**Цель настоящего исследования** — изучение комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста и влияние ее на профилактическую эффективность вакцинации.

# Материалы и методы

Оценка комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции и влияния ее на заболеваемость детей 2015–2016 гг. рождения в возрасте от 2 мес. до 2 лет проведена в эпидемиологических наблюдательных ретроспективных описательно-оценочных и аналитических (когортное) исследованиях на базах Краевой детской клинической и детской инфекционной больниц г. Перми и Городской детской клинической поликлиники № 5. Для иммунизации детей была использована пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина Превенар 13 двух серий 030415 и 090414, производства Ирландии и США.

Оценка привитости детей против пневмококковой инфекции с использованием оценочно-описательного метода проведена путем экспертной оценки 52 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении с диагнозами инфекции верхних и нижних дыхательных путей, 28 карт профилактических прививок и 24 телефонных звонков родителям детей с целью уточнения или получения недостающей информации. В группе наблюдения доля детей с внебольничной пневмонией и бронхитом составляла  $40.3\pm6.8\%$ , с острым средним отитом  $-5.8\pm3.2\%$ , с острым респираторным заболеванием  $-9.7\pm4.1\%$ , с менингитом  $-3.9\pm2.6\%$ . У  $45~(86.5\pm4.7\%)$  детей клинический диагноз «внебольничная пневмония» был подтвержден рентгенологически, у  $4~(7.7\pm3.7\%)$  — лабораторно с применением бактериологических и иммунологических методов, у  $7~(13.5\pm4.7\%)$  — диагноз был поставлен только на основании клинической картины.

Когортное исследование было ретроспективным (историческая когорта). На первом этаисследования была оценена привитость детей против пневмококковой инфекции по данным электронных медицинских карт в системе PubMed. Проанализированы 200 медицинских карт и 200 карт учета профилактических прививок (ф. 063/у) за 2015-2017 гг. По результатам анализа были сформированы 2 группы. В группу наблюдения были включены 99 детей, привитых против пневмококковой инфекции, в группу сравнения -101 не привитой ребенок. Исследуемые группы детей были сопоставимы по возрасту и полу, в 70% случаев это были дети в возрасте 1 г. 1 мес. – 2 лет, в 30% – от 7 мес. до 1 г. Все дети, принявшие участие в исследовании, проживали в одном из промышленных районов г. Перми (Индустриальный район) и получали медицинскую помощь в Городской детской клинической поликлинике № 5.

Оценка комплаентности схемы иммунизации детей группы наблюдения (n = 99) в когортном исследовании, показала, что однократную иммунизацию получили 34 ребенка (34,0  $\pm$  4,7%), двукратную – 59 детей (59,0  $\pm$  4,9%), полный курс, включающий 2-х кратную вакцинацию и ревакцинацию – 7 детей (7,0  $\pm$  2,5%). Удельный вес детей, получивших иммунизацию в возрасте до 6 мес., составил 61,0  $\pm$  4,8%, от 7 мес. до 1 г. – 33,0  $\pm$  4,7% – и лишь в 6,0  $\pm$  2,3% случаев первая прививка против пневмококковой инфекции была сделана в возрасте от 1 г. 1 мес. до 2 лет.

Влияние профилактических прививок на уровень носительства *S. pneumoniae* было изучено в условиях дошкольной образовательной организации г. Перми, дети которой были привиты пневмококковой конъюгированной вакциной ПКВ13. Для оценки наличия носительства *S. pneumoniae* были взяты назофарингеальные мазки у детей в возрасте 2,5–7 лет (n = 272). Мазки исследовались с помощью бактериологического метода и ПЦР.

Лабораторная часть исследования была проведена на базе бактериологической лаборатории ФГБУЗ «Пермский клинический центр ФМБА России» по утвержденной методике [16]. Распределение детей, принявших участие в исследовании, по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Возрастно-половая структура детей, обследованных на носительство S. pneumoniae Age-sex structure of children examined for S. pneumoniae

	Πα Se	ол ex		<b>Возраст</b> Age								
	муж. жен. male female			до 3 лет up to 3 years		3 года 1 мес. — 5 лет 3 years 1 month — 5 years		5 year	мес. – 6 лет s 1 month – s years	старше 6 лет over 6 years old		
Абс. Abs.	M ± m, %	Абс. Abs.	M ± m,%	Aбс. Abs. M±m,%		Абс. Abs.	M ± m,%	Абс. Abs.	M ± m,%	Абс. Abs.	M ± m,%	
160	58,8 ± 3,0	112	41,2 ± 2,9	2	$0.7 \pm 0.4$	110	40,4 ± 2,9	87	31,9 ± 2,8	78	28,7 ± 2,7	

Таблица 2.

Распределение детей по кратности и срокам проведения иммунизации против пневмококковой инфекции Distribution of children by the number and timing of immunization against pneumococcal infection

	Кратность и сроки иммунизации против пневмококковой инфекции Number and timing of immunization against pneumococcal infection														
Однократная иммунизация		Двухкратная иммунизация		Полный курс иммунизации (2 вакцинации и ревакцинация) Сомрете immunization		Unvac	ивитые ccinated	1		я иммунизация проведена в возрасте immunization was performed at the age of					
	ngle nization	_	-time lization	scho (2 vacc a revacc 0-5	edule cinations nd cination Mec.	6 мес. – 1 год 6 month – 1 year		1 год 1 мес. – 2 года 1 year 1 month – 2 years		Старше 2 лет Older than 2 years					
Абс. Abs.	M ± m, %	Абс. Abs.	M ± m, %	Абс. Abs.	M± m,%	Абс. Abs.	M± m,%	Абс. Abs.	M± m,%	Абс. Abs.	M± m,%	Абс. Abs.	M± m,%	Абс. Abs.	M± m,%
59	21,7 ± 2,5	14	5,1 ± 1,3	0	_	199	73,1 ± 2,7	1	1,4 ± 1,3	3	4,1 ± 2,3	20	27,4 ± 5,2	49	67,1 ± 5,5

Кратность и сроки проведения пневмококковой иммунизации детям представлены в таблице 2.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием электронных таблиц *Excel* и пакета статистических программ *Statistica* 6.0 с расчетом интенсивных, экстенсивных показателей и их ошибок (M  $\pm$  m), доверительных интервалов, Хи-квадрата ( $\chi^2$ ) и относительного риска (RR) для когортного исследования.

# Результаты и обсуждение

Первые результаты исследования были опубликованы в журнале «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» в 2017 году [4] и представлены на Научной сессии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера «К 100-летию медицинского образования на Урале: ФГБОУ ВО ПГМУ Е. А. Вагнера Минздрава России».

Охват прививками детского населения (дети, получившие одну и более прививки) в возрасте 2–5 лет, по итогам 2015–2016 гг. в Пермском крае составил 94–95% соответственно, при этом привитость (удельный вес детей, имеющих законченный курс иммунизации) не превысила 64%.

Данные о комплаентности схемы иммунизации, установленные с помощью оценочно-описательного метода в группе привитых детей, представлены в таблице 3.

Дифференцированная оценка профилактического влияния конъюгированной пневмококковой вакцины на заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) в зависимости от комплаентности схемы иммунизации, показала, что профилактическая эффективность была в 4 раза выше у детей, получивших первую прививку в возрасте до 6 мес. Так, заболеваемость детей ОРИ, привитых в возрасте до 6 мес., составила  $22,2\pm6,9$  на 100 детей против  $85,7\pm7,6$  на 100 (р <0,05) в группе детей, привитых в возрасте 6 мес. и старше.

В когортном исследовании оценка заболеваемости в группах наблюдения (привитые) и сравнения (непривитые) показала, что в обеих группах преобладали дети с острыми респираторными заболеваниями:  $86 \pm 3,4\%$  случаев в группе наблюдения и  $72 \pm 0,7\%$  случаев в группе сравнения. Доля назофарингитов в группе наблюдения составила  $9,2 \pm 2,9\%$ , в группе сравнения —  $19,8 \pm 3,9\%$ , отитов в  $3,5 \pm 1,8$  и  $4,3 \pm 2,03\%$ ,

Таблица 3. Распределение привитых детей по кратности и срокам проведения иммунизации против пневмококковой инфекции в группе наблюдения

Distribution of children by the number and timing of immunization against pneumococcal infection in the observation group

52)		Привитость Vaccinated												
Группа наблюдения Observation group (n = 52)	Однократная иммунизация Single immunization		Двухкратная иммунизация Two-time immunization		Непривитые Unvaccinated		Привит в возрасте 0 – 6 мес. Vaccinated in age 0 – 6 month		Привит в возрасте 7 мес. – 1 год Vaccinated in age 6 month – 1 age		Привит в возрасте 1 год 1 мес. – 2 года Vaccinated in age 1 age – 2 age			
Fpyn bserva	Абс. Abs.	M ± m,%	Абс. Abs.	M ± m,%	Абс. Abs.	M ± m,%	Абс. Abs.	M±m,%	Абс. Abs.	M±m,%	Абс. Abs.	M ± m,%		
0	8	15,4 ± 5,0	18	34,6 ± 6,6	26	50,0 ± 6,9	19	73,1 ± 8,7	6	23,1 ± 8,2	1	$3,8 \pm 3,6$		

бронхиолитов — в 0,9  $\pm$  0,8% и 1,2  $\pm$  1,1% соответственно и по одному случаю в обеих группах — внебольничных пневмоний. В большинстве случаев (98,0%) диагноз был поставлен на основании клинических проявлений заболевания.

Наибольшее профилактическое влияние конъюгированной пневмококковой вакцины было выявлено у детей, получивших полный курс профилактических прививок, включавший 2 вакцинации и 1 ревакцинацию. Так, заболеваемость острыми респираторными инфекциями в группе детей, получивших полный курс иммунизации, составила  $42.9 \pm 4.9$  на 100 против  $70.0 \pm 4.58$  в группе непривитых детей (р < 0.05), риск развития заболевания (RR) у непривитых составил 1.6. В группе 2-х кратно привитых заболеваемость составила  $66.1 \pm 6.2$  против  $42.9 \pm 4.9$  в группе детей получивших законченный курс иммунизации, RR = 1.5.

Таким образом, комплаентность схемы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции является значимым фактором в обеспечении профилактической эффективности вакцинации.

Оценка носительства S. pneumoniae у детей, посещающих детские дошкольные организации, на фоне проводимой массовой иммунизации, выявила существенное влияние вакцинопрофилактики в снижении манифестных форм инфекции. Так уровень носительства S. pneumoniae у детей в возрасте 2,5-7 лет составил 25,3% и оказался в 3 раза ниже уровня носительства, наблюдавшегося до введения массовой иммунизации [14]. Дифференцированная оценка уровня носительства среди привитых и не привитых детей показала, что доля носителей среди привитых составила лишь  $6,0\pm3,1\%$ , среди не привитых  $-19,0\pm8,7\%$ .

У детей, привитых против пневмококковой инфекции, из назофаренгеального мазка были выделены следующие серотипы/серогруппы *S. pneumonia*: невакцинный 23A в 8 случаях, вакцинные штаммы ПКВ 13 (6A/B/C/D и 3) – в 2 и 3 случаях и вакцинный штамм 11A/D вакцины ППВ23 – в 3 случаях, в 7 случаях серотип определить не удалось.

У непривитых против пневмококковой инфекции детей спектр циркулирующих штаммов S. pneumoniae оказался намного шире: наряду с невакцинным штаммом 23A, который был обнаружен у 8 детей, штаммами вакцины ПКВ13 (6A/B/C/D и 3), которые были выявлены у 3 детей и штаммами вакцины ППВ23 (11A/D), которые были определены у 9 детей, в единичных случаях встречались вакцинные штаммы ППВ23 — 33F/A, 22A/F и 14 и вакцинные штаммы ПКВ13 — 19A и 18 A/B/C/F; у 28 детей серотип определить не удалось.

Серотиповой состав S. pneumoniae, выделенных у детей в зависимости от полученного курса иммунизации представлен в таблице 4.

Оценка носительства S. pneumoniae в зависимости от комплаетентности схемы иммунизации показала, что несмотря на отсутствие достоверных различий в уровне носительства среди детей однократно- и двукратно привитых (30,0 ± 5,9 и  $40.0 \pm 12.6\%$  соответственно, p > 0.05), в структуре циркулирующих штаммов были выявлены ряд особенностей. Так у 75,0% детей, получивших двукратную иммунизацию, встречался невакцинный штамм 23А, у 25,0% – 11А/D, входящий в состав вакцины ППВ23, у 25% - серотип S. pneumoniae определить не удалось. В группе детей, привитых однократно, наряду с невакцинным штаммом 23А (27,8%) и штаммом серогруппы 11А/D вакцины ППВ23 в равной степени у 11,1% детей были выделены серотип 3 и серогруппа 6 А/В/С/D, входящие в состав вакцины ПКВ13; у 33,3% детей серотип пневмококка определить не удалось. Обнаружение вакцинных штаммов ПКВ13 у однократно привитых детей наиболее вероятно связано с поздним началом иммунизации (после 2 лет) и формированием носительства на первом году жизни.

Оценка спектра циркулирующих серотипов в зависимости от сроков начала иммунизации также выявила ряд особенностей. Было установлено, что чем позднее была начата иммунизация, тем шире был спектр циркулирующих штаммов S. pneumoniae. Так, у детей, получивших первую дозу вакцины в возрасте до 1 года, выявлялся

Таблица 4.

Серотиповой состав S. pneumoniae выделенных у привитых и непривитых детей

Serotype composition of S. pneumoniae isolated from vaccinated and unvaccinated children

Se	ротипы rotypes eumoniae	Дети, получившие одну и более прививок Children who received one or more doses of the vaccine n = 15	Непривитые, Unvaccinated n = 32	р					
	Штаммы вакцины ПКВ13 Strains of vaccine PCV13								
3	абс. abs.	2	4	p > 0,05					
	M ± m,%	13,3 ± 8,7	12,5 ± 5,8						
6ABCD	абс. abs.	2	3	~ > 0.0F					
PARCD	M ± m,%	13,3 ± 8,7	9,3 ± 5,1	p > 0,05					
14	абс. abs.	-	2						
14	M ± m,%	-	6,2 ± 4,3						
19A	абс. abs.	-	1						
IBA	M ± m,%	-	3,1 ± 2,9						
18ABCF	абс. abs.	-	1						
TOADCE	M ± m,%	-	3,1 ± 2,9						
	L	Uтаммы вакцины ППВ23 Strains of va	ccine PPV23						
11AD	абс. abs.	3	9	p > 0,05					
TIAD	M ± m,%	20,0 ± 10,3	28,1 ± 7,9	ρ > 0,03					
22AF	абс. abs.	_	2						
ZZAF	M ± m,%	_	$6,2 \pm 4,3$						
		Невакцинные штаммы Non-vaccin	e strains						
23A	абс.	8	8	n > 0.05					
20A	M ± m,%	53,3 ± 12,9	25,0 ± 7,6	p > 0,05					
2254/27	абс. abs.	-	2						
33FA/37	M ± m,%		6,2 ± 4,3						

только невакцинный штамм 23A (100,0%), у детей, привитых впервые в возрасте 1–2 года, наряду с невакцинным штаммом 23A (40,0%) обнаруживался штамм серогруппы 11A/D (20,0%), входящий в вакцину ППВ23 и у 40% детей серотип пневмококков определить не удалось. У 25,0 и 12,5% детей, привитых в возрасте старше 2 лет, определялись соответственно серотипы 23A и 11A/D, у 18,8 и 12,5% детей этой группы выявлялись соответственно серотипы 3 и 6A/B/C/D, входящие в ПКВ 13; у 31,3% детей серотип не был определен.

Как показали проведенные исследования, спектр серотипов S. pneumoniae, выявленных у привитых (полный, неполный курс прививок против пневмококковой инфекции) и непривитых имел свои особенности. Более широкий спектр пневмококков был присущ не привитым детям и был представлен штаммами вакцин ПКВ13 и ППВ23, а также невакцинными штаммами. У детей, получивших одну и более прививок против пневмококковой инфекции. преобладали невакцинные штаммы, и штаммы вакцины ППВ23, серотипы

пневмококка, входящие в состав вакцины ПКВ13 встречались в единичных случаях и только у детей, начавших вакцинацию в возрасте старше 2-х лет.

Таким образом, проведенные эпидемиологические наблюдательные аналитические исследования показали высокую профилактическую эффективность специфической профилактики пневмококковой инфекции и позволили установить значимость комплаентности схемы иммунизации в предупреждении развития острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста, что согласуется с данными С. М. Харит и В. В. Романенко о более высокой эффективности пневмококковой иммунизации у детей, привитых на первом году жизни [14, 15]. Получены убедительные доказательства значимости вакцинопрофилактики в снижении уровня носительства S. pneumonia в организованных детских коллективах.

# Конфликт интересов

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

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

# Литература

- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И., Лобзин Ю. В., Таточенко В.К., Харит С.Р. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 550–558. doi: 10.15690/pf.∨12i5.1457.
- 2. Федосеенко М. В. Перспективы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему. Русский медицинский журнал. 2009: 36.
- 3. Мартынова Г. П., Кутищева И. А., Богвилене Я. А., Соловьева И. А., Кузнецова Н. Ф., Алыева Л. П. и др. Актуальность вакцинации против пневмококковой инфекции для детского населения г. Красноярска. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015; 2 (81): 60–65.
- 4. Брико Н. И., Цапкова Н. Н., Сухова В. А., Фельдблюм И. В., Герасимов А. Н., Полушкина А. В. и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 5 (96):16—21
- 5. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва. 2015: 24.
- Prevention of pneumococcal disease among infants and children use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR Recommendation Report. 2010; 59: 18.
- 7. Брико Н. И., Лобзин Ю. В., Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Ильина С. В., Харит С. М. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 8–15.
- 8. Лобзин Ю. В., Сидоренко С. В., Харит С. М., Беланов С. С., Волкова М. О., Гостев В. В. и др. Серотипы Streptococcus Pneumoniae, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковой инфекции. Журнал инфектологии. 2013; 4 (5): 36–42.
- 9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2016: 200.
- 10. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. Weekly epidemiological record. 2012; 87 (14): 129–144.
- 11. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumoniae: Методические рекомендации. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2011: 28.
- 12. Брико Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. Лечащий врач. 2012: 10–12.
- 13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2015: 206.
- 14. Сомова А. В., Романенко В. В., Голубкова А. А.. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 1: 25–32.
- 15. Харит С. М., Фридман И. В., Павлюкова А. Н., Фролова Е. Я., Рулева А. А. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (5): 443–447. doi: 10/15690/pf.∨13i5.1639).
- Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2016: 57.

## References

- 1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S. Briko N.I., Lobzin Yu. V., Tatochenko V. K., Kharit S. M. et al. Vaccine prevention of pneumococcal infection in children. Pediatricheskaya farmakologiya. [Pediatric Pharmacology]. 2015; 12 (5): 550–558 (in Russian).
- 2. Fedoseenko M. V. Prospects of vaccine prevention of pneumococcal infection: a modern view of the problem. Russkij Medicinskij Zhurnal. [Russian Medical Journal]. 2009. 36 (in Russian).
- Martynova G. P., Kutisheva I. A., Bogvilene Ya. A., Solovieva I. A., Kuznetsova N. F., Alyeva L. P. The urgency of vaccination against pneumococcal infection for the children of Krasnoyarsk. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 2 (81): 60–65 (in Russian).
- 4. Briko N. I., Tsapkova N. N., Sukhova V. A., Feldblum I. V., Gerasimov A. N., Bikmieva A. V. at al. Epidemiological assessment of the first results of the national program of immunization of young children against pneumococcal infection in Russia. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2017; 5 (96): 16–21 (in Russian).
- 5. Vaccine prevention of pneumococcal infection. Federal 'ny 'e klinicheskie rekomendacii. [Federal clinical recommendations]. Moscow. 2015: 24 (in Russian).
- 6. Prevention of pneumococcal disease among infants and children use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR. Recommendation Report. 2010: 59: 18.
- 7. Briko N. I., Lobzin Yu. V., Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Ilyina S. V., Kharit S. M. et al. Evaluation of the effectiveness of vaccination: the main approaches and issues. Pediatricheskaya farmakologiya. [Pediatric Pharmacology]. 2014; 11 (4): 8–15 (in Russian).
- B. LobzinYu. V., Sidorenko S. V., Kharit S. M., BelanovS. S., Volkova M. O., Gostev V. V. et al. zhurnal Infektologii. [Journal Infectology]. 2013; 4 (5): 36–42 (in Russian).
- About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2014. Gosudarstvenny j doklad. [State report]. Moscow. 2016: 200 (in Russian).
- 10. Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. Weekly epidemiological record. 2012; 87 (14): 129–144.
- 11. Epidemiology and vaccine prevention of Streptococcus pneumoniae infection. Metodicheskie rekomendacii. [Methodic recommendation]. 2011: 28 (in Russian).
- 12. Briko N. I. Evaluation of the quality and effectiveness of vaccination. Lechashhij vrach. [Attending doctor]. 2012: 10–12 (in Russian).
- 13. About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federationin 2014. Gosudarstvenny j doklad. [State report]. Moscow. 2015: 206 (in Russian).
- 14. Somova A. V., Romanenko V. V., Golubkova A. A. Epidemiology of S. pneumoniae–associated pneumonia and analysis of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under 6 years. Epidemiologya i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2018; 1: 25–32 (in Russian).
- 15. Kharit S. M., Fridman I. V., Pavlyukova A. N., Phrolova E. Ya., Ruleva A. A. Clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine in young children. Pediatriches-kaya farmakologiya. [Pediatric Pharmacology] 2016; 13 (5): 443–447. doi: 10/15690/pf.v13i5.1639) (in Russian).
- 16. Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia of pneumococcal etiology: Methodical recommendations. Metodicheskie rekomendacii. [Methodiccal recommendation]. 2016: 57 (in Russian).

# Об авторах

- Ирина Викторовна Фельдблюм д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. 8 (342) 218-16-68, irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703. Author ID 6602091527.
- Алина Валерьевна Бикмиева к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.
- Юлия Александровна Захарова д. м. н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.
- Сергей Сергеевич Ересько интерн ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России.
- Евгений Николаевич Мельник интерн ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика E. A. Вагнера Минздрава России.

# **About the Authors**

- Irina V. Feldblum Dr. Sci. (Med), professor, head of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner Ministry of Healthcare of Russia, irinablum@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4398-5703. Author ID – 6602091527.
- Alina V. Bikmieva Cand. Sci. (Med), assistant professor of the Department
  of Epidemiology of Perm State Medical University named after academician
  E. A. Wagner Ministry of Healthcare of Russia
- Yulia A. Zakharova Dr. Sci. (Med), assistant professor of the Department of Epidemiology of Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner Ministry of Healthcare of Russia
- Sergey S. Yeresko intern Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner Ministry of Healthcare of Russia
- **Evgeny N. Melnik** intern Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner, Ministry of Health of the Russian.

# 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»)









**2018** <sup>M</sup>

# «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: OOO «Триалог» E-mail: trialogue@inbox.ru

# Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции





Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов\*

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

# \*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 CRM и адсорбированные на алюминия фосфате.

Гомогенная суспензия белого цвета.

# ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмокожковых 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
- 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 пневможиковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ – инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/ функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирую-щиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномоэговой жидкости; с хрони-ческими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконва лесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурильщикам.

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® тиовишелная туротовительного в на предшей вухощее введение тревенару 13 мии превенару (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллерические реакции), повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину м/или вспомогательным веще-

острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических забоаний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

# 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

проводит в евримательную мышцу ллеча. 
Дельтовидную мышцу ллеча. 
Перед применением шприц с важциной Превенар<sup>®</sup> 13 необходимо хорошо встряжнуть 
до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при сомотре содержимого 
шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

# Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную областы

па вводиль правелаци - 13 вену привосурает и нау гримышения в издантиры соласты. Если начата вакцинация Превенара °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: З дозы с интервалом не менее 4 нед между ведениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Реавлушанция односутоть в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-16 мес.
7-11 mec	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 Mec 1+1		2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

*Дети, ранее вакцинированные Превенар<sup>а</sup>* Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар<sup>а</sup>, может быть продолжена Превенар<sup>а</sup> 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 введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

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

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммуни Недоношенным детям рекомендуются четыреккратная вакцинация. Первая серия иммуни-зации остотит из 3 - дло. Первую дозу сперует веодить в воздолете 2 месяце невазносимо от массы тела ребенка, последующие дозы - с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев. Пожилые лациенты Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых паци-нитор.

# Условия хранения и транспортирования При температуре от 2 до 8° С. Не замора:

Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25 °C. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8 °C не более пяти дней.

# СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке,

# ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

П. Пфайзор Айрлэнд Фармасьотикалз, Ирландия Грейндж Кастл Бизнес-парк, Клондал-кин, Дублин 22, Ирландия 2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВАНО: 000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. По-дольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

# ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

- 1. 000 «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5500
  2. 000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г.
- Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс; (495) 926-2107, e-mail; info @pelrovi Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравн 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 Набереж Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. жной» (Блок С)

