

2018

НОЯБРЬ–ДЕКАБРЬ
NOVEMBER–DECEMBER

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

17 (6)

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

ОРГАН НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ
ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
Journal of National Association of the Specialists in Control of Health
Care-Associated Infections

Влияние гриппа различной этиологии
на другие ОРВИ у детей и взрослых
в 2014–2016 годах

35

Оценка иммунологической
эффективности вакцинации населения
против чумы в Горно-Алтайском
высокогорном природном очаге

87

Доклиническое исследование токсичности
и безопасности кандидатной живой
коклюшной вакцины интраназального
применения

98

12+

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

www.epidemvac.ru

РотаТек

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



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

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

Ключевая информация по безопасности препарата РотаТек®.

Название препарата: РотаТек®, **Группировочное название:** вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также не выявленная вакцинация РотаТек® в анамнезе; инвазивная кишечная инфекция; врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта; предрасположенность к инвазивной кишечной инфекции; иммунодефицит, обусловленный острым инфекционным и неинфекционным заболеванием, обострением хронического заболевания; язвенный колит; временные противопоказания для проведения прививок. **Планомерно прививки проводятся** через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При тяжелых острых вирусных респираторных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, прививки проводятся сразу после нормализации температуры, острой формы диареи или рвота. В этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии; непереносимость фруктозы; нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса; непереносимость ферментов сахарозы и/или изомальтазы. **С осторожностью:** при активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клановских данных), при задержке развития (отсутствие клановских данных) или иммунодепрессивной терапии, при близком контакте с лицами с иммунодефицитом (например, с лицами со злокачественными новообразованиями или с лицами, получающими иммуносупрессивную терапию, при трансфузии крови или продукции крови, включая иммуноглобулины, позже чем за 42 дня до назначения вакцины). **Особые указания:** во время проведения вакцинации должны быть доступны все необходимые лекарственные препараты, включая адреналин (1:1000), на случай возникновения анафилактической реакции. Данные по эффективности и безопасности применения вакцины у детей с комбинированным иммунодефицитом, детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или детей, которым было сделано переливание крови или введены иммуноглобулины, не более чем за 42 дня до введения вакцины, отсутствуют. Тем не менее в связи с недостаточностью клановских данных не рекомендуется назначать вакцины при бессимптомной ВИЧ-инфекции. У детей с легкой комбинированной иммунодефицитом были отмечены случаи гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса, входящими в вакцину. Вакцина должна вводиться с осторожностью назначаться детям, находящимся в тесном контакте с лицами с иммунодефицитом (в том числе, при контакте с лицами с онкологическими заболеваниями, иммунокомпрометированными или детьми, получающими иммуносупрессивную терапию). Следует соблюдать общие гигиенические правила при контакте с ребенком вакцинированного ребенка. Поскольку данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске возникнове-

ния инвазивной кишечной инфекции после применения вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в течение 7 дней после вакцинации, в качестве меры предосторожности врачу необходимо отслеживать любые симптомы, указывающие на возможное развитие этого заболевания (острая боль в животе, неукротимая рвота, наличие крови в кале, вздутие живота и/или высокая температура). Родителям/опекунам должны быть продемонстрированы и рассмотрены все возможные обращения за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов. В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения вакцины у новорожденных с иммунодефицитными заболеваниями (включая хроническую диарею) и при задержке развития. Применять вакцину следует с осторожностью у таких новорожденных, в таком том случае, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации этой группы детей представляет больший риск, чем ее проведение. Вакцину РотаТек® запрещено вводить инвазивной Вакцину РотаТек® следует вводить как можно быстрее после извлечения из холодильника. В случае если вакцину не использовали до окончания срока годности, она подлежит утилизации в соответствии с требованиями в соответствии с утвержденными правилами. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные реакции, инверсия версии диетических путей, диарея, рвота, гиперемия. Нежелательные реакции, которые наблюдались при пострегистрационном применении вакцины, частота которых невозможно установить из имеющихся данных: анафилактическая реакция; пемтология (не-часто), инвазивная (редко), хроническая (редко), лейкоцитоз, разрыв кишечника. * Частота оценивалась на основании соответствующих клановских исследований.

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

* На 09.11.2017 единственная зарегистрированная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции в России ГРПС, доступна по адресу: <http://grps.rotavirus.ru/>. Доступ 02.11.2017.

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», стр. 104.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®.
3. Vesikari T. et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
4. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей». Баранов А.А., стр. 25.

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



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

ВАСС-1234928-0003 (11.2017)



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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: Балахонов С. В., д. м. н., профессор (Иркутск); **Горелов А. В.** чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва);

Демина Ю. В., д. м. н. (Москва); **Задорожная В. И.**, д. м. н., профессор (Киев, Украина); **Зверев В. В.**, академик РАН, д. м. н.,

профессор (Москва); **Злобин В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск); **Зуева Л. П.**, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург);

Ишмухаметов А. А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва); **Попова А. Ю.**, д. м. н., профессор (Москва); **Красильников И. В.**,

д. б. н., профессор (Санкт-Петербург); **Львов Д. К.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва); **Малов И. В.**, д. м. н., профессор

(Иркутск); **Михеева И. В.**, д. м. н., профессор (Москва); **Медуницын Н. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва);

Онищенко Г. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва); **Рудаков Н. В.**, д. м. н., профессор (Омск); **Тотолян А. А.**, академик РАН,

д. м. н., профессор (Санкт-Петербург).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ: Аксенова В. А., д. м. н., профессор (Москва); **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); **Костин М. П. (научный редактор)**, д. м. н., профессор (Москва); **Краммер А.**, д. м. н., профессор

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

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

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

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

(Иркутск); **Селькова Е. П.**, д. м. н., профессор (Москва); **Семененко Т. А.**, д. м. н., профессор (Москва); **Соминина А. А.**, д. м. н.,

профессор (Санкт-Петербург); **Титов Л. П.**, д. м. н., профессор, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член

РАН (Минск, Республика Беларусь); **Ткаченко А. Е.**, д. м. н., профессор (Москва); **Фельдблюм И. В.** д. м. н., профессор (Пермь),

Харит С. М., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург); **Цвиркун О. В.**, д.м.н. (Москва); **Шагинян И. А.**, д. м. н. (Москва); **Юминова Н. В.**,

д. б. н. (Москва)

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF HONORARIUS: Pokrovsky V.I., academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow)

EDITOR-IN-CHIEF: Briko N. I., academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF: Akimkin V. G., academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow);

Yakovleva T. V., Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow)

EDITORIAL CONCIL: Balakhonov S. V., Dr. Sci. (Med.), professor (Irkutsk); **Gorelov A. V.**, corresponding member of the Russian Academy

of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Demina Yu. V.**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow); **Zadorozhnaya V. I.**, Dr. Sci. (Med.), profes-

sor (Kiev, Ukraine); **Zverev V. V.**, academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Zlobin V. I.**, aca-

ademic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Irkutsk); **Zueva L. P.**, Dr. Sci. (Med.), professor (St. Petersburg);

Ishmukhametov A. A., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Popova A. Yu.**,

Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Krasil'nikov I. V.**, Dr. Sci. (Med.), professor (St. Petersburg); **L'vov D. K.**, academic of the Russian

Academy, of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Malov I. V.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Irkutsk); **Mikheeva I. V.**, Dr. Sci. (Med.),

professor; **Medunicin N. V.**, academic of the Russian Academy, of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Onishchenko G. G.**,

academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Rudakov N. V.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Omsk);

Totolyan A. A., academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (St. Petersburg)

EDITORIAL BOARD: Aksyonova V. A., Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Belov A. B.**, Cand. Sci. (Med.) (St. Petersburg); **Borisova V. N.**,

Cand. Sci. (Chem.) (Moscow); **Brusina E. B. (scientific editor)**, Dr. Sci. (Med.), professor (Kemerovo); **Dubrovina V. I.**, Dr. Sci. (Biol.)

(Irkutsk); **Zhang F.** (Harbin, China); **Ivanova O. E.**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow); **Kovalishena O. V.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Nizhny Novgorod);

Kolomicz N., Dr. Sci. (Med.), professor (Minsk, Belarus); **Kombarova S. Yu.**, Dr. Sci. (Biol.) (Moscow); **Korenberg E. I.**, Dr. Sci. (Biol.), profes-

sor (Moscow); **Korolyova I. S.**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow); **Kostinov M. P. (scientific editor)**, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Kramer A.**,

Dr. Sci. (Med.), professor (Greifswald, Germany); **Kuzin A. A.**, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg); **Kuzin S. N.**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow); van der

Linden M., Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); **Malov V. A.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Mindlina A. Ya. (responsibility secre-**

tary), Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Nuttall P. A.**, professor (Oxford, UK); **Nimadava P.**, academic of the Mongolia Academy of Sciences

(Ulaanbaatar, Mongolia); **Obukhova T. M.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Omsk); **Petrunov B.**, academic of the Bulgarian, Russian Academy

of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor (Sofia, Bulgaria); **Savilov E. D.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Irkutsk); **Sel'kova E. P.**, Dr. Sci. (Med.),

professor (Moscow); **Semenenko T. A.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Sominina A. A.**, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg); **Titov L. P.**,

Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy

of Sciences (Minsk, Belarus); **Tkachenko E. A.**, Dr. Sci. (Med.), professor (Moscow); **Tsvirkun O. V.**, Dr. Sci. (Med.), (Moscow); **Fel'dblum I. V.**,

Dr. Sci. (Med.), professor (Perm); **Harit S. M.**, Dr. Sci. (Med.), professor (St. Petersburg); **Shaginyan I. A.**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow);

Yumina N. V., Dr. Sci. (Biol.) (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). DOI: 10.31631/2073-3046

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.

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



В НОМЕРЕ

Проблемные статьи

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи:
современная доктрина профилактики

Часть 2. Основные положения

Е. Б. Бруси́на, Л. П. Зуева, О. В. Ковали́шена с соавт. 4

Оригинальные статьи

Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида
против клинических изолятов
бактерий, выделенных от людей
в России и Испании

П. В. Слукин, Н. К. Фурсова, Н. И. Брико 11

Наблюдательное исследование безопасности
менингококковой конъюгированной вакцины
против серогрупп А, С, W и Y (Менактра),
используемой в условиях рутинной клинической практики у лиц
в возрасте от 2 до 55 лет
в Российской Федерации

И. Я. Извекова, Л. С. Намазова-Баранова,
А. В. Гоголев с соавт. 19

Влияние гриппа различной этиологии
на другие ОРВИ у детей и взрослых
в 2014–2016 годах

Л. С. Карпова*, К. М. Волик,
Е. А. Смородинцева с соавт. 35

Оценка эффективности этиотропной
профилактики инфекций, передающихся
иксодовыми клещами: систематизация понятий
и методологические особенности

Н. А. Пеньевская, Н. В. Рудаков 48

Молекулярно-эпидемиологический скрининг
генома штамма *Coxiella burnetii* NL3262
(Netherlands, 2009) методом формального
анализа строя

С. Н. Шпынов, А. С. Гуменюк,
Н. Н. Поздниченко с соавт. 57

Клинико-эпидемиологические особенности
новых полиэтиологичных вирусных инфекций

В. И. Сергеевнин, М. А. Трясолобова 70

Активное эпидемиологическое наблюдение –
залог эффективной профилактики инфекции
в детской хирургии

А. А. Малашенко, Б. И. Асланов, В. В. Нецаев 76

Эпидемиологическая оценка факторов риска репродуктивно
значимой эндокринной и уроандрологической патологии у
детей
и подростков: результаты исследования
«случай-контроль»

Т. М. Чиркина, Т. А. Душенкова,
Б. И. Асланов с соавт. 76

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Оценка иммунологической эффективности
вакцинации населения против чумы
в Горно-Алтайском высокогорном
природном очаге

К. М. Корытов, В. В. Войткова,
В. И. Дубровина с соавт. 87

Доклиническое исследование токсичности и безопасности
кандидатной живой коклюшной
вакцины интраназального применения

Л. Н. Синяшина, Е. Г. Сёмин, А. Ю. Медкова с соавт. 98

Резолюция совета экспертов «Папилломавирусная
инфекция: обзор накопленного опыта в решении
мультидисциплинарной проблемы»

..... 109

Страница ИСМП

Резолюция Всероссийской научно-практической
конференции с международным участием
«Актуальные проблемы эпидемиологии
инфекционных и неинфекционных болезней»
в рамках мероприятий, посвященных
260-летию Сеченовского университета

..... 114

Информация Роспотребнадзора

О ситуации по заболеваемости гриппом

и ОРВИ и ходом иммунизации населения 80

Информация ЕРБ ВОЗ

Новые случаи ВИЧ-инфекции в европейском регионе находятся
на угрожающе высоком уровне, несмотря
на прогресс, достигнутый в странах ЕС/ЕЭЗ

..... 75

Информация ВОЗ

Заявление девятнадцатого совещания
Комитета ММСР по чрезвычайной ситуации

в связи с международным распространением полиовируса 86

Информация CDC

Охват рутинной вакцинацией в 2017 году 108

Короткой строкой

Недоверие к вакцинам в мире: анализ данных
за три года, представленных в совместном
докладе ВОЗ/ЮНИСЕФ – 2015–2017

..... 56

Анонс

Руководство по эпидемиологии
инфекционных болезней в 2-х томах

..... 18

Всероссийская научно-практическая конференция с
международным участием «ИСМП – междисциплинарный
подход к профилактике»

..... 47

Юбилей

Ирина Викторовна Фельдблюм 116

Некролог

Юлия Васильевна Ананьина 118

Errata

..... 69

Информация для авторов:

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



CONTENTS

Problem-Solving Article

- Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept
E. B. Brusina, L. P. Zuyeva, O. V. Kovalishena et al. 4

Original Articles

- Antibacterial Activity of Benzylamine Hydrochloride against Clinical Isolates of Bacteria, isolated from people in Russia and Spain
P. V. Slukin, N. K. Fursova, N. I. Briko 11
- Observational Safety Study of Meningococcal Conjugate Vaccine Against Serogroups A, C, W and Y (Menactra) Used in Routine Healthcare Practice for Persons Aged 2 to 55 Years in Russian Federation
I. Ya. Izvekova, L. S. Namazova-Baranova, A. V. Gogolev et al. 19
- The Impact of Influenza of Different Etiologies on other ARVI in Children and Adults in 2014 to 2016
L. S. Karpova, K. M. Volik, E. A. Smorodintseva et al. 35
- Assessment of the Effectiveness of Etiotropic Prophylaxis of Tick-Borne Infections: the Systematization of concepts and methodological features
N. A. Penyevskaia, N. V. Rudakov 48
- Molecular Epidemiological Screening of the Genome of the Strain Coxiella burnetii NL3262 (Netherlands, 2009) Using Formal Order Analysis
S. N. Shynov, A. S. Gumenyuk, N. N. Pozdnichenko et al. 57
- Epidemic Process Manifestations and Leading Factors of Transmission of The Pathogenes of the Enterovirus Infection Basic Clinical Forms
V. I. Sergevnin, M. A. Tryasolobova 70
- Active Epidemiological Surveillance: the Key for Effective Infection Prevention in Pediatric Surgery
A. A. Malashenko, B. I. Aslanov, V. V. Nechaev 76
- Evaluation of Risk Factors for Reproductive Significant Disorders in Children and Adolescent: a Case-Control Study results
T. M. Chirkina, T. A. Dushenkova, B. I. Aslanov et al. 81

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Immunological Efficiency of Human Plague Vaccination in the Gorno-Altai High-Mountain Natural Plague Focus
K. M. Korytov, V. V. Voitkova, V. I. Dubrovina et al. 87
- Pre-Clinical Toxicity Study and Safety Assessment of Candidate Live Pertussis Vaccine for Intranasal Administration
L. N. Sinyashina, E. G. Semin, A. Yu. Medkova et al. 98
- Expert Council Resolution «Human Papillomavirus Infection: a Review of Experience in Solving a Multidisciplinary Problem» 109
- Page of NP «NASCI»**
- Resolution All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Actual Problems of Epidemiology of Infectious and Noncommunicable Diseases» in the Framework of the Events Dedicated to the 260th Anniversary Sechenov University 114
- Rospotrebnadzor information**
- Situation on the incidence of influenza and ARVI and the course of immunization of the population 80
- WHO/Europe information**
- New HIV diagnoses at alarmingly high levels in the European Region despite progress in EU/EEA (Press release with reduction) 75
- WHO information**
- Statement of the Nineteenth IHR Emergency Committee Regarding the International Spread of Poliovirus 86
- CDC information**
- Global Routine Vaccination Coverage – 2017 108
- Short line**
- Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data – 2015–2017 56
- Announcement**
- Guide to the epidemiology of infectious diseases in 2 volumes 18
- All-Russian scientific-practical conference with international participation «NASCI – an interdisciplinary approach to prevention» 47
- Errata** 69
- Information for Authors:**
<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-68159 от 21 декабря 2016.
© Учредитель Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. © Издатель ООО «Нумиком»: Верхняя Красносельская 10-1-57, 107140 Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: шеф-редактор – А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская. Тираж: 2500 экз. Верхняя Красносельская 10-1-57, 107140 Москва, Россия. Тел.: +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписной индекс журнала 20140 в каталоге Роспечати.
The journal is registered by Roskomnadzor of the Russian Federation: Certificate of Registration PI No. FS 77-68159 dated December 21, 2016.
© Founder Noncommercial partnership «National Association of the Specialists in Control of Health Care-Associated Infections»: <http://nasci.ru>. © Publisher LLC «Numikom»: Verkhnyaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140 Moscow, Russia. Editorial staff of the journal «Epidemiology and Vaccinal Prevention»: Editor-in-Chief – A. M. Saardak. Layout – O. Krainova. Proofreader – E. L. Yasinskaya. Circulation: 2500 copies. Verkhnyaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140 Moscow, Russia. Tel.: +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru Sites: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Printed in LLC «Tver factory of print»: Belyakosky lane, 46, Tver, Russia. The subscription index of the journal 20140 in the Rospechat catalog.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10>

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики Часть 2. Основные положения

Е. Б. Брусина^{*1}, Л. П. Зуева², О. В. Ковалишена³, В. Л. Стасенко⁴, И. В. Фельдблюм⁵,
Н. И. Брико⁶, В. Г. Акимкин⁷

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им.
И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

⁵ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁶ ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

⁷ ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
Роспотребнадзора

Резюме

Доктрина профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляет собой декларацию о политике государства в области эпидемиологической безопасности медицинской помощи. Это система взглядов и положений, устанавливающая направления профилактики ИСМП, способы и формы их реализации. Наличие глубоко проработанной доктрины позволяет иметь базу для принятия решений. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ни один тип медицинских учреждений ни в одной стране не может претендовать на то, чтобы быть свободным от риска возникновения ИСМП. Четыре ключевых положения лежат в основе риск-ориентированного подхода к ИСМП: 1 – риск ИСМП в медицинской организации существует всегда; 2 – риск ИСМП определяется степенью агрессии и инвазии, эпидемиологической безопасности применяемых медицинских технологий, свойствами возбудителей и условиями больничной среды; 3 – необходимость перехода от оценки и управления эпидемиологической ситуацией по заболеваемости к оценке потенциального риска, риск-менеджменту и риск-ориентированным технологиям профилактики; 4 – эпидемиологическая безопасность – неотъемлемая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, доктрина профилактики

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 4–10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10>

Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept

E. B. Brusina^{*1}, L. P. Zuyeva², O. V. Kovalishena³, V. L. Stasenko⁴, I. V. Feldblium⁵, N. I. Briko⁶, V. G. Akimkin⁷

¹ Kemerovo State Medical University

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

³ Privolzhskiy Research Medical University

⁴ Omsk State Medical University

⁵ Perm State Medical Academy named after E. A. Vagner

⁶ Sechenov University

⁷ Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

* Для переписки: Елена Борисовна Брусина – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Кемеровской государственной медицинской академии г. Кемерово. brusina@mail.ru. © Брусина Е. Б. и др.
For correspondence: Elena B. Brusina – Dr. Sci. (Med), professor, head of the department of epidemiology of the Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo. brusina@mail.ru. © Brusina E. B. et al.

Abstract

The Doctrine for the prevention of healthcare-associated Infections (HAIs) is a declaration of the state policy in the field of epidemiological safety of medical care. This is a system of views and provisions that establishes the direction of prevention of HAIs, the ways and forms of their implementation. The presence of a deeply developed doctrine makes it possible to have a basis for decision-making. According to the conclusion of experts from the World Health Organization, no type of healthcare settings in any country can claim to be free from the risk of HAIs. Four key provisions underpin the risk-based approach: 1. The risk of HAIs in a healthcare settings always exists; 2. The risk of HAIs is determined by the degree of aggression and invasion, the epidemiological safety of the medical technologies used, the properties of pathogens and the conditions of the hospital environment; 3. The need to move from assessing and managing the epidemiological situation by morbidity to assessing the potential risk, risk management and risk-oriented prevention technologies; 4. Epidemiological safety is an integral part of ensuring the quality and safety of medical care.

Keywords: healthcare-associated infections, prophylaxis, basis concept

No conflict of interest to declare.

For citation: Brusina E. B., Zuyeva L. P., Kovalishena O. V. et al. Healthcare-Associated Infections: Modern Doctrine of Prophylaxis. Part II. Basic Concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 4–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-4-10>

В современном понимании доктрина (лат. *doctrina* — учение, наука, обучение, образованность) — теория, концепция, учение, система воззрений, руководящий теоретический принцип.

Доктрина профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), декларирует государственную политику в области **эпидемиологической безопасности** медицинской помощи, которая представлена системой принципов и положений, устанавливающих направления **профилактики ИСМП**, способы и формы их реализации. Глубоко проработанная **доктрина** гарантирует принятие обоснованных рациональных действенных решений.

Эпидемиологическая безопасность медицинских технологий и больничной среды относятся к числу важнейших компонентов обеспечения качества медицинской помощи. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в силу широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства представляют собой мультидисциплинарную проблему, актуальность которой не снижается на протяжении десятилетий [1].

По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ни один тип медицинских учреждений ни в одной стране не может претендовать на то, чтобы быть свободным от риска возникновения ИСМП [2].

В зависимости от типа отделений, исходной тяжести состояния пациентов, уровня агрессии применяемых медицинских технологий и степени внедрения эффективных эпидемиологических мер частота ИСМП колеблется от 0,1 до 290 на 1000 пациентов. При этом частота инфекций области хирургического вмешательства составляет 15–118 случаев на 1000 оперированных пациентов, инфекций кровотока – 3,5–12,2 на 1000 дней катетеризации центральных сосудов, инфекций мочевыводящих путей 4,1–8,8 на 1000 дней

катетеризации и поствентиляционных пневмоний – 7,9–23,9 на 1000 дней искусственной вентиляции легких. Длительность госпитализации пациентов с ИСМП возрастает трехкратно, а риск летального исхода – в 4–15 раз. Итогом присоединения ИСМП является отклонение от запланированного результата оказания медицинской помощи, что имеет медицинское, моральное, социальное и финансовое выражение [3–5].

ИСМП – единый объединяющий термин для обозначения группы инфекций, в который трансформировалось современное представление о внутрибольничных инфекциях. Они определяются как любое клинически выраженное инфекционное заболевание, присоединившиеся у пациента в результате оказания медицинской помощи во время госпитализации, в амбулаторно-поликлинических условиях или на дому, вне медицинской организации, а также у медицинских работников в силу осуществления профессиональной деятельности [6, 7].

На пути преодоления проблемы ИСМП к настоящему времени достигнуты определенные успехи. Элементы глобальной задачи по обеспечению безопасности пациентов включают обязательства стран на уровне министерств; поэтапные улучшения в отдельных регионах; национальные стратегии профилактики ИСМП; руководства по совершенствованию программ гигиены рук, безопасности крови, инъекций, иммунизации; укрепление программ по водоснабжению, санитарии и удалению отходов; обеспечение безопасности клинических процедур.

В Российской Федерации решение проблемы безопасности медицинской помощи в тесной связи с ее качеством выделено в одно из приоритетных для практического здравоохранения: вступление в 2006 г. России во Всемирный альянс за безопасность пациентов, нормативное закрепление положений о качестве и безопасности медицинской помощи (глава 2 статья 4; глава 7, статья 64; глава 12, статьи 85, 87, 88, 89, 90 Федерального

Problem-Solving Article

закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»).

Государственную политику Российской Федерации по предупреждению ИСМП, ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным химическим и биологическим препаратам в последнее десятилетие определили: «Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», утвержденная Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации в 2011 г., Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.», Поручение Председателя Правительства Российской Федерации Д.А. Медведева по совершенствованию системы эпидемиологического надзора и мер профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) от 12.12.2016 г. № ДМ-П12-75пр; система добровольной сертификации «Качество и безопасность медицинской деятельности» (№ РОСС RU.В1589.050ЧНО), зарегистрированная Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии 24 ноября 2016 года № 3802/16.

Отличительной особенностью эпидемиологического процесса ИСМП является прямая зависимость от степени агрессии и инвазии медицинских технологий, свойств возбудителей, степени эпидемиологической безопасности медицинской помощи и условий больничной среды [8].

В текущем десятилетии произошли значительные изменения условий оказания медицинской помощи и применяемых медицинских технологий, которые характеризуются:

- интенсификацией хирургических методов лечения;
- снижением длительности пребывания пациента в стационаре, внедрением стационарзамещающих технологий;
- снижением агрессии в результате широкого внедрения малоинвазивных медицинских технологий;
- ростом имплантируемых материалов и устройств, трансплантаций органов и тканей;
- широким распространением технологий выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела;
- технической насыщенностью лечебно-диагностического процесса;
- ростом антимикробной защиты медицинских технологий;
- замещением принципа максимальной изоляции пациента открытостью клиник для посетителей.

Эти изменения оказали выраженное влияние на эпидемиологический процесс ИСМП, проявившееся:

- снижением интенсивности проявлений эпидемиологического процесса с одновременным ростом

удельного веса тяжелых форм инфекций с утратой функции или целостности органа;

- сохраняющейся высокой частотой поствентиляционных инфекций дыхательных путей без позитивных тенденций;
- снижением частоты экзогенного инфицирования и ростом инфекций, вызванных формированием госпитального клона возбудителя ИСМП;
- ростом частоты внутриутробного инфицирования новорожденных детей;
- распространением возбудителей ИСМП с высоким эпидемиологическим потенциалом: мульти-, экстремально и панрезистентных к антимикробным препаратам клонов, микроорганизмов с высокой экологической толерантностью к неблагоприятным факторам среды и набором факторов вирулентности;
- ростом частоты вирусных инфекций с фекально-оральным механизмом передачи.

С одной стороны, значительно снизился риск экзогенного инфицирования за счет внедрения разовых расходных материалов, принципа индивидуальной изоляции при выполнении медицинской технологии, современной системы обработки рук, клининга, подготовки воздуха и др. Сокращение времени пребывания пациента в клинике на стационарном лечении способствовало профилактике формирования эпидемиологически опасных госпитальных штаммов микроорганизмов. Внедрение эндоскопических технологий привело к значительному снижению агрессии медицинских вмешательств (ключевого фактора риска ИСМП).

С другой стороны, расширились возможности выхаживания новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, интенсивное развитие получили методы лечения с применением имплантов. Эти тенденции в медицине изменили структуру инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. На фоне сокращающегося количества случаев ИСМП возрос риск тяжелых осложнений. При оказании неонатологической помощи он определяется глубокой незрелостью новорожденного, несформировавшимися системами защиты от микроорганизмов. В других сферах медицинской помощи этот риск определяется, например, контактированием имплантата.

Формирование госпитального клона (штамма), как правило, является результатом адаптации определенного микроорганизма к конкретным госпитальным условиям, в процессе которой он приобретает свойства, значительно повышающие его конкурентные преимущества в борьбе за ниши обитания и источники питания. Характер приобретаемых микроорганизмом свойств определяется межмикробными взаимодействиями, особенностями популяции пациентов, медицинского персонала, комплексом профилактических и противозаразных мер, и он может существенно варьировать. В медицинских организациях

формируются условия, способствующие селекции наиболее адаптированных к конкретной среде обитания возбудителей, что, в конечном счете, приводит к внутривидовой гомогенизации возбудителя и его клональному распространению.

Именно поэтому важны не столько те или иные признаки или их совокупность, сколько степень гомогенности популяции микроорганизма, которая выражается коэффициентом разнообразия (отношение числа микроорганизмов данного вида (резистенс-типа) к общему числу видов (резистенс-типов) микроорганизмов). Установлено, что коэффициент разнообразия (видового разнообразия, разнообразия резистенс-типов и т. д.) менее 0,4 свидетельствует о сформировавшемся госпитальном штамме.

Однако, несмотря на то, что адаптация и селекция наиболее приспособленных к среде обитания микроорганизмов являются преимущественными путями формирования госпитального клона, существуют и другие.

Госпитальная среда представляет собой сложную динамичную искусственную экологическую систему, что требует непрерывной и адекватной оценки ее состояния. Определение принадлежности возбудителя к категории госпитального может быть основано только на результатах мониторинга за циркулирующей микрофлорой в ходе эпидемиологической диагностики.

Оптимальными информационными параметрами, отражающими состояние микробной популяции больничной среды и позволяющими предупреждать вмешательство в эпидемический процесс (до появления случаев заболеваний), являются:

- наличие доминирующего вида микроорганизма, выражаемое частотой выделения и удельным весом в структуре микробной популяции;
- коэффициент видового разнообразия микроорганизмов;
- коэффициент разнообразия резистенс-типов (серотипов, биоваров, плазмидоваров и т.д.) вида микроорганизма;
- коэффициент разнообразия генотипов (определяется на основе молекулярно-биологических (генетических) методов внутривидового типирования микроорганизмов).

Основанием для вмешательства в ход эпидемического процесса служит стабильная тенденция к снижению видового и внутривидового (фенотипического, генетического) разнообразия циркулирующих в госпитальных условиях микроорганизмов. Следует особенно отметить, что сам факт выделения микроорганизмов из больничной среды и от медицинского персонала не является индикатором истинной эпидемиологической ситуации. Наибольшую значимость имеют культуры, выделенные от пациентов.

Существуют различия в скорости формирования госпитальных клонов, которые зависят от рода

и вида возбудителя, длительности пребывания пациентов в стационаре; наличия резистентности к некоторым антибиотикам; интенсивности селекционных процессов, определяющихся количеством пациентов с гнойными процессами, степенью однородности пациентов по характеру основной патологии; типом стационара и интенсивностью обмена микрофлорой между пациентами. Ни один из критериев не может быть принят как единственный достаточный для определения госпитального клона (штамма). Определение госпитального штамма и дифференциация его от других штаммов возможна только на основании комплекса критериев, одна часть из которых может быть рассмотрена как необходимая, а другая как дополнительная.

К комплексу необходимых критериев относятся:

- фено- и генотипическая однородность популяции возбудителя. Только идентичность характеристик выделенного возбудителя по фено- и генотипическим признакам популяции позволяет отнести его к госпитальному;
- наличие циркуляции этого возбудителя среди пациентов.

К дополнительным критериям, достоверно чаще встречающимся среди госпитальных клонов (штаммов), могут быть отнесены наличие факторов вирулентности, антибиотикорезистентность, резистентность к дезинфектантам и антисептикам, устойчивость во внешней среде, повышенная адгезивность и др. Дополнительные критерии переменны по своим проявлениям и могут отсутствовать, присутствовать по одному или в комплексе, что определяется особенностями (условиями) адаптации микроорганизма к условиям искусственной госпитальной экосистемы [8].

Эпидемиологическая диагностика типа развития эпидемического процесса (экзогенный, эндогенный, связанный с формированием госпитального клона) имеет принципиальное значение, так как определяет дифференцированный характер профилактических и противоэпидемических мер.

Научной проблемой, имеющей практическое значение, является выявление: закономерностей формирования госпитальных клонов; поиск предикторов, характеризующих эпидемический потенциал клонов; влияния результирующих эффектов взаимодействия микробных популяций в госпитальной среде. Для обеспечения высокой эффективности эпидемиологической диагностики и управления эпидемическим процессом в практике необходимы: мониторинг; создание банка штаммов с высоким эпидемическим потенциалом; молекулярно-генетическая характеристика циркулирующих на территориях клонов, что невозможно без создания межрегиональных референс-лабораторий.

Объективные процессы в здравоохранении и имеющиеся теоретические предпосылки потребовали формулирования новой доктрины

Problem-Solving Article

профилактики ИСМП, перехода от стратегии вмешательства в эпидемический процесс на основе заболеваемости ИСМП (по случившемуся факту ИСМП) к стратегии оценки риска, разработки и внедрения системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской организации, основанной на этом подходе.

Традиционно ИСМП оцениваются по заболеваемости, т. е. по случившемуся нежелательному исходу, причины которого имели место 7–10 дней назад. Такой подход в условиях высокотехнологичной медицинской помощи оказывается недостаточно эффективным из-за неизбежно запоздалого реагирования, недостаточного влияния на последствия ИСМП, низкой предиктивности ситуации и невозможности своевременной оценки формирования госпитальных клонов возбудителей ИСМП. Вмешательство в эпидемический процесс до развития ИСМП на основе оценки потенциального риска и принятия мер по его минимизации, безусловно, более перспективно.

Четыре ключевых положения лежат в основе этого подхода:

1. Риск ИСМП в медицинской организации существует всегда.
2. Риск ИСМП определяется степенью агрессии и инвазии, эпидемиологической безопасности применяемых медицинских технологий, свойствами возбудителей и условиями больничной среды.
3. Необходимость перехода от оценки и управления эпидемиологической ситуацией по заболеваемости к оценке потенциального риска, к риск-менеджменту и риск-ориентированным технологиям профилактики.
4. Эпидемиологическая безопасность – неотъемлемая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи.

Риск – потенциальная, численно измеряемая вероятность возникновения у пациента, медицинского персонала инфицирования или развития инфекции, и связанных с ними последствий в виде заболеваемости, инвалидизации, летального исхода, экономического и иного рода ущерба [9].

Эпидемиологическая безопасность – состояние, характеризующееся совокупностью условий, при которых отсутствует недопустимый риск возникновения у пациентов и медицинского персонала заболевания инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, состояния носительства, интоксикации, сенсibilизации организма, вызванных микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, а также культурами клеток и тканей [10].

Для реализации риск-ориентированных технологий необходимы:

- эпидемиологический мониторинг колонизации кишечника новорожденных (своевременная диагностика экзогенного фактора передачи

и риска ИСМП), мониторинг микрофлоры патологических очагов (диагностика риска формирования популяции госпитального клона), технологий высокого риска (оценка риска ИСМП медицинской технологии), показателей производственного контроля (контроль соответствия заданных параметров процессов);

- стандартизация мер по обеспечению эпидемиологической безопасности для каждой медицинской технологии;
- чек-листы и аудит обеспечения эпидемиологической безопасности;
- качественная и количественная оценка риска присоединения ИСМП;
- разработка и внедрение стратегий риск-менеджмента, таких как стратегия уклонения (замены медицинских технологий с высоким риском ИСМП эпидемиологически более безопасными); стратегия локализации (применение мер, позволяющих ограничить распространение потенциальных возбудителей инфекции); дублирование мер защиты; стратегия компенсации (применение антимикробной терапии для снижения потерь даже при развитии рисков) и других [11, 12].

Несмотря на то, что ряд зарубежных руководств содержит разделы, посвященные риск-менеджменту ИСМП, применительно к рассматриваемой проблеме эпидемиология находится в самом начале пути. Однако несомненно, что конкретизация этой концепции, разработка алгоритмов оценки риска, информационных форм, детализация риск-матрицы в контексте различных медицинских технологий и внедрение ее в практику приведет к существенному повышению эффективности профилактики ИСМП.

Обеспечение эпидемиологической безопасности предполагает соответствие уже разработанным критериям: «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинских технологий»; «Обеспечение эффективного микробиологического мониторинга»; «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинского персонала»; «Обеспечение эпидемиологической безопасности медицинского персонала» [13, 14].

Стандартизация эпидемиологической безопасности медицинских технологий может быть реализована через санитарное законодательство, порядки и стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации по обеспечению эпидемиологической безопасности медицинских технологий, стандартные операционные процедуры.

Порядки и стандарты оказания медицинской помощи должны включать положения по эпидемиологической безопасности. При их разработке и актуализации профессиональными организациями должна проводиться экспертная оценка с точки зрения достаточности мер эпидемиологической безопасности. К сожалению, в настоящее время

ни порядки, ни стандарты не содержат положений, обеспечивающих эпидемиологическую безопасность. Безусловно, этот важный аспект безопасности и качества медицинской помощи должен быть учтен и скорректирован в существующих документах Министерства здравоохранения.

Эпидемиологическая безопасность реализуется также через эпидемиологическое обеспечение медицинской деятельности – комплекс диагностических, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, направленных на создание безопасной больничной среды, гарантирование качества медицинской помощи и предотвращение случаев инфекционных (паразитарных) заболеваний, включая ИСМП.

Эпидемиологическое обеспечение в медицинской организации включает:

- эпидемиологическое наблюдение в структурных подразделениях медицинской организации, в первую очередь в отделениях риска;
- активное выявление и регистрацию случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
- эпидемиологическую диагностику причин и условий, способствующих инфицированию пациентов и персонала в медицинских организациях, определение путей и факторов передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
- оценку риска инфицирования пациентов и медицинского персонала;
- микробиологическую верификацию случаев инфекционных заболеваний, включая ИСМП;
- мониторинг резистентности к антимикробным препаратам (антибиотикам, дезинфектантам, антисептикам, бактериофагам) основных возбудителей ИСМП, признаков формирования госпитальных штаммов (клонов);
- стратегию и тактику применения в медицинских организациях антимикробных препаратов;
- систему профилактических и противоэпидемических мер, в том числе постэкспозиционную химиопрофилактику, антимикробную профилактику, специфическую профилактику, дезинфекционные, стерилизационные, дезинсекционные, дератизационные мероприятия в медицинской организации;
- систему обращения с медицинскими отходами в медицинской организации;
- стандартизацию мер защиты от инфицирования при различных медицинских технологиях;
- обучение различных категорий медицинских работников профилактике инфекционных

(паразитарных) заболеваний, включая ИСМП, а также инфекций, которые могут привести к возникновению чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения;

- повышение мотивации медицинского персонала к обеспечению безопасности и качества медицинской помощи;
- внедрение принципов доказательной медицины в деятельность медицинской организации при выборе, применении и оценке результатов использования различных методов диагностики, лечения и профилактики;
- консультативную, методическую и организационную помощь в эпидемиологической диагностике и профилактике инфекционных (паразитарных) заболеваний, включая ИСМП;
- оценку эпидемиологической и экономической эффективности профилактических и противоэпидемических мер на основе принципов доказательной медицины.

Неотъемлемой частью является аудит эпидемиологической безопасности медицинских технологий – комплексная и независимая проверка оснащения, деятельности, документации по обеспечению эпидемиологической безопасности, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным процедурам, надлежащей эпидемиологической практике и нормативным требованиям [15].

Важнейший принцип эффективного аудита эпидемиологической безопасности – отсутствие репрессивных функций. Основная его цель – выявление системных ошибок. Аудит проводится подготовленными сотрудниками, объединёнными в мультидисциплинарные команды, представляющими все заинтересованные стороны (включая врачей, медицинских сестер, организаторов и т.д.), которым обеспечена максимальная независимость (непредвзятость). При этом используются критерии, основанные на данных доказательной медицины, соблюдаются принципы конфиденциальности. Важной частью аудита являются анализ и повторная оценка внедренных изменений, формирование персонала.

Обеспечение перехода на риск-ориентированную модель профилактики ИСМП, применение основанных на доказательной информации мер профилактики, несомненно, позволят повысить эпидемиологическую безопасность и качество медицинской помощи.

Литература

1. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011. № 1. С. 4 – 7.
2. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization; 2011.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals -HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017. Доступно по: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-surgical-site-infections-and-prevention-indicators-european> Ссылка активна на 20 августа 2018.

4. 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. Нижний Новгород; 2012.
5. Брусина Е.Б., Ковалишена О.В., Цигельник А.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в хирургии: тенденции и перспективы профилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 4. С. 73 – 80.
6. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Терминологические аспекты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 5. С. 122 – 125.
7. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Основы современной классификации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011. № 3. С. 4.
8. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Госпитальный штамм - непознанная реальность // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. Т. 12, № 1. С. 30 – 35.
9. Брусина Е.Б., Барбараш О.Л. Управление риском инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (риск-менеджмент) // Медицинский альманах. 2015. № 5 (40). С. 12–16.
10. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Стратегия обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности // Вестник Росздравнадзора. 2017. № 4. С. 15 – 21.
11. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Общее содержание и ключевые компоненты эпидемиологической безопасности медицинской деятельности // Поликлиника. 2015. № 1 – 3. С. 12 – 16.
12. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Эпидемиологическая безопасность - важнейшая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи // Вестник Росздравнадзора. 2014. № 3. С. 27 – 32.
13. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи: общее содержание и ключевые компоненты // Управление качеством в здравоохранении. 2014. № 4. С. 24 – 31.
14. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Критерии эпидемиологической безопасности медицинской помощи // Медицинский альманах. 2014. № 4 (34). С. 8 – 13.
15. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018. № 1. С. 6 – 14.

References:

1. Pokrovskij VI, Akimkin VG, Briko NI, et al. Vnutribol'nichnye infekcii: novye gorizonty profilaktiki. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011;1:4-7. (In Russ.)
2. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization; 2011.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals -HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-surgical-site-infections-and-prevention-indicators-european> Accessed: 20 Aug 2018.
4. Pokrovskij VI, Akimkin VG, Briko NI, et al. Nacional'naya koncepciya profilaktiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi, i informacionnyj material po ee polozheniyam. Nizhnij Novgorod; 2012. (In Russ.)
5. Brusina EB, Kovalishena OV, Tsigelnik AM. Healthcare-Associated Infections: Trends and Prevention Prospectives. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017; 16 (4): 73 – 80. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-73-80
6. Pokrovskij VI, Akimkin VG, Briko NI, et al. Terminologicheskie aspekty infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011;5:122-125. (In Russ.)
7. Pokrovskij VI, Akimkin VG, Briko NI, et al. Osnovy sovremennoj klassifikacii infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2011; 3: 4. (In Russ.)
8. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Gospital'nyj shtamm – nepoznannaya real'nost'. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2013; 12 (1): 30 – 35. (In Russ.)
9. Brusina EB, Barbarash OL. Upravlenie riskom infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi (risk-menedzhment). *Medicinskij al'manah*. 2015; 5 (40): 12 – 16. (In Russ.)
10. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Strategiya obespecheniya epidemiologicheskoy bezopasnosti medicinskoj deyatel'nosti. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2017; 4: 15 – 21. (In Russ.)
11. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Obshee sodержanie i klyucheveye komponenty epidemiologicheskoy bezopasnosti medicinskoj deyatel'nosti. *Poliklinika*. 2015; 1 – 3: 12 – 16. (In Russ.)
12. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Epidemiologicheskaya bezopasnost' - vazhnejshaya sostavlyayushchaya obespecheniya kachestva i bezopasnosti medicinskoj pomoshchi. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014; 3: 27 – 32. (In Russ.)
13. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Kriterii ehpidemiologicheskoy bezopasnosti medicinskoj pomoshchi: obshchee sodержanie i klyucheveye komponenty. *Upravlenie kachestvom v zdравоохранении*. 2014; 4: 24 – 31. (In Russ.)
14. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, et al. Kriterii ehpidemiologicheskoy bezopasnosti medicinskoj pomoshchi. *Medicinskij al'manah*. 2014; 4 (34): 8 – 13. (In Russ.)
15. Najgovzina NB, Popova AYu, Biryukova EE, et al. Optimizaciya sistemy mer bor'by i profilaktiki infekcij, svyazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshchi, v Rossijskoj Federacii. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2018. 1: 6 – 14. (In Russ.)

Об авторах

- **Елена Борисовна Брусина** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета 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. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, (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 «НАСКИ». 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.
- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета. 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.

Поступила: 30.07.2018. Принята к печати: 20.10.2018.

About the Authors

- **Elena B. Brusina** – Dr. Sci. (Med), professor, head of the department of the Kemerovo State Medical University, Kemerovo. brusina@mail.ru.
- **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** – academican 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. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744. Author ID-7004344976.

Received: 1.07.2018 Accepted: 20.10.2018.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-11-18>

Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных от людей в России и Испании

П. В. Слукин¹, Н. К. Фурсова*¹, Н. И. Брико²

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, посёлок Оболенск Серпуховский район, Московская область, Россия

²ФГАОУ ВО Первый Московский ГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Резюме

Цель. Изучить антибактериальную активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных в лечебных учреждениях России, и сравнить полученные данные с данными аналогичного исследования на клинических изолятах бактерий, выделенных в Испании. **Материалы и методы.** В исследовании использовали клинические изоляты бактерий, относящихся к типичным возбудителям инфекций в отоларингологии и гинекологии: *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., выделенные от пациентов лечебных учреждений России; референс-штаммы *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*, полученные из коллекции АТСС; а также штамм *Lactobacillus acidophilus*, выделенный из пробиотического препарата «Лактобактерин». Антибактериальную активность препарата бензидамина гидрохлорида определяли методом серийных разведений в агаре. Полученные результаты сравнивали с данными испанского исследования по изучению активности бензидамина против клинических изолятов и референс-штаммов, проведенного на базе микробиологического подразделения госпиталя Сан-Пау в Барселоне в 2001 г. **Результаты.** Показано, что значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) бензидамина гидрохлорида для клинических изолятов грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных от пациентов в российских и испанских клиниках, находятся приблизительно на одинаковом уровне: для *E. coli* они составили 640–1280 мг/л, для *K. pneumoniae* – 512–1280 мг/л, для *S. aureus* – 256–1280 мг/л, для *S. agalactiae* – 320–1280 мг/л, для *S. pyogenes* – 256–640 мг/л, для *E. faecalis* – 512 мг/л, для *E. faecium* – 256 мг/л, для *S. mitis* – 640 мг/л, для *S. epidermidis* – 320–1280 мг/л, для *S. pneumoniae* – 40 мг/л, для *S. viridans* – 40 мг/л. Аналогичные данные получены при оценке чувствительности к бензидамину гидрохлориду референс-штаммов из коллекции АТСС: для *E. coli* МПК составили 512–640 мг/л, для *S. aureus* – 512–640 мг/л, для *S. agalactiae* – 320 мг/л, для *S. pneumoniae* – 640 мг/л. Пробиотический штамм *L. acidophilus* был устойчив к действию бензидамину гидрохлориду с МПК = 20000 мг/л. **Заключение.** Показано антимикробное действие бензидамина гидрохлорида против клинических штаммов, выделенных от пациентов лечебных учреждений в России и Испании. При этом отмечена устойчивость к данному препарату пробиотического штамма лактобактерий, что указывает на возможность применения бензидамина гидрохлорида в клинической практике в гинекологии и отоларингологии без риска подавления лактобактериальной нормофлоры человека.

Ключевые слова: бензидамина гидрохлорид, антибактериальная активность, минимальная подавляющая концентрация, клинические штаммы, пробиотический штамм

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Слукин П. В., Фурсова Н. К., Брико Н. И. Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных от людей в России и Испании. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (6): 11–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-11-18>

Antibacterial Activity of Benzydamine Hydrochloride against Clinical Isolates of Bacteria, isolated from people in Russia and Spain

P. V. Slukin¹, N. K. Fursova*¹, N. I. Briko²

¹Center for Applied Microbiology & Biotechnology, settlement Obolensk Serpukhov district, Moscow region Russia

²Sechenov University, Moscow

* Для переписки: Надежда Константиновна Фурсова – к. б. н., заведующая лабораторией антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии. +7 916 43 72 22, n-fursova@yandex.ru.
© Слукин П. В. и др.
For correspondence: Nadezhda K. Fursova – Cand. Sci. (Biol.), head of the laboratory of Antimicrobial Preparations, Department of Molecular Microbiology State Research Center for Applied Microbiology & Biotechnology. +7 916 43 72 22, n-fursova@yandex.ru – the contact person.
© Slukin P. V. et al.

Abstract

Aim to study antibacterial activity of benzydamine hydrochloride, against clinic isolated of bacteria, located in hospitals in Russia and compare this data to results of similar trail of Spanish isolates.

Materials and method for this study were used clinical isolates of bacteria, which are counted as typical agents of infections in otorhinolaryngology and gynecology. *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* spp., isolated from patients in Russians hospitals; reference strains *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae*, from ATCC collection; and also, *Lactobacillus acidophilus* strain, isolated from probiotic drug «Lactobacterin». Antibacterial activity of benzydamine hydrochloride was evaluated with serial dilution method in agar. For comparison of results we used data of Spanish study of benzydamine activity against clinical isolates and reference strains. The Spanish Study was completed in microbiological department of San-Pau hospital in Barcelona in 2001.

Results. It was indicated that minimum inhibitory concentration (MIC) of benzydamine hydrochloride for clinical isolates of gram-negative and gram-positive bacteria, isolated from Russian and Spanish hospitals is about the same level: for *E. coli* it was 640 – 1280 mg/l, for *K. pneumoniae* – 512–1280 mg/l, for *S. aureus* – 256–1280 mg/l, for *S. agalactiae* – 320–1280 mg/l, for *S. pyogenes* – 256–640 mg/l, for *E. faecalis* – 512 mg/l, for *E. faecium* – 256 mg/l, for *S. mitis* – 640 mg/l, for *S. epidermidis* 320 – 1280 mg/l, for *S. pneumoniae* – 40 mg/l, for *S. viridans* – 40 mg/l. The same data was obtained by assessment of sensitivity to benzydamine hydrochloride reference-strains from ATCC collection: for *E. coli* MIC was 512 – 640 mg/l, for *S. aureus* – 512 – 640 mg/l, for *S. agalactiae* – 320 mg/l, for *S. pneumoniae* – 640 mg/l. Probiotic strain *L. acidophilus* was resistant to benzydamine hydrochloride activity with MIC = 20000 mg/l. **Conclusion:** It was indicated that antimicrobial activity of benzydamine hydrochloride against clinical strains, isolated from the patients of hospitals in Russia and Spain. Also, resistance of probiotic strain of lactobacteria was detected to this drug, which indicates the possibility of benzydamine hydrochloride application in clinical practice in otorhinolaryngology and gynecology without risk of negative influence on normal lactobacterial flora.

Key words: benzydamine hydrochloride, antibacterial activity, minimum inhibitory concentration, clinical strains, probiotic strain

No conflict of interest to declare.

For citation: Slukin P. V., Fursova N. K., Briko N. I. Antibacterial Activity of Benzydamine Hydrochloride against Clinical Isolates of Bacteria, isolated from people in Russia and Spain. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 11–18 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-11-18>.

Введение

На фармацевтическом рынке России представлено большое количество препаратов, применяемых при инфекционно-воспалительных заболеваниях и оказывающих антимикробное действие [1–4]. Оценка их эффективности в отношении современных клинических штаммов возбудителей респираторных и гинекологических инфекций представляет большой интерес для клиницистов и микробиологов.

Инфекции в отоларингологии (ЛОР-инфекции) относятся к распространенным заболеваниям человека, которые имеют важное медицинское и социально-экономическое значение. Существенную долю в их структуре составляют риносинуситы, тонзиллофарингиты, ларингиты и отиты [5, 6]. К возбудителям внебольничных бактериальных ЛОР-инфекций относятся *S. pneumoniae* (40–60%), *S. aureus* (4–5%), *S. pyogenes* (0–5 %) и другие [5].

Бактериальный вагиноз является одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, он диагностируется у 53,2% пациенток. Этиологическими агентами гинекологических инфекций могут быть условно патогенные микроорганизмы *E. coli*, *S. aureus*, *E. fecalis*, *E. faecium* и другие [7, 8]. Первичным неспецифическим антибактериальным барьером для этих возбудителей является нормальная микробиота, в которой доминируют бактерии рода *Lactobacillus*, составляющие 95–98% вагинальной бактериальной популяции [9].

Бензидамин (1-бензил-3-3-(диметиламино)-пропокси-1H-индазол) – нестероидное противовоспалительное средство, принадлежащее к группе индазолов. Он был синтезирован в Италии в 1964 г. и запущен в продажу в 1966 г. Бензидамин обладает болеутоляющим, противовоспалительным, местным анестезирующим и жаропонижающим свойствами [4]. Препараты бензидамина продаются во всем мире для симптоматического лечения ЛОР и гинекологических заболеваний [10]. Имеются сведения об антимикробном действии бензидамина, но они отрывочны и немногочисленны [11, 12].

На сегодняшний день проблема эффективного использования местных антимикробных препаратов в отоларингологии и гинекологии крайне актуальна.

Цель данного исследования – оценка антибактериального действия препарата бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов грамположительных и грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов в лечебных учреждениях России, и сравнить полученные данные с данными аналогичного исследования на клинических изолятах бактерий, выделенных в Испании.

Материалы и методы**Штаммы бактерий**

Клинические изоляты (n = 11) грамположительных и грамотрицательных бактерий получены из лечебных учреждений России в ходе обследований спорадических случаев и вспышек инфекционных

заболеваний (табл. 1). Видовая идентификация осуществлялась на приборе MALDI-TOF Biotyper (Bruker, Германия). Референс-штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC25923 и *Streptococcus agalactiae* ATCC12386 получены из Американской коллекции типовых культур ATCC. Штамм *Lactobacillus acidophilus* L1 выделен нами из пробиотического препарата «Лактобактерин сухой» (Био Лонг Лайф, НПО «Биомед», Россия). Бактерии хранили при температуре минус 70 °С в 20% водном растворе глицерина.

В испанском исследовании было использовано 110 штаммов бактерий, выделенных из клинического в микробиологической лаборатории госпиталя La Santa Creu i Sant Pau, Барселона, Испания, в том числе: *E. coli* (n = 10), *Kl. pneumoniae* (n = 10), *S. aureus* (n = 10), *S. epidermidis* (n = 10), *S. pyogenes* (n = 10), *S. agalactiae* (n = 10), *S. pneumoniae* (n = 10), *S. viridans* (n = 10), *Lactobacillus* spp. (n = 4), *Bacteroides fragilis* (n=5), *Bacteroides thetaiotaomicron* (n = 5), *Bacteroides melaninogenica* (n = 3), *Prevotella buccae* (n = 3), *Prevotella loeschei* (n = 2), *Prevotella oralis* (n = 2), *Fusobacterium* spp. (n = 2) и *Peptostreptococcus* spp. (n = 4), а также референс-штаммы: *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *S. pneumoniae* ATCC 6303; *S. pneumoniae* ATCC 49619 [12].

Чувствительность

к антибактериальным препаратам

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам осуществляли диско-диффузионным

методом [13] и на автоматическом бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция).

Питательные среды и условия культивирования

Бактерии выращивали на плотной питательной среде «Mueller Hinton Agar» (HiMedia Laboratories, Индия) и жидкой питательной среде «Mueller Hinton Broth» (HiMedia Laboratories, Индия). Для культивирования стрептококков использовали плотную питательную среду «ГРМ №1» (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия) с добавлением 2,5% стерильной бараньей крови и 0,1% глюкозы. Для культивирования лактобактерий использовали «Лактобакагар» (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия). Культивирование осуществляли при температуре 37 °С: для штаммов энтеробактерий, стафилококков и энтерококков в аэробных условиях, для штаммов стрептококков и лактобактерий – в анаэробных.

Препарат бензидамина гидрохлорида

Кристаллический препарат бензидамина гидрохлорида (Acrif S.p.A, Angelini Pharma, Италия, оригинальная субстанция) растворяли в стерильной дистиллированной воде до концентрации 16000 мг/л, хранили в течение 14 дней при температуре +4 °С, использовали в качестве стокового раствора для приготовления серийных разведений.

Метод серийных разведений в агаре

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) бензидамина гидрохлорида для клинических

Таблица 1.

Клинические изоляты бактерий, выделенные от пациентов в разных регионах Российской Федерации

Table 1. Clinical isolates of bacteria isolated from patients in different regions of the Russian Federation

Виды микроорганизмов Name of the microorganism	Штаммы Strains	Год выделения Isolation year	Источник получения Source of receipt
<i>Enterococcus faecalis</i>	845	2018	Москва, клинический изолят Moscow, clinical isolate
<i>Enterococcus faecium</i>	I237	2018	Москва, клинический изолят Moscow, clinical isolate
<i>Enterococcus faecium</i>	Ya235	2018	Ярославль, клинический изолят Yaroslavl, clinical isolate
<i>Escherichia coli</i>	K261	2005	Москва, клинический изолят Moscow, clinical isolate
<i>Escherichia coli</i>	U12	2017	Ярославль, клинический изолят Yaroslavl, clinical isolate
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B1470k/16	2016	Москва, клинический изолят Moscow, clinical isolate
<i>Staphylococcus aureus</i>	244/228	2011	Москва, клинический изолят Moscow, clinical isolate
<i>Staphylococcus aureus</i>	839	2007	Москва, клинический изолят Moscow, clinical isolate
<i>Streptococcus agalactiae</i>	№14	2017	Ростов-на-Дону, клинический изолят Rostov-on-Don, clinical isolate
<i>Streptococcus pyogenes</i>	№156	2017	Брянск, клинический изолят Bryansk, clinical isolate
<i>Streptococcus mitis</i>	HA102	2017	Брянск, клинический изолят Bryansk, clinical isolate

Original Articles

изолятов и тест-штаммов бактерий на плотной питательной среде определяли согласно МУК 4.2.1890-04 [13]. За МПК принимали минимальное значение концентрации препарата, при котором отсутствовал видимый рост тестируемой культуры микроорганизма.

В испанском исследовании применяли сопоставимую методику определения активности бензидамина согласно клиническому лабораторному стандарту национального комитета США National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS [14].

Спот-метод

МПК бензидамина гидрохлорида для клинических и референс-штаммов бактерий определяли также спот-методом: 0,1 мл суспензии двухсуточной бактериальной культуры в концентрации 10^5 КОЕ/мл наносили на поверхность плотной питательной среды в чашке Петри, растирали стерильным ватным тампоном; на свежесосеянный бактериальный газон наносили по 10 мкл бензидамина гидрохлорида в разных разведениях. Инкубировали

при температуре 37 °С в течение 24–48 ч. За МПК принимали минимальную концентрацию препарата, при котором на месте нанесения препарата заметно невооруженным глазом подавление роста бактерий.

Результаты и обсуждение*Характеристика клинических изолятов, использованных в работе*

В ходе исследования охарактеризованы выделенные в Российской Федерации от пациентов клинические изоляты грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые по своей видовой принадлежности относятся к актуальным возбудителям инфекций в отоларингологии и в гинекологии. Показано, что по фенотипическим характеристикам эти изоляты принадлежат к категории патогенов, резистентных и мультирезистентных к антибактериальным препаратам. Так, изоляты *Enterococcus* spp. были устойчивы к ванкомицину и несли эпидемически значимый ген *vanA* [15]; изоляты *E. coli* были устойчивы к бета-лактамам,

Таблица 2.

МПК бензидамина гидрохлорида для клинических изолятов, выделенных от российских пациентов, для референс-штаммов и пробиотического штамма

Table 2. Minimum inhibitory concentration of benzydamine hydrochloride for clinical isolates isolated from Russian patients, for reference strains and probiotic strain

№	Наименование микроорганизма Name of the microorganism	МПК бензидамина гидрохлорида, мг/л Minimum inhibitory concentration of benzydamine hydrochloride mg/l
<i>Клинические изоляты Clinical isolates</i>		
1	<i>Enterococcus faecalis</i> 845	512
2	<i>Enterococcus faecium</i> I237	256
3	<i>Enterococcus faecium</i> Ya235	256
4	<i>Escherichia coli</i> K261	1024
5	<i>Escherichia coli</i> U12	1024
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i> B1470k/16	512
7	<i>Staphylococcus aureus</i> 244/228	512
8	<i>Staphylococcus aureus</i> 839	256
9	<i>Streptococcus agalactiae</i> №14	320
10	<i>Streptococcus pyogenes</i> №156	256
11	<i>Streptococcus mitis</i> HA102	640
<i>Референс-штаммы Reference strains</i>		
1	<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	512
2	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	512
3	<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC12386	320
<i>Пробиотический штамм Probiotic strain</i>		
1	<i>Lactobacillus acidophilus</i> L1	20000

Рисунок 1.

Фото чашек Петри с посевами (каплями) суспензий культур клинических изолятов бактерий на плотную питательную среду Mueller Hinton Agar, содержащую бензидамина гидрохлорид в концентрациях 128, 256, 512, 1024, 2048 и 4096 мг/л: 1. *E. coli* ATCC25922; 2. *E. coli* U20, 3. *E. coli* K261, 4. *S. aureus* ATCC25923, 5. *S. aureus* 839, 6. *K. pneumoniae* B1470k/16, 7. *E. faecium* I237, 8. *E. faecium* Ya235; контроль – среда без бензидамина гидрохлорида

Figure 1. Photograph of Petri dishes with crops (drops) of suspension cultures of clinical isolates of bacteria on a dense nutrient medium Mueller Hinton Agar, containing benzydamine hydrochloride in concentrations of 128, 256, 512, 1024, 2048 and 4096 mg/l: 1. *E. coli* ATCC25922; 2. *E. coli* U20, 3. *E. coli* K261, 4. *S. aureus* ATCC25923, 5. *S. aureus* 839, 6. *K. pneumoniae* B1470k/16, 7. *E. faecium* I237, 8. *E. faecium* Ya235; control - medium without benzydamine hydrochloride

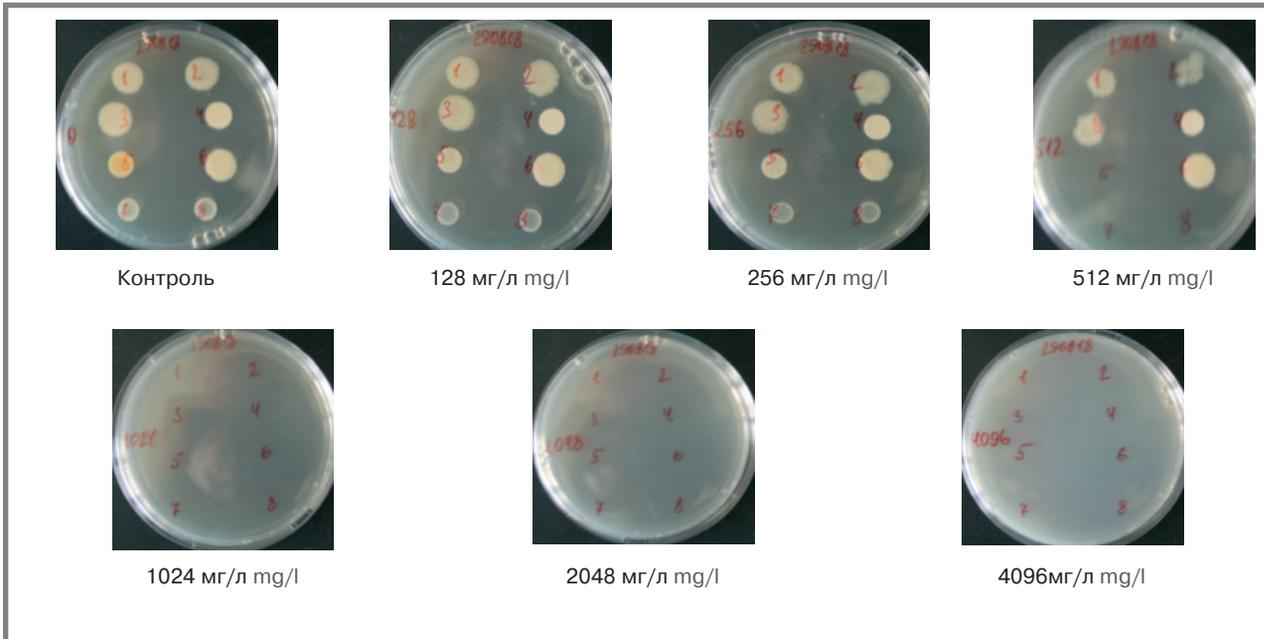
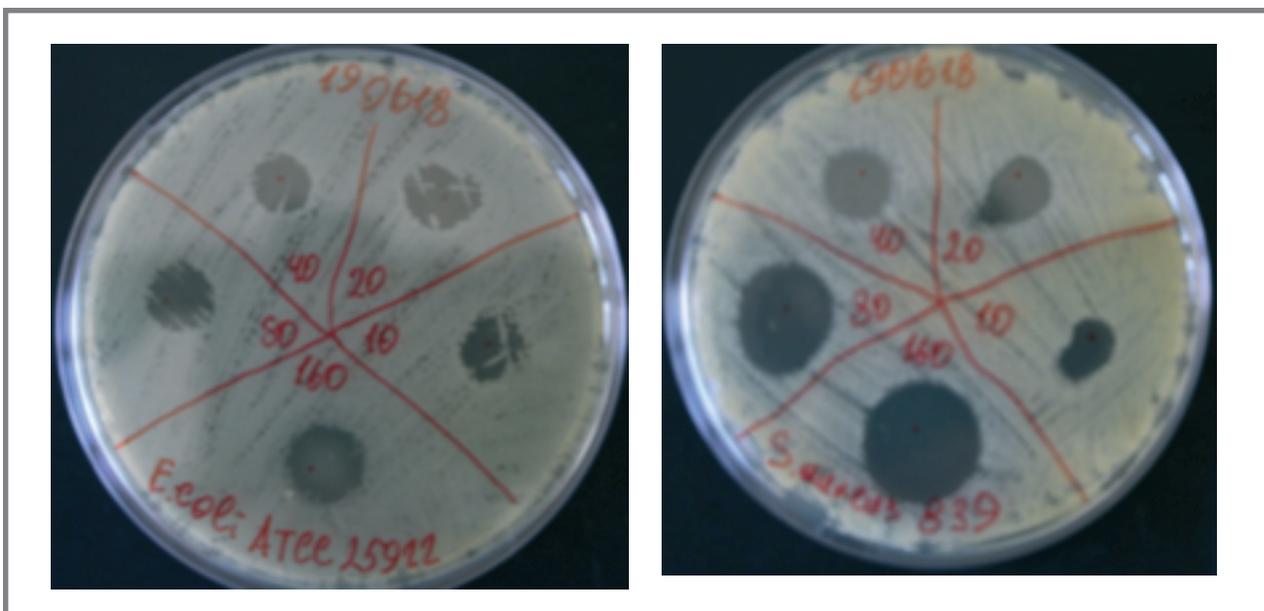


Рисунок 2.

Фото чашек Петри с зонами задержки роста референс-штамма *E. coli* ATCC 25922 и клинического изолята *S. aureus* 839 при нанесении на бактериальный газон капель (10 мкл) разведений препарата бензидамина гидрохлорида в концентрациях 10, 20, 40, 80 и 160 мг/л (спот-метод)

Figure 2. Photograph of Petri dishes with zones of growth inhibition of the reference *E. coli* ATCC 25922 strain and the clinical isolate *S. aureus* 839 when applied to a bacterial lawn droplets (10 μ l) of dilutions of the drug benzydamine hydrochloride at concentrations of 10, 20, 40, 80 and 160 mg/l (spot method)



фторхинолонам и аминогликозидам, несли эпидемически значимые гены *bla*TEM-1 и *bla*CTX-M-15 [16, 17]; изолят *K. pneumoniae* B1470k/16 был устойчив к бета-лактамам, фторхинолонам,

аминогликозидам и нитрофуранам, нес эпидемически значимые гены *bla*CTX-M-15, *bla*NDM-1, и интегрон класса 1 с генными кассетами [18]; изолят *S. aureus* 244/228 отнесен к категории MRSA, нес

Original Articles

Таблица 3.

МПК бензидамина гидрохлорида в отношении клинических изолятов, выделенных от испанских пациентов, и референс-штаммов

Table 3. Minimum inhibitory concentration of benzydamine hydrochloride for clinical isolates isolated from Spanish patients and for reference strains

№	Наименование микроорганизма Name of the microorganism	МПК ₉₀ , мг/л Minimum inhibitory concentration of benzydamine hydrochloride mg/l
<i>Клинические изоляты</i> <i>Clinical isolates</i>		
1	<i>Escherichia coli</i>	640–1280
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	640–1280
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	320–1280
4	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	320–1280
5	<i>Streptococcus agalactiae</i>	640–1280
6	<i>Streptococcus pyogenes</i>	640
7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	640
8	<i>Streptococcus viridans</i>	640
9	<i>Lactobacillus</i>	320–1280
10	<i>Prevotella</i> spp.	160–320
11	<i>Bacteroides fragilis</i>	320
12	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	320
13	<i>Bacteroides melaninogenica</i>	320
14	<i>Peptostreptococcus</i>	320–128
15	<i>Fusobacterium</i> spp.	320
<i>ATCC штаммы</i> <i>ATCC Strains</i>		
1	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	640
2	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	640
3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	640
4	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	640

тес-кассеты IV типа [19], изолят *S. agalactiae* № 14 был выделен в перинатальном центре из органов умершего ребенка и проявлял устойчивость к пенициллину (неопубликованные данные).

Штаммы бактерий в испанском исследовании были выделены из разных клинических субстратов от пациентов госпиталя Св. Петра в Барселоне (Испания) в 2001 г. как имеющие важное значение для практического здравоохранения [12].

Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида

В таблице 2 представлены МПК бензидамина гидрохлорида для ряда клинических изолятов, выделенных в Российской Федерации, для референс-штаммов и пробиотического штамма *L. acidophilus*. Уровень МПК тестируемого препарата для грамотрицательных клинических изолятов составил 512–1024 мг/л, а для грамположительных – 256–640 мг/л. При этом референс-штаммы были чувствительны

к бензидамину гидрохлориду с МПК, равным 320–512 мг/л (рис. 1). Для пробиотического штамма лактобацилл зафиксировано максимальное значение МПК бензидамина гидрохлорида, что указывает на возможность применения препарата на его основе без риска для пациентов и значительного негативного воздействия на сапрофитную лактобактериальную флору.

Для наглядности антибактериальной активности бензидамина гидрохлорида продемонстрировано наличие зон задержки роста бактериальных газонов в местах нанесения капель препарата в концентрациях 10, 20, 40, 80 и 160 мг/л (рис. 2).

Интересно отметить, что в ранее проведенном независимом исследовании по определению антибактериальной активности бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов грамположительных и грамотрицательных бактерий в клиническом госпитале Барселоны в Испании, получены сопоставимые с нашими

результаты. Для изолятов энтеробактерий *E. coli* и *K. pneumoniae* уровень МПК₉₀ составил 640–1280 мг/л; для других грамотрицательных бактерий – 160–320 мг/л; для грамположительных бактерий, представителей родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Lactobacillus* – 320–1280 мг/л (табл. 3).

Выводы:

1. Бензидамин гидрохлорид проявляет антимикробное действие против достаточно широкого спектра штаммов бактерий.
2. Значения минимальных подавляющих концентраций бензидамина гидрохлорид для изученных бактериальных изолятов и штаммов не превышают концентрации бензидамина гидрохлорид (1000–3000 мг/л) в лекарственных формах препаратов Тантум® Верде, Тантум® Роза, широко применяемых в клинической практике.
3. Бензидамина гидрохлорид, по-видимому, не подавляет лактобактериальную нормофлору человека (на примере штамма ацидофильных лактобацилл), о чем говорят большие значения

МПК (20000 мг/л) препарата для этих бактерий. Это указывает на возможность использования бензидамина гидрохлорид в гинекологии и отоларингологии для подавления патогенных микроорганизмов без негативного воздействия на нормофлору человека.

4. Продемонстрирована сопоставимая антимикробная активность бензидамина гидрохлорид в двух независимых исследованиях – в Российской Федерации (2018 г.) и в Испании (2001 г.).

Таким образом, данные, полученные при изучении антимикробной активности бензидамина гидрохлорид против клинических штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, указывают на перспективность использования этого препарата в отоларингологии и гинекологии.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при научном сотрудничестве с медицинским отделом ООО «Анджелини Фарма Рус».

Литература

1. Дунаевский А.М., Кириченко И.М. Клиническое обоснование использования препарата мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы. Обзор литературы. // Поликлиника. 2013. Т. 5, № 3. С. 6–12.
2. Юркин С.А., Михирева М.М. Совершенствование местного медикаментозного лечения острых синуситов. // Российская ринология. 2009. Т. 17, № 2. С. 32.
3. Аполихина И.А., Муслимова С.З. Бактериальный вагиноз: что нового? // Гинекология. 2008. Т. 10, № 6. С. 36–37.
4. Славский А.Н., Мейтель И.Ю. Боль в горле: обоснование оптимального выбора препарата. // Медицинский совет. 2016. № 18. С. 128–132.
5. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Петрова Е.И. Бактериальные инфекции лор-органов: деликатная терапия. // Медицинский совет. 2017. № 8. С. 58–63.
6. Kuchar E., Miśkiewicz K., Szenborn L., Kurpas D. Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland. // Adv Exp Med Biol. 2015. N 835. P. 53–9.
7. Краснова Н.А., Миронова Н.Г. Бактериальный вагиноз. Новый метод восстановления биотопа влагалища. // Вестник Самарского университета. Естественная серия. 2006. Т. 6–2, № 46. С. 95–99.
8. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С. Бактериальный вагиноз: лечение и профилактика. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 1. С. 84–86.
9. Кузнецова И.В. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища. // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 14. С. 12–21.
10. Ballesteros S., Ramón M.F., Martínez-Arrieta R. Ingestions of benzydamine-containing vaginal preparations. // Clin Toxicol (Phila). 2009. Vol. 47, N 2. P. 145–149.
11. Fanaki N.H., el-Nakeeb M.A. Antimicrobial activity of benzydamine, a non-steroid anti-inflammatory agent. // J Chemother. 1992. Vol. 4, N 6. P. 347–352.
12. Prats G. Determination of Benzydamine antibacterial activity against clinical strains: an in vitro study. Servicio de Microbiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain. 2001, study of Angelini ACRAF S.p.A. #8655U01.
13. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, методические указания МУК 4.2.1890-04. // Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. 2004. Т. 6, № 4. С. 306–359.
14. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 13th Edition. CLSI supplement M2-A8. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
15. Светоч Э.А., Теймуразов М.Г., Абаимова А.А., Фурсова Н.К. Антибиотикорезистентность и детекция генов устойчивости к ванкомицину у культур *Enterococcus spp.*, выделенных от людей и промышленной птицы в Российской Федерации. // Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения». М. 16–17 ноября 2017 г. С. 380.
16. Прямыч С. Д., Фурсова Н. К., Абаев И. В. и др. Генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным средствам в нозокомиальных штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*, выделенных в России в 2003–2007 гг. // Антибиотики и химиотерапия. 2010. Т. 55, № 9–10. С. 3–10.
17. Слукин П. В., Асташкин Е. И., Ермоленко З. М., Фурсова Н. К., Ершова М. Г. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности и вирулентности уропатогенных *Escherichia coli*, выделенных в г. Ярославле в 2016–2017 гг. // Материалы 1-го Российского микробиологического конгресса, 17–18 октября 2017 г., Пуццо-на-Оке. С. 124–125.
18. Volozhantsev N.V., Kislichkina A.A., Lev A.I., et al. Genome Sequences of Two NDM-1 Metallo-β-Lactamase-Producing Multidrug-Resistant Strains of *Klebsiella pneumoniae* with a High Degree of Similarity, One of Which Contains Prophage. // Genome Announc. 2017. Vol. 5, N 42. pii: e01173-17.
19. Скрыбин Ю. П., Печерских Э. И., Коробова О. В., Шишкова Н. А., Абаев И. В. Идентификация эпидемических линий метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*, впервые выявленных в центральной России. Тезисы XIV Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2012. Т.14, № 2–51. С. 20.

References

1. Dunaevskiy AM, Kirichenko IM. Klinicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya preparata miramistin v terapii infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij respiratornoj sistemy. Obzor literatury. Poliklinika 2013; 5–3: 6–12. (In Russ.)
2. Jurkin SA, Mihireva MM. Sovershenstvovanie mestnogo medikamentoznogo lechenija ostryyh sinusitov. Rossijskaja rinologija. 2009; 17 (2): 32. (In Russ.)
3. Apolihina IA, Muslimova SZ. Bakterial'nyj vaginoz: chto novogo? Ginekologija. 2008; 10 (6): 36–37. (In Russ.)
4. Slavskij AN, Mejtel' IJ. Bol' v gorle: obosnovanie optimal'nogo vybora preparata. Medicinskij sovet 2016; 18: 128–132. (In Russ.)
5. Svistushkin VM, Nikiforova GN, Petrova EI. Bakterial'nye infekcii lor-organov: delikatnaja terapija. Medicinskij sovet. 2017; 8: 58–63. (In Russ.)
6. Kuchar E, Miśkiewicz K, Szenborn L, Kurpas D. Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland. Adv Exp Med Biol. 2015; 835: 53–9.
7. Krasnova NA, Mironova NG. Bakterial'nyj vaginoz. Novyj metod vosstanovlenija biotopa vlagalishha. Vestnik Samarskogo universiteta. Estestvennonauchnaja serija. 2006; 6-2 (46): 95–99. (In Russ.)
8. Serova OF, Zarochenceva NV, Men'shikova NS. Bakterial'nyj vaginoz: lechenie i profilaktika. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2009; 8(1):84-86. (In Russ.)
9. Kuznecova IV. Voprosy diagnostiki i lechenija infekcionnyh zabolevanij vlagalishha. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2016; 14: 12–21. (In Russ.)
10. Ballesteros S, Ramón MF, Martínez-Arrieta R. Ingestions of benzydamine-containing vaginal preparations. Clin Toxicol (Phila). 2009; 47 (2): 145–149.
11. Fanaki NH, el-Nakeeb MA. Antimicrobial activity of benzydamine, a non-steroid anti-inflammatory agent. J Chemother. 1992; 4 (6): 347–352.
12. Prats G. Determination of Benzydamine antibacterial activity against clinical strains: an in vitro study. Servicio de Microbiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona,

Original Articles

- Spain.2001, study of Angelini ACRAF S.p.A. #8655U01.
13. *Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam, metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04, Klin Mikrobiol Antimikrob Himioter 2004; 6 (4): 306–359. (In Russ.)*
 14. *CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 13th Edition. CLSI supplement M2-A8. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004.*
 15. *Svetoch EA, Tejmurazov MG, Abaimova AA, Fursova NK. Antibiotikorezistentnost' i detekcija genov ustojchivosti k vankomicinu u kul'tur Enterococcus spp., vydelennyh ot ljudej i promyshlennoj pticy v Rossijskoj Federacii. Materialy XI s'ezda Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo obshhestva jepidemiologov, mikrobiologov i parazitologov «Obespechenie jepidemiologicheskogo blagopoluchija: vyzovy i reshenija». M. 16-17 nojabrja 2017. P. 380. (In Russ.)*
 16. *Prijamchuk SD, Fursova NK, Abaev IV, et al. Geneticheskie determinanty ustojchivosti k antibakterial'nym sredstvam v nozokomial'nyh shtammah Escherichia coli, Klebsiella spp. i Enterobacter spp., vydelennyh v Rossii v 2003-2007 gg. Antibiotiki i himioterapija 2010; 55 (9–10): 3–10. (In Russ.)*
 17. *Slukin PV, Astashkin EI, Ermolenko ZM, Fursova NK, Ershova MG. Geneticheskie determinanty antibiotikorezistentnosti i virulentnosti uropatogennyh Escherichia coli, vydelennyh v g. Jaroslavl'e v 2016–2017 gg. Materialy 1-go Rossijskogo mikrobiologicheskogo kongressa, 17-18 oktjabrja 2017. Pushhino-na-Oke; P. 124–125. (In Russ.)*
 18. *Volozhantsev NV, Kislichkina AA, Lev AI, et al. Genome Sequences of Two NDM-1 Metallo-β-Lactamase-Producing Multidrug-Resistant Strains of Klebsiella pneumoniae with a High Degree of Similarity, One of Which Contains Prophage. Genome Announc. 2017; 5 (42): pii:e01173–17.*
 19. *Skrjabin JuP, Pecherskih Jel, Korobova OV, Shishkova NA, Abaev IV. Identifikacija jepidemicheskikh linij meticillin-rezistentnyh Staphylococcus aureus, vperve vyjavlennyh v central'noj Rossii. Tezisy XIV Mezhdunarodnogo kongressa MAKMAH po antimikrobnoj himioterapii. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja terapija. 2012; 14 (2–S1): 20. (In Russ.)*

Об авторах

- **Павел Владимирович Слукин** – научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии, посёлок Оболенск, Серпуховский район, Московская область.
- **Надежда Константиновна Фурсова** – к. б. н., заведующая лабораторией антимикробных препаратов отдела молекулярной биологии Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии, посёлок Оболенск, Серпуховский район, Московская область. +7 916 43 72 22, n-fursova@yandex.ru.
- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 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.

Поступила: 20.09.2018. Принята к печати: 24.11.2018.

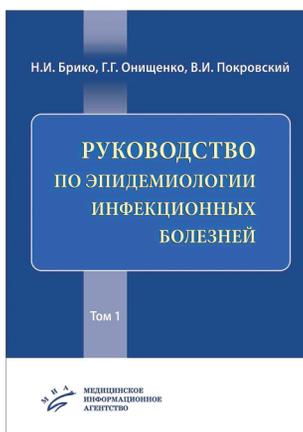
About the Authors

- **Pavel V. Slukin** – researcher of the laboratory of Antimicrobial Preparations, Department of Molecular Microbiology at the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, settlement Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russia +7 4967 3600-03, +7 4967 3600-10
- **Nadezhda K. Fursova** – Cand. Sci. (Biol.), head of the laboratory of Antimicrobial Preparations, Department of Molecular Microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology. Settlement Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russia +7 916 43 72 22, n-fursova@yandex.ru – the contact person.
- **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, Moscow. B. Pirogovskaya str., 2. nbrico@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6446-2744. Author ID–7004344976.

Received: 20.09.2018. Accepted: 24.11.2018.

АНОНС

Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней в 2-х томах



Вышло в свет ограниченным тиражом «Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней», подготовленное **Н. И. БРИКО**, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН; **Г. Г. ОНИЩЕНКО**, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН; **В. И. ПОКРОВСКИМ**, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН.

В руководстве изложены современные представления о структуре эпидемиологии, рассмотрены основные проблемы общей эпидемиологии инфекционных болезней, эпидемиологии и профилактики актуаль-

ных инфекционных и паразитарных болезней человека. Современные представления об эпидемиологии, надзоре и профилактике инфекционных и паразитарных болезней изложены с акцентом на патологии, наиболее актуальные для здравоохранения России вследствие их высокой распространенности, социально-экономической значимости, тенденции к ухудшению эпидемической обстановки.

Руководство адресовано врачам-эпидемиологам и паразитологам учреждений Роспотребнадзора и Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирантам и преподавателям медицинских высших учебных заведений.

Информация о льготном приобретении на:

<https://medbook.ru/promo/rukovodstvo-po-epidemiologii-infekcionnyh-boleznej/>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-19-34>

Наблюдательное исследование безопасности менингококковой конъюгированной вакцины против серогрупп А, С, W и Y (Менактра), используемой в условиях рутинной клинической практики у лиц в возрасте от 2 до 55 лет в Российской Федерации

И. Я. Извекова^{*1}, Л. С. Намазова-Баранова², А. В. Гоголев³, Л. В. Дубова⁴,
В. В. Романенко⁵, Е. В. Зиннатова⁶, Г. П. Мартынова⁷, Й. Толлот⁸,
А. Пэй⁹, А. В. Гольдштейн¹⁰

¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

³Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

⁴Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

⁵Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

⁶ООО «Центр медицинской профилактики», г. Новосибирск

⁷Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

⁸Санофи Пастер, Лион, Франция

⁹Альтизем, Болонь-Биланкур, Франция

¹⁰Санофи Пастер, Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) в Российской Федерации низка, но существенную долю среди болеющих составляют дети в возрасте до 15 лет. Наиболее частыми возбудителями ГФМИ являются менингококки серогруппы А, В и С. В России зарегистрирована четырехвалентная менингококковая вакцина, конъюгированная со столбнячным анатоксином (MenACWY-D) для иммунизации лиц в возрасте от 9 месяцев до 55 лет. **Цель исследования.** Изучить безопасность однократной вакцинации MenACWY-D лиц в возрасте 2–55 лет, используемой в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации.

Материалы и методы. Данные дневников, заполнявшихся участниками исследования или их родителями, использованы в данном проспективном наблюдательном исследовании с целью оценки ожидаемых местных и общих реакций в течение 7 дней после вакцинации, а также не ожидаемых несерьезных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ) в течение 28 дней после вакцинации.

Результаты. Общая частота развития ожидаемых местных и общих реакций в течение 7 дней после вакцинации составила 52% (95% доверительный интервал (ДИ): 41,8; 62,2). Частоты развития ожидаемых местных реакций и общих реакций любой выраженности составили 49% (95% ДИ: 38,9; 59,2) и 20% (95% ДИ: 12,7; 29,2) соответственно. Частота развития не ожидаемых НЯ составила 9% (95% ДИ: 4,2; 16,4). Частоты развития ожидаемых местных и общих реакций 3-й степени выраженности находились в диапазоне 1–3 и 0–1% соответственно. Не ожидаемых НЯ, серьезных НЯ и случаев смерти зарегистрировано не было. **Выводы.** Полученные результаты поддерживают данные, полученные в ранее проведенных предрегистрационных и пострегистрационных исследованиях, и подтверждают безопасность и хорошую переносимость вакцины MenACWY-D при ее использовании в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации у лиц от 2 до 55 лет.

Ключевые слова: менингококковая конъюгированная вакцина, MenACWY-D, вакцина, безопасность, реактогенность, дети, подростки, взрослые, Российская Федерация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Извекова И. Я., Намазова-Баранова Л. С., А. В. Гоголев и др. Наблюдательное исследование безопасности менингококковой конъюгированной вакцины против серогрупп А, С, W и Y (Менактра), используемой в условиях рутинной клинической практики у лиц в возрасте от 2 до 55 лет в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (6): 19–34. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-19-34>.

* Для переписки: Ирина Яковлевна Извекова – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, izvekova@inbox.ru. © Извекова И. Я. и др.

Observational Safety Study of Meningococcal Conjugate Vaccine Against Serogroups A, C, W and Y (Menactra) Used in Routine Healthcare Practice for Persons Aged 2 to 55 Years in Russian FederationI. Ya. Izvekova¹, L. S. Namazova-Baranova², A. V. Gogolev³, L. V. Dubova⁴, V. V. Romanenko⁵, E. V. Zinnatova⁶, G. P. Martynova⁷, Y. Thollot⁸, A. Paye⁹, A. V. Goldstein¹⁰¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³ St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia⁴ Kuban State Medical University; Specialized Clinical Hospital for Infectious Diseases, Krasnodar, Russia⁵ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia⁶ Center for Medical Prophylaxis Ltd, Novosibirsk, Russia⁷ Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia⁸ Sanofi Pasteur, Lyon, France⁹ Altizem, Boulogne-Billancourt, France¹⁰ Sanofi Pasteur, Moscow, Russia**Abstract**

Although incidence of invasive meningococcal disease (IMD) in the Russian Federation is low, children younger 15 years of age are significantly affected. Serogroups A, B, and C are frequently implicated. The quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine (MenACWY-D) is approved in Russia for immunization of individuals 9 months to 55 years of age. **Goals.** We evaluated the safety of a single dose of MenACWY-D administered to individuals 2–55 years of age in routine clinical practice in the Russian Federation. **Materials and Methods.** Using diary cards filled by participants or their parents, this prospective multicenter observational study quantified the occurrence of solicited injection site and systemic reactions up to 7 days after vaccination as well as unsolicited non-serious adverse events (AEs), and serious adverse events (SAEs) for 28 days. **Results.** The systemic rate of solicited injection site and systemic reactions during the 7-day observation period was 52.0% (95% CI: 41.8; 62.2). Rates of solicited injection site reactions and systemic reactions of any severity were 49% (95% CI: 38.9; 59.2) and 20% (95% CI: 12.7; 29.2), respectively. The rate of unsolicited AEs was 9% (95% CI: 4.2; 16.4). Rates of solicited grade 3 injection site and systemic reactions ranged between 1–3% and 0–1%, respectively. There were no unsolicited adverse reactions (ARs), SAEs, or deaths.

Conclusions. These findings corroborate those of pre-licensure and post-registration studies and confirm the safety and good tolerability of MenACWY-D when used in routine clinical practice in individuals 2–55 years of age in the Russian Federation.

Key words: meningococcal infection, meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-D, vaccine, safety, reactogenicity, children, adolescents, adults, Russian Federation

No conflict of interest to declare.

For citation: Izvekova I. Ya., Namazova-Baranova L. S., Gogolev A. V. Observational Safety Study of Meningococcal Conjugate Vaccine Against Serogroups A, C, W and Y (Menactra) Used in Routine Healthcare Practice for Persons Aged 2 to 55 Years in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 19–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-19-34>.

Введение

Neisseria meningitidis, грамотрицательный диплококк, является возбудителем менингококковой инфекции, имеющей различные клинические формы, включая генерализованную. Клинические проявления генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ) колеблются от бактериемии до развернутого сепсиса с полиорганной недостаточностью, приводящей к смерти в 10–15% случаев [1]. Несмотря на раннюю диагностику и начало лечения, 8–15% заболевших менингококковым менингитом умирают в течение 24–48 часов после появления симптомов, без лечения – до 50%, а 10–20% выживших получают такие тяжелые осложнения, как повреждение головного мозга, утрата слуха, инвалидизация [2].

Среди 12 идентифицированных серогрупп менингококка во всем мире лишь шесть (A, B, C, W, X и Y) связывают с развитием ГФМИ [2–4].

По оценкам, ежегодно в мире возникает 1,2 млн новых случаев ГФМИ, из которых 135 тыс. заканчиваются летальным исходом. ВОЗ предостерегает, что эти оценочные данные могут быть заниженными вследствие отсутствия адекватных систем эпиднадзора за

менингококковой инфекцией во многих регионах мира [2, 5]. Заболеваемость ГФМИ наиболее высока в африканском менингитном поясе, средняя – в некоторых странах Европы и Африки, а также в Австралии, и наименьшая – в развитых странах Европы, также в странах Северной и Южной Америки [6].

Эпидемиологическую ситуацию по ГФМИ в Российской Федерации характеризуют результаты многочисленных исследований. Так, с 2001 по 2003 г. в Санкт-Петербурге проводилось исследование, которое показало, что на менингококковую инфекцию приходится 66% всех инвазивных бактериальных инфекций среди детей в возрасте моложе 15 лет [7]. Частота возникновения ГФМИ в Архангельской области с 1989 по 2007 г. также была высокой, достигнув максимума (6,6 на 100 тыс. населения) в 1991 г., что было на 65% выше, чем в целом по Российской Федерации [8]. В Москве последующий ретроспективный анализ медицинской документации (2005–2010 гг.) выявил, что случаи ГФМИ находились в диапазоне от 2,1 (2005 г.) до 1,3 на 100 тыс. населения (2010 г.), при этом показатель

* For correspondence: Irina Ya. Izvekova – Dr. Sci. (Med.), professor of infectious diseases department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; izvekova@inbox.ru. © Izvekova Irina Ya. et al.

летальности колебался от 7,2% (2005 г.) до 11,1% (2010 г.) [9]. Заболеваемость среди детей в возрасте 14 лет и младше (7,5 на 100 тыс. населения) была в пять раз выше, чем среди лиц в возрасте 15 лет и старше.

Преобладающими среди выявленных возбудителей менингококковой инфекции были серогруппы А, В и С, при этом наиболее часто выявлялась серогруппа А. В исследовании, изучавшем данные эпиднадзора, собранные в 2011 г. российским референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами, указывается, что среди 719 лабораторно-подтвержденных случаев ГФМИ на серогруппы А, В и С приходилось 21, 27 и 23% соответственно [10]. Из общего количества ГФМИ (1481 случай), выявленных на протяжении года, 20,9% возникли у детей в возрасте менее 1 года, 53,4% – моложе 5 лет и 69,5% – моложе 15 лет. Средний показатель летальности составил 13,9%, при этом наивысшим этот показатель был у детей в возрасте до 1 года (22%) и у пожилых лиц в возрасте старше 65 лет (33,3%). В этом исследовании также анализировались данные 2012 г., согласно которым заболеваемость ГФМИ в Российской Федерации составила 0,88 на 100 тыс. населения, что отражает ее постепенное снижение на протяжении десятилетнего периода времени. В то же время в Российской Федерации в 2016 г. в структуре причин смерти от инфекционных заболеваний менингококковая инфекция занимала второе ранговое место, на нее приходилось 25% случаев смерти среди детей [11]. В 2016 г. в России было зарегистрировано

658 случаев менингококковой инфекции [12], что составляет приблизительно 2 случая в день. Более того, существует тенденция к повышению показателя летальности, который в 2016 г. достиг 18% [12]. Наиболее высокая заболеваемость ГФМИ наблюдалась у детей в возрасте до 1 года (около 9 на 100 тыс.) и у детей в возрасте младше 5 лет (4,1 на 100 тыс.) [12]. Также изменилась в России распространенность серогрупп менингококков, вызывающих ГФМИ: количество случаев, вызванных серогруппами А, В, С снизилось, тогда как вызванных представителями серогруппы W, возросло [12]. Аналогичные тенденции также наблюдались в других европейских странах [13]. При этом в 2016 г. в России летальность от ГФМИ, вызванной возбудителями серогруппы W (29%), была выше, чем при серогруппах А, В и С (7, 21 и 27% соответственно). [14]. Это указывает на необходимость использования вакцин против менингококковой инфекции с максимальным охватом серогрупп, поскольку серогрупповой пейзаж менингококков непредсказуем и может быстро изменяться. В настоящее время, согласно данным за 2016 г., 4-валентная менингококковая вакцина против серогрупп А, С, W и Y способна предотвратить около 37% всех лабораторно-подтвержденных случаев ГФМИ или 57% лабораторно-подтвержденных случаев ГФМИ с установленной серогруппой [12]. К сожалению, в настоящее время в более чем одной трети случаев ГФМИ серогруппа(ы) менингококков остается неустановленной, что существенно ограничивает оценку профилактического потенциала менингококковых вакцин.

Таблица 1.
Демографические характеристики участников, по возрастным группам
Table 1. Demographic Characteristics of Participants, by Age Group

	Возрастная группа Age Group		
	2–11 лет age (N = 40)	12–17 лет age (N = 40)	18–55 лет age (N = 20)
<i>Пол, Sex n (%)</i>			
Мужской Male	18 (45,0)	19 (47,5)	10 (50,0)
Женский Female	22 (55,0)	21 (52,5)	10 (50,0)
<i>Возраст (лет) Age</i>			
Средний Average value	5,7	14,9	33,6
Медиана Median	5,1	15,0	36,6
Стандартное отклонение Standard deviation	2,6	1,7	11,6
Минимум Min	2,2	12,0	18,1
Максимум Max	11,4	17,5	54,6

Original Articles

Таблица 2.

Текущий медицинский анамнез, а также перенесенные в прошлом заболевания

Table 2. Current Medical History and Past Illnesses

	Общее число сопутствующих заболеваний The total number of associated diseases (N = 43 [43%])	Число сопутствующих заболеваний на момент начала исследования The number of comorbidities at the beginning of the study (N = 13 [13%])
<i>Нарушения со стороны иммунной системы Immune system disorders</i>		
Аллергический дерматит Allergic dermatitis	2 (4,7%)	0 (0,0%)
Аллергический ринит Allergic rhinitis	5 (11,6%)	1 (7,7%)
Атопический дерматит Atopic dermatitis	4 (9,3%)	1 (7,7%)
Аллергия к домашней пыли House dust allergy	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Ангионевротический отек	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Иммунодефицит Immunodeficiency	1 (2,3%)	1 (7,7%)
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Disorders of the respiratory system, chest and mediastinal organs</i>		
Бронхиальная астма Bronchial asthma	1 (2,3%)	1 (7,7%)
Гиперреактивность бронхов Bronchial hyperreactivity	2 (4,7%)	0 (0,0%)
Бронхолегочная дисплазия Bronchopulmonary dysplasia	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Гипертрофия небных миндалин Hypertrophy of the tonsils	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Ларингит Laryngitis	1 (2,3%)	0 (0,0%)
<i>Инфекционные заболевания Infectious diseases</i>		
Хронический тонзиллит Chronic tonsillitis	2 (4,7%)	1 (7,7%)
Кандидоз полости рта Oral candidiasis	1 (2,3%)	1 (7,7%)
<i>Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders</i>		
Энцефалопатия Encephalopathy	1 (2,3%)	1 (7,7%)
Внутрижелудочковое кровоизлияние Intraventricular hemorrhage	1 (2,3%)	1 (7,7%)
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Kidney and urinary tract disorders</i>		
Нефролитиаз Nephrolithiasis	1 (2,3%)	1 (7,7%)
Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	1 (2,3%)	1 (7,7%)
<i>Врожденные, семейные и генетические нарушения Inborn, familial, and genetic disorders</i>		
Аспления Aspleniya	1 (2,3%)	1 (7,7%)

	Общее число сопутствующих заболеваний The total number of associated diseases (N = 43 [43%])	Число сопутствующих заболеваний на момент начала исследования The number of comorbidities at the beginning of the study (N = 13 [13%])
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы</i> <i>Reproductive system disorders</i>		
Гидроцеле Hydrocele	1 (2,3%)	0 (0,0%)
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящей системы</i> <i>Disorders of the liver and biliary system</i>		
Дискинезия желчного пузыря Gallbladder dyskinesia	3 (7,0%)	1 (7,7%)
<i>Общие расстройства и состояния в области введения</i> <i>Systemic disorders and conditions in the area of administration</i>		
Задержка развития Developmental delay	2 (4,7%)	0 (0,0%)
Вегето-сосудистая дистония Vegetative dystonia	1 (2,3%)	0 (0,0%)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i> <i>Metabolism and nutrition disorders</i>		
Недостаточная масса тела Underweight	2 (4,7%)	0 (0,0%)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Функциональное нарушение ЖКТ Functional disorders of the gastrointestinal tract	1 (2,3%)	0 (0,0%)
<i>Состояния в период беременности и перинатальном периоде</i> <i>Conditions in the period of in pregnancy and the perinatal period</i>		
Недоношенность Prematurity	1 (2,3%)	0 (0,0%)
Транзиторная гипогаммаглобулинемия Transient hypogammaglobulinemia	1 (2,3%)	0 (0,0%)
<i>Изменения лабораторных показателей</i> <i>Changes in laboratory parameters</i>		
Нейтропения Neutropenia	1 (2,3%)	0 (0,0%)
<i>Эндокринные нарушения</i> <i>Endocrine disorders</i>		
Гипотиреозидизм Hypothyroidism	2 (4,7%)	2 (15,4%)

В целом результаты многочисленных исследований, проведенных в России, показывают существенное бремя менингококковой инфекции в стране, в особенности среди новорожденных и детей в возрасте младше 15 лет, и позволяют сделать вывод, что вакцины против серогрупп А, В и С способны помочь в предотвращении значительно числа случаев ГФМИ в Российской Федерации.

Четырехвалентная менингококковая вакцина, конъюгированная с дифтерийным анатоксином (MenACWY-D) (Менактра, производство Санофи Пастер, США), была впервые зарегистрирована в США в 2005 г. для активной

иммунизации подростков и взрослых в возрасте от 11 до 55 лет [15]. В 2007 г. она была разрешена для использования у детей в возрасте 2–10 лет, а в 2011 г. – у детей в возрасте 9–23 мес. В настоящее время вакцина зарегистрирована более чем в 70 странах [16, 17].

Вакцина MenACWY-D была впервые зарегистрирована в Российской Федерации в сентябре 2014 г. для активной иммунизации детей, подростков и взрослых лиц в возрасте от 2 до 55 лет. Разрешение на применение вакцины у детей в возрасте от 9 до 23 месяцев было получено в апреле 2015 г. [18, 19] по результатам проведенного

Таблица 3.
Общие данные по показателям безопасности
Table 3. Total data on safety

	Общее число участников Total number of participants (N = 100)		
	п/М	Доля Part (%)	95% ДИ CI
Ожидаемые реакции* Expected reactions	52/100	52,0	(41,8; 62,2)
Ожидаемые реакции в месте инъекции Expected reactions at the injection site	49/100	49,0	(38,9; 59,2)
Ожидаемые общие реакции Expected system icreactions	20/100	20,0	(12,7; 29,2)
Не ожидаемые НЯ* Not expected adverse events	9/100	9,0	(4,2; 16,4)
Не ожидаемые НР* Not expected adverse reactions	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
Не ожидаемые несерьезные НЯ Not expected not serious adverse events	9/100	9,0	(4,2; 16,4)
Не ожидаемые несерьезные НР Not expected not serious adverse reactions	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
Не ожидаемые несерьезные НР в месте инъекции Not expected not serious adverse reactions	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
Не ожидаемые несерьезные общие НЯ Not expected not serious adverse system icevents	9/100	9,0	(4,2; 16,4)
Не ожидаемые несерьезные общие НР Not expected not serious systemicadverse reactions	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
НЯ, приведшие к выбыванию из исследования Adverse events leading to the elimination from the study	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
Серьезные НЯ Serious adverse events	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
Смерть Death	0/100	0,0	(0,0; 3,6)

*Примечание:**ожидаемые реакции в месте инъекции и общие реакции подсчитывались в течение 7 дней после вакцинации, тогда как не ожидаемые несерьезные нежелательные явления и серьезные нежелательные явления подсчитывались в течение 28 дней после вакцинации. Expected reactions at the injection site and general reactions were counted for 7 days after vaccination, whereas non-expected non-serious adverse events and serious adverse events were counted for 28 days after vaccination – adverse events; НЯ – нежелательное явление; НР – нежелательная реакция; ДИ – доверительный интервал; п – число участников с зарегистрированной данной конечной точкой; М – число участников с имеющейся информацией по данной конечной точке. CI – confidence interval; n is the number of participants with this endpoint registered; M is the number of participants with available information on this endpoint.

клинического исследования MTA70 (NCT01890759), в котором была продемонстрирована иммуногенность и безопасность MenACWY-D при ее двукратном введении детям в возрасте от 9 до 23 месяцев в Индии и в Российской Федерации [20].

Целью данного проспективного, многоцентрового, наблюдательного исследования (NCT02699840) было изучение профиля безопасности однократного введения лицам в возрасте 2–55 лет MenACWY-D в рамках рутинной клинической практики в Российской Федерации [21].

Материалы и методы

Критерии включения и исключения

В исследовании могли принимать участие лица, возраст которых на момент включения составлял 2–55 лет, и они получили однократную дозу

MenACWY-D в соответствии с инструкцией по применению препарата в день начала исследования и до включения в исследование, и если они (или их родитель, в случае несовершеннолетних) предоставили письменное информированное согласие об участии в исследовании. Лица исключались из исследования, если на момент набора и в течение 4-недельного периода, предшествовавшего дате набора, они уже участвовали либо планировали участвовать во время проведения текущего исследования в любом другом клиническом исследовании, изучающем вакцину, лекарственный препарат или медицинскую процедуру.

Конечные точки исследования

Конечные точки исследования включали возникновение ожидаемых (т. е. заранее перечисленных

Таблица 4.
Ожидаемые реакции в месте инъекции в течение 7 дней после введения вакцины, по максимальной выраженности
Table 4. Expected reactions at the injection site within 7 days after administration of the vaccine, at maximum severity

Реакция Reaction	Степень выраженности Grade of manifestation	Все участники All participants		2-11 лет age		12-17 лет age		18-55 лет age	
		п/М	% (95% ДИ)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)
Болезненность ^a Soreness ^a	Любая Any	43/100	43,0 (33,1; 53,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	18/40	45,0 (29,3; 61,5)	11/20	55,0 (31,5; 76,9)
		34/100	34,0 (24,8; 44,2)	11/40	27,5 (14,6; 43,9)	15/40	37,5 (22,3; 54,2)	8/20	40,0 (19,1; 64,0)
		7/100	7,0 (2,9; 13,9)	2/40	5,0 (0,61; 16,9)	2/40	5,0 (0,61; 16,9)	3/20	15,0 (3,2; 37,9)
Покраснение ^b Redness ^b	Любая Any	2/100	2,0 (0,24; 7,0)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		21/100	21,0 (13,5; 30,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
		12/100	12,0 (6,4; 20,0)	10/40	25,0 (12,7; 41,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
Отек Edema	Любая Any	6/100	6,0 (2,2; 12,6)	1/40	2,5 (0,61; 16,9)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		3/100	3,0 (0,6; 8,5)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		12/100	12,0 (6,4; 20,0)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		6/100	6,0 (2,2; 12,6)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	2/40	5,0 (0,06; 16,9)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		5/100	5,0 (1,6; 11,3)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)

Примечание: ДИ – доверительный интервал; n – число участников с зарегистрированной данной конечной точкой; М: число участников с имеющейся информацией по данной конечной точке. ^aПокраснение в месте инъекции классифицировалось по выраженности следующим образом: у детей (2–11 лет): степень 1 – > 0 до < 25 мм, степень 2 – ≥ 25 до < 50 мм, степень 3 – ≥ 50 мм; у подростков и взрослых (12–55 лет): степень 1: ≥ 25 до ≤ 50 мм, степень 2 – ≥ 51 до ≤ 100 мм, степень 3 – > 100 мм. Отек в месте инъекции классифицировался по выраженности следующим образом: у детей (2–11 лет): степень 1 – > 0 до < 25 мм, степень 2 – ≥ 25 до ≤ 50 мм, степень 3 – ≥ 51 до ≤ 100 мм.

Note: CI – confidence interval; n: number of participants with this endpoint registered; M: number of participants with available information on this endpoint. ^a Redness at the injection site was classified by severity as follows: in children (2–11 years old): grade 1 – > 0 to < 25 mm, grade 2 – ≥ 25 to < 50 mm, grade 3 – ≥ 51 to < 100 mm; in adolescents and adults (12–55 years old): grade 1 – > 0 to < 25 mm, grade 2 – ≥ 25 to < 50 mm, grade 3 – > 100 mm. Edema at the injection site was classified by severity by the following age: in children (2–11 years old): grade 1 – > 0 to < 25 mm, grade 2 – ≥ 25 to < 50 mm, grade 3 – ≥ 51 to < 100 mm; in adolescents and adults (12–55 years old): grade 1 – > 0 to < 25 mm, grade 2 – ≥ 25 to < 50 mm, grade 3 – > 100 mm.

Таблица 5.

Ожидаемые реакции в месте инъекции в течение 7 дней после введения вакцины, по времени возникновения
Table 5. The time of occurrence of the expected reactions at the injection site within 7 days after administration of the vaccine

Реакция Reaction	Время возникновения The time of occurrence	Все участники All participants		2–11 лет age		12–17 лет age		18–55 лет age	
		п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)
Болезненность Soreness	Любое Any	43/100	43,0 (33,1; 53,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	18/40	45,0 (29,3; 61,5)	11/20	55,0 (31,5; 76,9)
	D0–D3	43/100	43,0 (33,1; 53,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	18/40	45,0 (29,3; 61,5)	11/20	55,0 (31,5; 76,9)
	D4–D7	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Покраснение Redness	Любое Any	21/100	21,0 (13,5; 30,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
	D0–D3	21/100	21,0 (13,5; 30,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
	D4–D7	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Отек Edema	Любое Any	12/100	12,0 (6,4; 20,0)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
	D0–D3	12/100	12,0 (6,4; 20,0)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
	D4–D7	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 8,8)

Примечание: ДИ – доверительный интервал; п: число участников с зарегистрированной данной конечной точкой; М: число участников с имеющейся информацией по данной конечной точке.

Note: CI – confidence interval; n: number of participants with this endpoint registered; M: number of participants with available information on this end point.

в дневниках пациента [ДП] и в индивидуальных регистрационных картах [ИРК]) реакций в месте инъекции и общих реакций на протяжении до 7 дней после вакцинации, а также не ожидаемых (заранее не перечисленных в ДП и ИРК) несерьезных нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) на протяжении до 28 дней после вакцинации.

Статистический анализ

Все анализы были описательными, какие-либо гипотезы не проверялись. Показатели безопасности описаны для всей популяции исследования. Значения 95% доверительных интервалов (ДИ) для количественных показателей рассчитывали при помощи нормальной аппроксимации, тогда как 95% ДИ для долевых показателей рассчитывали при помощи точного биномиального распределения для долевых показателей [22].

Расчет объема выборки

Несмотря на отсутствие гипотез, для проверки которых потребовалось бы определение статистической мощности, использование правила троек дало возможность подсчитать, что при наблюдении за 100 участниками имеется примерно 95%-ая

вероятность зарегистрировать как минимум 1 случай НЯ, имеющего истинную частоту 3% или более. Правило троек указывает, что если определенное НЯ не зарегистрировано в выборке из n участников, то интервал от 0 до $3/n$ представляет собой 95% ДИ частоты развития данного НЯ в изучаемой популяции.

Процедуры исследования

Данное исследование включало 2 визита, первый был назначен на 0-й день (D0), а второй производился через 28 [+7] дней после первого. Первый визит резервировался для предоставления участникам и/или родителям информации о данном исследовании и о процедурах, которым необходимо следовать, для получения письменного информированного согласия, определения возможности включения данного участника в исследование, сбора демографических данных и медицинского анамнеза, проведения физикального обследования, предоставления участникам/родителям материалов исследования (ДП, термометр и линейка вместе с инструкциями по их использованию), а также для заполнения соответствующих страниц ДП и ИРК, относящихся к этому визиту. Процедуры, проводившиеся во время второго визита, включали сбор

Таблица 6.
Ожидаемые реакции в месте инъекции в течение 7 дней после введения вакцины, по их продолжительности (в днях)
Table 6. The duration (days) of the expected reactions at the injection site within 7 days after the introduction of the vaccine

Реакция Reaction	Продолжительность (в днях) The time of occurrence (days)	Все участники All participants		2–11 лет age		12–17 лет age		18–55 лет age	
		п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)
Болезненность Soreness	Любая Any	43/100	43,0 (33,1; 53,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	18/40	45,0 (29,3; 61,5)	11/20	55,0 (31,5; 76,9)
		37/100	37,0 (27,6; 47,2)	12/40	30,0 (16,6; 46,5)	16/40	40,0 (24,9; 56,7)	9/20	45,0 (23,1; 68,5)
	6/100	6,0 (2,2; 12,6)	2/40	5,0 (0,61; 16,9)	2/40	5,0 (0,61; 16,9)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)	
	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
Покраснение Soreness	Любая Any	21/100	21,0 (13,5; 30,3)	14/40	35,0 (20,6; 51,7)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
		11/100	11,0 (5,6; 18,8)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
	10/100	10,0 (4,9; 17,6)	9/40	22,5 (10,8; 38,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
Отек Edema	Любая Any	12/100	12,0 (6,4; 20,0)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		5/100	5,0 (1,6; 11,3)	6/40	15,0 (5,7; 29,8)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
	7/100	7,0 (2,9; 13,9)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	

Таблица 7.

Ожидаемые общие реакции в течение 7 дней после введения вакцины, по максимальной выраженности
Table 7. Maximum severity of expected systemic reactions within 7 days after vaccine administration

Реакция Reaction	Степень выражен- ности Grade of manifes- tation	Все участники All participants		2–11 лет age		12–17 лет age		18–55 лет age	
		н/М	% (95% ДИ CI)	н/М	% (95% ДИ CI)	н/М	% (95% ДИ CI)	н/М	% (95% ДИ CI)
Лихорадка ^a Fever ^a	Любая Any	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 8,8)
	1	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 8,8)
	2	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 8,8)
	3	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 8,8)
Головная боль ^b Headache ^b	Любая Any	13/100	13,0 (7,1; 21,2)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	1	8/100	8,0 (3,5; 15,2)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	1/20	5,0 (0,1; 24,5)
	2	5/100	5,0 (1,6; 11,3)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	3/20	15,0 (3,2; 37,9)
	3	0/100	0,0 (0,03; 5,5)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Недомогание ^b Malaise ^b	Любая Any	13/100	13,0 (4,9; 17,6)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	1	10/100	9,0 (2,2; 12,6)	2/40	5,0 (0,06; 16,2)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	2	3/100	3,0 (0,6; 8,5)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
	3	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Миалгия ^b Myalgia ^b	Любая Any	10/100	10,0 (4,9; 17,6)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	1	6/100	6,0 (2,2; 12,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
	2	3/100	3,0 (0,6; 8,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	2/20	10,0 (1,2; 31,7)
	3	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)

Примечание: ДИ – доверительный интервал; n – число участников с зарегистрированной данной конечной точкой; М – число участников с имеющейся информацией по данной конечной точке. ^aЛихорадка классифицировалась по выраженности следующим образом: степень 1 – $\geq 38,0$ °C до $\leq 38,4$ °C, степень 2 – $\geq 38,5$ °C до $\leq 38,9$ °C, степень 3 – $\geq 39,0$ °C. ^bГоловная боль, недомогание и миалгия классифицировались по выраженности следующим образом: степень 1 – не мешает обычной деятельности, степень 2 – в некоторой степени мешает обычной деятельности, степень 3 – выраженная, делает невозможной обычную деятельность.

Note: CI – confidence interval; n: number of participants with this endpoint registered; M: number of participants with available information on this end point. ^afever was classified by severity as follows: grade 1 – $\geq 38,0$ °C to $\leq 38,4$ °C, grade 2 – $\geq 38,5$ °C to $\leq 38,9$ °C, grade 3 – $\geq 39,0$ °C.

^bheadache, malaise and myalgia were classified according to severity as follows: grade 1 – does not interfere with normal activities, grade 2 – to some extent interferes with normal activities, grade 3 – severe, makes normal activities impossible.

ДП и изучение всех данных о безопасности, зарегистрированных в ДП (включая любые НЯ и применение лекарственных препаратов или методов лечения, проводившихся с момента первого визита), определение общего состояния участника по данным физикального обследования и заполнение страниц ДП и ИРК, относящихся к этому визиту.

С D0 (день 0) по D7 участники и/или их родитель(и) регистрировали информацию о заранее перечисленных в ДП реакциях. С D0 по D28 участники и/или их родитель(и) регистрировали информацию о несерьезных НЯ (заранее не перечисленных в ДП). Также с D0 по D28 от них требовалось немедленно сообщать о развитии СНЯ.

Таблица 8.
Ожидаемые общие реакции в течение 7 дней после введения вакцины, по времени возникновения
Table 8. The time of occurrence of the expected systemic reactions within 7 days after the administration of the vaccine

Реакция Reaction	Время возникновения The time of occurrence	Все участники All participants		2–11 лет age		12–17 лет age		18–55 лет age	
		п/М	% (95% ДИ)	п/М	% (95% ДИ)	п/М	% (95% ДИ)	п/М	% (95% ДИ)
Лихорадка Fever	Любое Any	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
	D0–D3	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
	D4–D7	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Головная боль Headache	Любое Any	13/100	13,0 (7,1; 21,2)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	6/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	D0–D3	13/100	13,0 (7,1; 21,2)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	6/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	D4–D7	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Недомогание Malaise	Любое Any	13/100	13,0 (7,1; 21,2)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	D0–D3	13/100	13,0 (7,1; 21,2)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	D4–D7	0/100	1,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Миалгия Myalgia	Любое Any	10/100	10,0 (4,9; 17,6)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	D0–D3	10/100	10,0 (4,9; 17,6)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)
	D4–D7	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)

Примечание: ДИ – доверительный интервал; п – число участников с зарегистрированной данной конечной точкой; М – число участников с имеющейся информацией по данной конечной точке.
 Note: CI – confidence interval; n – number of participants with this endpoint registered; M – number of participants with available information on this end point.

Таблица 9.
Ожидаемые общие реакции в течение 7 дней после введения вакцины, по их продолжительности (в днях)
Table 9. Duration of expected systemic reactions within 7 days after vaccine administration (in days)

Реакция Reaction	Продолжительность (в днях) The time of occurrence (days)	Все участники All participants		2–11 лет		12–17 лет		18–55 лет		
		п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	п/М	% (95% ДИ CI)	
Лихорадка Fever	Любая Any	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
		1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
		0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
	≥ 8	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
		13/100	13,0 (7,1; 21,2)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)	
		12/100	12,0 (6,4; 20,0)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)	
Головная боль Headache	Любая Any	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
		0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
		13/100	13,0 (7,1; 21,2)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)	
	1–3	12/100	12,0 (6,4; 20,0)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)	
		4–7	1/100	1,0 (0,03; 5,5)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
		≥ 8	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)
Недомогание Malaise	Любая Any	13/100	13,0 (7,1; 21,2)	5/40	12,5 (4,2; 26,8)	4/40	10,0 (2,8; 23,7)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)	
		9/100	9,0 (4,2; 16,4)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	3/20	15,0 (3,2; 37,9)	
		4/100	4,0 (1,1; 9,9)	2/40	5,0 (0,6; 16,9)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	1/20	5,0 (0,1; 24,9)	
	≥ 8	0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
		10/100	10,0 (4,9; 17,6)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	5/40	12,0 (4,2; 26,8)	4/20	20,0 (5,7; 43,7)	
		7/100	7,0 (2,9; 13,9)	1/40	2,5 (0,06; 13,2)	3/40	7,5 (1,6; 20,4)	3/20	15,0 (3,2; 37,9)	
Миалгия Myalgia	Любая Any	3/100	3,0 (0,6; 8,5)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	2/40	5,0 (0,6; 16,9)	1/20	5,0 (0,1; 24,9)	
		0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	
		0/100	0,0 (0,0; 3,6)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/40	0,0 (0,0; 8,8)	0/20	0,0 (0,0; 16,8)	

Примечание: ДИ – доверительный интервал; п – число участников с зарегистрированной данной конечной точкой; М – число участников с имеющейся информацией по данной конечной точке.
 Note: CI – confidence interval; n – number of participants with this endpoint registered; M – number of participants with available information on this end point.

Таблица 10.

Неожидаемые несерьезные нежелательные явления (НЯ), возникшие в течение 28 дней после введения вакцины, по системам органов и максимальной выраженности
Table 10. Unexpected non-serious adverse events that occurred within 28 days after administration of the vaccine, by organ systems and maximum severity

Неожидаемое НЯ Unexpected adverse events	Доля Part (%)	95% ДИ CI	Число НЯ Number of adverse events
Инфекционные заболевания Infectious diseases	9,0*	(4,2; 16,4)	9
Трахеит Tracheitis	1,0	(0,03; 5,5)	1
Степень 1 Grade 1	1,0	(0,03; 5,5)	1
Вирусная респираторная инфекция Viral respiratory infection	4,0	(1,1; 9,9)	4
Степень 1 Grade 1	1,0	(0,03; 5,5)	1
Степень 2 Grade 2	3,0	(1,1; 9,9)	3
Бронхит Bronchitis	1,0	(0,03; 5,5)	1
Степень 2 Grade 2	1,0	(0,03; 5,5)	1
Назофарингит Nasopharyngitis	1,0	(0,03; 5,5)	1
Степень 1 Grade 1	1,0	(0,03; 5,5)	1
Ринит Rhinitis	2,0	(0,2; 7,0)	2
Степень 1 Grade 1	2,0	(0,2; 7,0)	2

Примечание: *Общее число участников исследования, у которых отмечено не ожидаемое НЯ – 7. У двух участников по 2 не ожидаемых НЯ (трахеит и ринит у одного участника и вирусная респираторная инфекция и ринит у другого участника).

Note: *The total number of participants in the study who have not expected adverse events is 7. There are 2 participants with 2 not expected adverse events (tracheitis and rhinitis in one participant and viral respiratory infection and rhinitis in another participant).

Определения

Ожидаемые реакции в месте инъекции или общие реакции представляли собой реакции, заранее перечисленные в ИРК и возникавшие в период с D0 по D7. Не ожидаемые НЯ определялись как наблюдавшиеся НЯ, которые не были заранее перечислены в ИРК и/или которые развивались вне периода D0-D7 после вакцинации. Например, головная боль, возникшая в период с D0 по D7, расценивалась как ожидаемая реакция, поскольку она была заранее указана в ИРК и возникла в течение периода, указанного для ожидаемых реакций. Аналогичным образом головная боль, которая возникла на D7, расценивалась как ожидаемая реакция. Однако головная боль, которая возникла на D8, расценивалась как не ожидаемое НЯ. Не относящиеся к ожидаемым НЯ расценивались как не серьезные, если они не соответствовали критериям СНЯ. Чтобы быть расцененным как СНЯ, нежелательное явление должно было приводить к смерти, угрожать жизни на момент появления, требовать госпитализации в стационар

или продлевать уже имеющуюся госпитализацию, приводить к стойкой или существенной нетрудоспособности или инвалидности, нарушающей способность участников выполнять повседневные бытовые функции, или представлять собой явление, важное с медицинской точки зрения (например, аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или на дому, или возникновение диабета или аутоиммунного заболевания). Если не ожидаемое не серьезное НЯ расценивалось исследователем как причинно-обусловленное вакцинацией, то такое событие классифицировалось как не ожидаемая нежелательная реакция.

Ожидаемые местные и общие реакции классифицировались по степени интенсивности по шкале от 1 до 3 (1 – реакция слабой степени интенсивности, 2 – реакция промежуточной интенсивности, 3 – реакция сильной степени интенсивности). Критерии оценки реакций по степени выраженности приведены в сносках к таблицам 4 и 7.

Original Articles

Демографические данные участников

В исследование были набраны сто участников в возрасте 2–55 лет, непосредственно до этого получившие однократную иммунизацию вакциной MenACWY-D. Из них по 40 человек были в возрасте 2–11 лет и 12–17 лет, а 20 человек были в возрасте 18–55 лет (табл. 1).

Все участники были включены в исследование безопасности препарата. Все участники получили вакцину путем внутримышечного введения; 99 участников (99%) получили вакцину в дельтовидную мышцу и 1 участник (1%) получил ее в бедро. Левая и правая сторона тела были использованы у 57 (57%) и 43 (43%) участников соответственно.

Медицинский анамнез

Перед набором в исследование у всех участников собрали медицинский анамнез, данные которого были внесены в первичную документацию. У 16 участников было зафиксировано 43 сопутствующих заболевания, при этом у 13 из них отмечены как «продолжающиеся» на момент включения в исследование (табл. 2).

Результаты и обсуждение**Обзор результатов изучения безопасности**

Общая частота ожидаемых местных реакций и/или общих реакций на протяжении 7-дневного периода наблюдения после введения вакцины составила 52,0% (95% ДИ: 41,8; 62,2) (табл. 3). Частота ожидаемых местных реакций и ожидаемых общих реакций составила 49% (95% ДИ: 38,9; 59,2) и 20% (95% ДИ: 12,7; 29,2) соответственно. Частота не ожидаемых НЯ составила 9% (95% ДИ: 4,2; 16,4). На протяжении данного исследования случаи не ожидаемых нежелательных реакций, а также серьезные НЯ (включая случаи летального исхода) зарегистрированы не были.

Ожидаемые реакции в месте инъекции

Показатели частоты развития ожидаемых местных реакций были следующими: болезненность (43%), покраснение (21%) и отек (12%) (табл. 4–6). Большинство реакций в месте инъекции были 1-й или 2-й степени тяжести по интенсивности, наступали в периоде с D0 по D3 и разрешались в течение 7 дней. Болезненность, покраснение и отек в месте инъекции 3-й степени тяжести наблюдались у 2, 3 и 1% участников соответственно. Продолжительность большинства случаев болезненности в месте инъекции (37%) составляла от 1 до 3 дней. Покраснение и отек сохранялись на протяжении 4–7 дней у 15 и 7% участников соответственно. Ни одна из реакций в месте инъекции не продолжалась восемь или более дней.

Ожидаемые общие реакции

Головная боль и недомогание представляли собой наиболее часто отмечавшиеся ожидаемые

общие реакции (по 13% каждая), далее следовала миалгия (10%). Лихорадка была отмечена у единственного участника (1%) (табл. 7–9). Почти все ожидаемые общие реакции, отмеченные в течение 7 дней после введения вакцины, возникали в интервале от D0 до D3. Случаи лихорадки, головной боли, недомогания или миалгии, возникавшие в интервале с D4 по D7, отсутствовали. Ни одна из ожидаемых общих реакций не возникла через 8 дней или более после вакцинации.

Не ожидаемые не серьезные нежелательные явления, возникшие во время периода наблюдения

На протяжении периода наблюдения после введения вакцины (28 [+7] дней), были отмечены 9 не ожидаемых не серьезных НЯ у 7 участников (2 участника перенесли по 2 НЯ каждый) (табл. 10). Все отмеченные не ожидаемые НЯ относились к системно-органному классу (СОК) «Инфекционные и паразитарные заболевания». Наиболее часто отмеченными не ожидаемыми НЯ были вирусные инфекции дыхательных путей 2-й степени интенсивности и ринит 1-й степени интенсивности, которые наблюдались у 4% и 2% участников, соответственно.

Серьезные нежелательные явления

В ходе данного исследования каких-либо СНЯ, включая случаи смерти, отмечено не было.

Завершение исследования

Все 100 участников, включенных в данное исследование, завершили исследование согласно протоколу.

В данное наблюдательное исследование безопасности MenACWY-D, проведенное впервые в Российской Федерации, были набраны участники в возрасте от 2 до 55 лет с приблизительно равным представительством лиц мужского и женского пола. Все инъекции вакцины были произведены внутримышечно, при этом 99% из них были сделаны в дельтовидную мышцу руки в соответствии со стандартной клинической практикой в Российской Федерации, принятой для лиц данного возрастного диапазона. Следовательно, полученные результаты можно считать репрезентативными для стандартного российского клинического опыта применения вакцины.

Важно, что на протяжении периода наблюдения не было отмечено каких-либо серьезных или не ожидаемых НЯ, которые были бы расценены исследователями как причинно-связанные с вакцинацией. Большинство наблюдавшихся НЯ представляли собой ожидаемые общие и местные реакции на вакцинацию, которые уже были описаны в предыдущих исследованиях вакцины MenACWY-D.

Данные об интенсивности, времени наступления и продолжительности местных реакций соответствуют ранее опубликованным результатам [23] и могут быть объяснены хорошо известными

данными о функционировании иммунной системы, которые лежат в основе этих местных реакций. В целом местная реактогенность MenACWY-D во всех возрастных группах (2–11, 12–17 и 18–55 лет) была сходна, без каких-либо явных отличий природы, времени наступления или продолжительности ожидаемых нежелательных реакций. Наблюдалась тенденция повышения частоты регистрации болезненности в месте инъекции по мере увеличения возраста, однако небольшое количество участников в каждой возрастной группе препятствовало получению статистически достоверных данных для окончательных выводов о сравнительной реактогенности данной вакцины в указанных возрастных группах. При этом полученные в этом исследовании результаты соответствуют ранее опубликованным клиническим данным о MenACWY-D [23, 24].

В целом профиль общей реактогенности MenACWY-D был хорошим, наблюдалась тенденция к повышению с возрастом показателей частоты головной боли и миалгии. Однако фоновые показатели частоты подобных симптомов в человеческой популяции демонстрируют тот же характер возрастания частоты возникновения данных симптомов с возрастом, поэтому отмеченная тенденция не обязательно может быть связана с вакциной. Лихорадка, которая обычно является одной из наиболее беспокоящих НР у реципиентов вакцины,

у взрослых лиц и подростков не наблюдалась и была отмечена только у 2,5% детей.

Выводы

1. Данное исследование подтвердило хороший профиль безопасности и переносимости MenACWY-D при использовании в рутинной клинической практике у лиц в возрасте 2–55 лет в Российской Федерации.
2. Представленные результаты аналогичны полученным в предшествующих клинических исследованиях, которые были проведены до и после регистрации вакцины MenACWY-D.

Благодарности

Авторы благодарят участников и их родителей за участие в данном исследовании. Они также хотели бы отметить вклад Ирины Фигуриной, Светланы Шатикиной и Патрисии Берлье (Patricia Berliet) в успешное проведение исследования. Помог в подготовке данной рукописи Прасад Кулкарни (Prasad Kulkarni), PhD, СМПП из компании Asclepius Medical Communications LLC, Риджвуд, Нью-Джерси, США. Брет Винг (Bret Wing), PhD, из компании Санофи Пастер Инк., Свифтуотер, Пенсильвания, США, помогал координировать написание данной рукописи.

Финансировала подготовку публикации компания Санофи Пастер.

Литература

1. Pace D., Pollard A.J. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. // *Vaccine*. 2012. Vol. 30, Suppl 2. P. B3–B9.
2. World Health Organization (WHO). Meningococcal meningitis - Fact sheet. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2018 [updated February 19, 2018]. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/> Ссылка активна на: 21 августа 2018.
3. Harrison L.H., Pelton S.I., Wilder-Smith A., et al. The Global Meningococcal Initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. // *Vaccine*. 2011. Vol. 29, N18. P. 3363–3371.
4. Xie O., Pollard A.J., Mueller J.E., et al. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: need for a vaccine. // *Vaccine*. 2013. Vol. 31, N27. P. 2852–2861.
5. Rouphael N.G., Stephens D.S. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. // *Methods in Molecular Biology*. 2012. Vol. 799. P. 1–20.
6. Jafri R.Z., Ali A., Messonnier N.E., et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. // *Population Health Metrics*. 2013. Vol. 11, N1. P. 17.
7. Kaijalainen T., Kharit S.M., Kvetnaya A.S., et al. Invasive infections caused by Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae among children in St Petersburg, Russia. // *Clinical Microbiology and Infection*. 2008. Vol. 14, N5. P. 507–510.
8. Titova I., Samodova O., Buzinov R., et al. Epidemiology of meningococcal infection in Arkhangelsk oblast. // *EpiNorth*. 2010. Vol. 11. P. 10–15.
9. Maxina T.A., Koroleva I.S., Zakroeva I.M., et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Moscow, 2005–2010 (Poster E14). Meningitis and septicaemia in children and adults; London, UK: Meningitis Research Foundation; 2011.
10. Koroleva I., Beloshiiski G., Zakroeva I., et al. Invasive meningococcal disease in the Russian Federation (Poster 014). EMGM conference (The European Meningococcal Disease Society); September 17–19, 2013; Bad Loipersdorf, Austria: The European Meningococcal Disease Society; 2013.
11. Полибин П.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.А. и др. Сравнительный анализ смертности от инфекционных заболеваний в Российской Федерации и некоторых странах Европы. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. Т. 94, № 3. С. 4–10.
12. Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами Роспотребнадзора РФ. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2016 год». М.; 2017.
13. Whittaker R., Dias J.G., Ramliden M., et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N 16. P. 2034–2041.
14. Данные Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами Роспотребнадзора РФ.
15. Bilukha O.O., Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). // *Morbidity and Mortality Weekly Reports, Recommendations and Reports*. 2005. Vol. 54, N. RR-7. P. 1–21.
16. Cohn A.C., MacNeil J.R., Clark T.A., et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). // *Morbidity and Mortality Weekly Reports, Recommendations and Reports*. 2013. Vol. 62, N. RR-2. P. 1–28.
17. Robertson C.A., Greenberg D.P., Hedrick J., et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, N. 44. P. 5273–5278.
18. Министерство здравоохранения РФ. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения. Менактра (вакцина для профилактики менингококковых инфекций). Номер регистрационного удостоверения ЛП-002636 от 22.09.2014. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=feb5d190-3f64-4061-ab27-a35af61dffbb. Ссылка активна на: 24 августа 2018.
19. Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Менактра. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=feb5d190-3f64-4061-ab27-a35af61dffbb. Ссылка активна на: 24 августа 2018.
20. Javadekar B., Ghosh A., Kompithra R.Z., et al. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. // *Indian Pediatrics* (в печати).
21. ClinicalTrials.gov. Observational safety study of MenaActra® administered under standard health care practice in the Russian Federation (MTA92). Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine; 2016. Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699840?term=MTA92&rank=1>. Ссылка активна на: 21 августа 2018.
22. Clopper C.J., Pearson E.S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. // *Biometrika*. 1934. Vol. 26, N. 4. P. 404–413.
23. Sanofi Pasteur. MenaActra®, Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine Solution for Intramuscular Injection. Highlights of prescribing information. Swiftwater, PA: Sanofi Pasteur Inc; 2016 [revised April 2018]. Доступно по: https://www.vaccineshoppe.com/image.cfm?doc_id=12580&image_type=product_pdf. Ссылка активна на: 21 августа 2018.

24. Pina L.M., Bassily E., Machmer A., et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012. Vol. 31, N. 11. P. 1173–1183.

References

- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012; 30 (Suppl 2): B3-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.062
- World Health Organization (WHO). Meningococcal meningitis - Fact sheet. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2018 [updated February 19, 2018]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/> Accessed: 21 Aug 2018.
- Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, et al. The Global Meningococcal Initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine*. 2011; 29 (18): 3363–71. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.02.058
- Xie O, Pollard AJ, Mueller JE, et al. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: need for a vaccine. *Vaccine*. 2013;31(27):2852-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.036
- Rouphael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. Methods in Molecular Biology*. 2012;799:1-20. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2_1
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population Health Metrics*. 2013; 11 (1): 17. doi: 10.1186/1478-7954-11-17
- Kajjalainen T, Kharit SM, Kvetnaya AS, et al. Invasive infections caused by *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* among children in St Petersburg, Russia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14 (5): 507–10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.01967.x
- Titova I, Samodova O, Buzinov R, et al. Epidemiology of meningococcal infection in Arkhangelsk oblast. *EpiNorth*. 2010; 11: 10–5.
- Maxina TA, Koroleva IS, Zakroeva IM, et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Moscow, 2005–2010 (Poster E14). *Meningitis and septicemia in children and adults*; London, UK: Meningitis Research Foundation; 2011.
- Koroleva I, Beloshitski G, Zakroeva I, et al. Invasive meningococcal disease in the Russian Federation (Poster 014). *EMGM conference (The European Meningococcal Disease Society)*; September 17–19, 2013; Bad Loipersdorf, Austria: The European Meningococcal Disease Society; 2013.
- Polibin RV, Mindlina AY, Gerasimov AA, et al. Sravnitelny analiz smertnosti ot infektsionnykh zabolovaniy v Rossiyskoy Federatsii i nekotorykh stranakh Evropy. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017; 3 (94): 4–10 [in Russ]. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-3-4-10
- Russian Reference Center on Monitoring for Bacterial Meningitis. *Information and analytic review Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation*, 2016. Moscow, 2017.
- Whittaker R, Dias JG, Ramliken M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine*. 2017; 35 (16): 2034–41. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.03.007
- Data from Russian Reference Center on Monitoring for Bacterial Meningitis of Rospotrebnadzor of Russian Federation.
- Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Reports, Recommendations and Reports*. 2005; 54 (RR-7): 1–21
- Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Reports, Recommendations and Reports*. 2013; 62 (RR-2): 1–28
- Robertson CA, Greenberg DP, Hedrick J, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Vaccine*. 2016; 34 (44): 5273–8. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.003
- Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Registration Certificate of Medicinal Drug. Menactra® vaccine for prevention of meningococcal infections. Certificate No. ЛП-002636 dated 22.09.2014. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=feb5d190-3f64-4061-ab27-a35af61dffbb. Accessed on: 24 Aug 2018.
- Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Menactra prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=feb5d190-3f64-4061-ab27-a35af61dffbb. Accessed on: 24 Aug 2018.
- Javadekar B, Ghosh A, Kompithra RZ, et al. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. *Indian Pediatr*. (submitted for publication).
- ClinicalTrials.gov. Observational safety study of Menactra® administered under standard health care practice in the Russian Federation (MTA92). Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine; 2016 [cited June 5, 2018]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02699840?term=MTA92&rank=1>. Accessed 21 Aug 2018.
- Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934; 26 (4): 404–13. doi: 10.1093/biomet/26.4.404.
- Sanofi Pasteur. Menactra®, Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine Solution for Intramuscular Injection. Highlights of prescribing information. Swiftwater, PA: Sanofi Pasteur Inc; 2016 [revised April 2018]. Available at: https://www.vaccineshoppe.com/image.cfm?doc_id=12580&image_type=product_pdf. Accessed: 21 Aug 2018
- Pina LM, Bassily E, Machmer A, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31 (11): 1173–83. doi: 10.1097/INF.0b013e31826dfe4

Об авторах

- Ирина Яковлевна Извекова** – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, izvekova@inbox.ru.
- Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** – академик РАН, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; lsnamazova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2209-7531.
- Андрей Викторович Гоголев** – врач-педиатр кабинета вакцинопрофилактики, Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург; gogadoc0@gmail.com.
- Лариса Викторовна Дубова** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России; заведующая кабинетом вакцинации Специализированной клинической инфекционной больницы, Краснодар; larisa.dubova.63@mail.ru.
- Виктор Васильевич Романенко** – д. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург; romanenko.v47@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9977-8845.
- Елена Владимировна Зиннатова** – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ООО «Центр медицинской профилактики», Новосибирск; ezinnat@mail.ru.
- Галина Петровна Мартынова** – д. м. н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; doc-martynova@yandex.ru
- Йель Толлот** – менеджер по клиническим исследованиям компании Санофи Пастер, Лион, Франция; Yael.Thollot@sanofi.com.
- Аисату Пэй** – биостатистик компании Альтезим, Болонь-Биланкур, Франция; Aissatou.Paye@sanofi.com.
- Александр Валерьевич Гольдштейн** – ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция компании Санофи Пастер, Москва; alexander.goldstein@sanofi.com.

Поступила: 3. 09.2018. сентября Принята к печати 3. 11.2018.

About the Authors

- Irina Ya. Izvekova** – Dr. Sci. (Med.), professor of infectious diseases department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; izvekova@inbox.ru.
- Leila S. Namazova-Baranova** – academician of Russian Academy, professor, head of department of faculty pediatrics No. 1, pediatric faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; lsnamazova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2209-7531.
- Andrey V. Gogolev** – physician of department of vaccinoprophyllaxis, St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia; gogadoc0@gmail.com.
- Larisa V. Dubova** – Cand. Sci. (Med.), docent of department of infectious diseases and epidemiology, Kuban State Medical University; head of vaccination department, Specialized clinical hospital for infectious diseases, Krasnodar, Russia; larisa.dubova.63@mail.ru.
- Viktor V. Romanenko** – Dr. Sci. (Med.), docent of department of epidemiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; romanenko.v47@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9977-8845.
- Elena V. Zinnatova** – Cand. Sci. (Med.), allergologist-immunologist, Center for Medical Prophylaxis Ltd, Novosibirsk, Russia; ezinnat@mail.ru.
- Galina P. Martynova** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of department pediatric infectious diseases with postgraduate education course, Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; doc-martynova@yandex.ru.
- Yael Thollot** – clinical trial manager, Sanofi Pasteur, Lyon, France; Yael.Thollot@sanofi.com.
- Aissatou Paye** – biostatistician, Altizem, Boulogne-Billancourt, France; Aissatou.Paye@sanofi.com.
- Alexander V. Goldstein** – leading medical expert of Eurasia/Turkey MCO, Sanofi Pasteur, Russia; alexander.goldstein@sanofi.com.

Received: 3. 09.2018. Accepted: 3. 11.2018.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-35-47>

Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014–2016 годах

Л. С. Карпова*, К. М. Волик, Е. А. Смородинцева, Т. П. Столярова, Н. М. Поповцева, К. А. Столяров

ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Резюме

Для оценки связи между заболеваемостью гриппом и РС-, корона-, метапневмо-, адено-рино-, бока-вирусными инфекциями и парагриппом проведен корреляционный анализ случаев гриппа и каждой из вышеперечисленных инфекций в возрастных группах населения 24 городов РФ. Возрастная структура заболевших имела значительные отличия. Среди взрослого населения чаще выявляли грипп, больше A(H1N1)pdm09 (61,4%), ОРВИ не гриппозной этиологии – среди детей 0–2 лет, особенно бока-вирусную и РС-вирусную (72,5–62,8%) инфекции. Доля взрослых была больше, чем детей 3–6 лет, при корона-, рино- и парагриппозной инфекциях. Подтверждена выраженная зимне-весенняя сезонность гриппа. РС-, корона- и метапневмо-вирусные инфекции имели сдвиг на весенний период, а аденовирусная, парагрипп, бока- и рино-вирусные инфекции – на осенний. Показана прямая положительная корреляционная связь заболеваемости гриппом населения в целом с РС-, корона-, метапневмо-, адено- вирусными инфекциями и парагриппом, но не было значимой корреляции с рино- и бокавирусными инфекциями. Корреляционные связи у взрослого населения с гриппом были больше (сильная – при РС-инфекции) и выявлялись раньше, чем у детей. Продолжительность корреляционной связи с гриппом зависела от этиологии ОРВИ, этиологии гриппа и от возраста.

Ключевые слова: грипп, парагрипп, РС-, корона-, метапневмо-, адено-, рино- и бокавирусные инфекции, корреляционный анализ

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Карпова Л. С., Волик К. М., Смородинцева Е. А. и др. Влияние гриппа различной этиологии на другие ОРВИ у детей и взрослых в 2014 по 2016 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 35-47. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-35-47>

The Impact of Influenza of Different Etiologies on other ARVI in Children and Adults in 2014 to 2016

L. S. Karpova*, K. M. Volik, E. A. Smorodintseva, T. P. Stolyarova, N. M. Popovtseva, K. A. Stolyarov

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

Abstract

To assess the relationship between the incidence of influenza and RS, Corona, Metapneumo, Adeno, Paragripp, Rhino and Boca-viral infections, a correlation analysis of cases of influenza and each infection in the age groups of 24 cities of the Russian Federation was carried out. The age structure of infections had significant differences. Among the adult population, influenza was more often detected, more than A(H1N1)pdm09 (61.4%), and ARVI of no influenza etiology – among children 0–2 years, especially Boca-viral and RS-viral (72.5% and 62.8%) infections. The proportion of adults was higher than children aged 3–6 years, with Corona, Rhino and Paragripp infections. The pronounced winter-spring season of influenza was confirmed. RS, Corona and Metapneumo viral infection had a shift at the spring, and Adeno, Paragripp, Boca and Rhino-viral infections – in the autumn. A direct positive correlation between the incidence of influenza in the population as a whole and RS, Corona, Metapneumo, Adeno and Paragripp was shown, but there was no significant correlation with Rhino and Bocaviral infections. The correlation between the adult population and influenza was higher (strong – in RS) and was detected earlier than in children. The duration of correlation with influenza depended on the etiology of ARVI, influenza etiology and age.

Key words: influenza, Paragripp, RS-, Corona, Metapneumo, Adeno-, Rhino, and Bocavirus infections, correlation analysis

No conflict of interest to declare.

For citation: For citation: Karpova L. S., Volik K. M., Smorodintseva E. A. et al. The Impact of Influenza of Different Etiologies on other ARVI in Children and Adults in 2014 to 2016. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (6): 48–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-35-47>

* Для переписки: Людмила Серафимовна Карпова – д. м. н. (эпидемиология), руководитель лаборатории эпидемиологии гриппа и ОРЗ НИИ гриппа, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова 15/17, +7 (812) 499 15 33, epidlab@influenza.spb.ru. © Карпова Л. С. и др.

* For correspondence: Lyudmila S. Karpova – Dr. Sci. (Med.), (epidemiology), head of the Laboratory of Epidemiology of Influenza and acute respiratory infection at the Research Institute of Influenza, 197376, St. Petersburg, Prof. Popova str., 15/17, +7 (812) 499 15 33, epidlab@influenza.spb.ru. © Karpova L. S. et al.

Введение

В предыдущем исследовании проведена оценка распространенности респираторно-синцициальной (РС) инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии в разных возрастных группах населения городов, расположенных в различных регионах и климатогеографических зонах России [1].

Цель исследования – оценка влияния гриппозной инфекции на РС-вирусную инфекцию и другие ОРВИ не гриппозной этиологии в различных возрастных группах населения.

Материалы и методы

Мониторинг заболеваемости гриппом, РС-вирусной инфекцией и другими ОРВИ не гриппозной этиологии проводился в 24 городах – опорных базах Федерального центра по гриппу, где осуществляется сбор и автоматизированная обработка еженедельной информации о числе заболеваний гриппом и ОРВИ в сумме и диагностированных случаях гриппа, РС-вирусной и других ОРВИ.

Опорные базы были расположены в 7 федеральных округах РФ: в Северо-Западном (города Архангельск, Калининград, Петрозаводск, Санкт-Петербург), Центральном (города Белгород, Смоленск, Тула, Ярославль), Южном (города Астрахань, Волгоград, Ростов-на-Дону), Приволжском (города Ижевск, Казань, Киров,

Оренбург, Пермь), Уральском (г. Екатеринбург), Сибирском (города Иркутск, Омск, Томск, Чита) и Дальневосточном (города Биробиджан, Петропавловск-Камчатский, Хабаровск). Общая численность наблюдаемого населения около 20 млн человек.

В исследование участвовали 103 849 госпитализированных и амбулаторных больных с симптомами ОРВИ: дети в возрасте 0–2, 3–6, 7–14 лет и взрослые (15 лет и старше).

Диагностика возбудителей ОРВИ проводилась с помощью метода rRT-PCR с использованием тест-системы «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) и набора реагентов для выявления: РНК респираторно-синцициального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, риновирусов, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией, фирмы ИнтерЛабСервис [2]. Для диагностики гриппа применялись тест-системы «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) [3].

Для оценки связи между заболеваемостью гриппом и ОРВИ не гриппозной этиологии применен метод корреляционного анализа. Силу

Таблица 1.

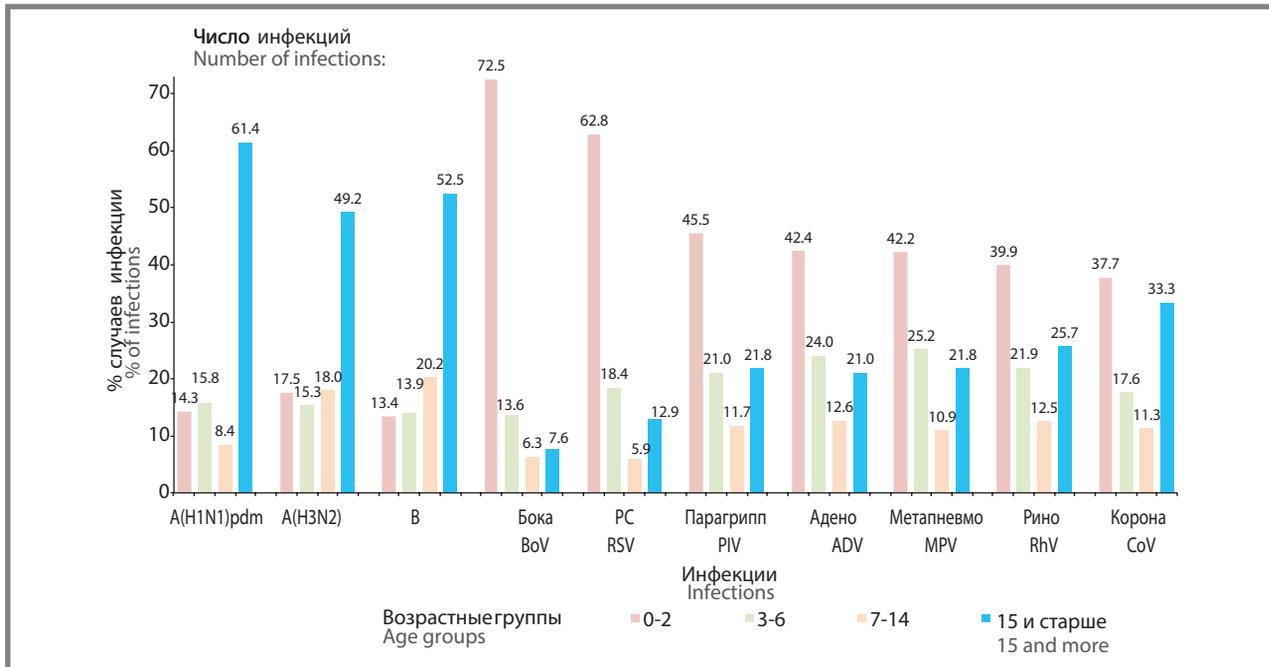
Число и возрастная структура обследованных больных методом ПЦР на грипп и другие ОРВИ в 24 городах РФ в 2014–16 гг.

Table 1. The number and age structure of the examined patients with PCR for influenza and other ARVI in 24 cities of the Russian Federation in 2014–16

Инфекции Infections	Всего обследовано Total examined	Возрастные группы Age groups							
		0–2		3–6		7–14		15 лет и старше 15 age and more	
		абс. ч. abs.	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.
Грипп В	103 849	30 037	28,9	17 064	16,4	12 549	12,1	44 199	42,6
A(H1N1)pdm	74 357	19 977	26,9	11 632	15,6	8564	11,5	34 184	46,0
A(H3N2)	70 367	20 057	28,5	9250	13,2	8551	12,2	32 509	46,2
РС-вирусная RSV	93 007	27 671	29,8	15 785	17,0	11 620	12,4	37 931	40,8
Адено- ADV	88 053	26 208	29,8	14 960	17,0	10 783	12,3	36 102	41,0
Парагрипп RIV	87 413	26 260	30,0	14 421	16,5	10 607	12,1	36 125	41,3
Рино- RhV	56 131	16 408	29,2	9830	17,5	6835	12,2	23 058	41,1
Корона- CoV	51 043	15 074	29,5	8475	16,6	6226	12,2	21 268	41,7
Метапневмо- MPV	49 446	14 056	28,4	8226	16,6	5990	12,1	21 174	42,8
Бока- BoV	49 192	14 348	29,2	8510	17,3	6030	12,3	20 304	41,3

Рисунок 1.

Возрастная структура случаев гриппа и ОРВИ не гриппозной этиологии, выявленных методом ПЦР в 2014–2016 гг.
Figure 1. The age structure of cases of influenza and ARVI of non-influenza etiology, detected by PCR in 2014–2016



связи оценивали: при $r < 0,3$ – как слабую, при $0,3 \leq r \leq 0,7$ – как умеренную, при $r > 0,7$ – как сильную достоверность, значимость коэффициента корреляции оценивали по t критерию Стьюдента. Коэффициент корреляции считали значимым с уровнем значимости $p < 0,05$, достоверностью $P > 95\%$ [4–6].

Результаты и обсуждение

За 3-летний период больше было обследовано больных на грипп В (103 849), меньше на грипп А(H1N1)pdm09 (74357) и А(H3N2) (70 367), на РС- вирусы, аденовирус и парагрипп – от 93 007 до 87 413 и на рино-, корона-, метапневмо- и бокавирусы (от 56 131 до 49 192) (табл. 1). Среди обследованных больных на все инфекции было больше лиц 15 лет и старше (от 46,2 до 40,8%) и детей в возрасте 0–2 лет (от 30,0 до 26,9%) и меньше детей 3–6 лет (от 17,5 до 13,2%) и 7–14 лет (от 12,8 до 11,5%). Таким образом, возрастная структура обследованных больных на каждую инфекцию была примерно одинаковой.

Возрастная структура заболеваемости выявленными инфекциями имела значительные отличия. Грипп среди взрослого населения выявляли чаще (55,8%), чем среди детей в возрасте 0–2 (15,2%), 3–6 (15,3%) и 7–14 лет (13,8%), при этом больше пандемический грипп А(H1N1)pdm09 (61,4%), чем грипп В (52,5%) и А(H3N2) (49,2%) (рис. 1). Заболеваемость гриппом А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В у детей дошкольного возраста (0–2 и 3–6 лет) была сопоставима (от 13,4 до 17,5%). Однако у детей школьного возраста реже диагностировать

грипп А(H1N1)pdm09 (8,4%), чаще грипп В (20,2%), чем в других группах детей.

ОРВИ не гриппозной этиологии чаще выявляли у детей раннего возраста (0–2 лет). На их долю приходилось соответственно 72,5 и 62,8% всех случаев бокавирусной и РС-инфекции, меньше – парагриппа (45,5%), аденовирусной (42,4%), метапневмо- (42,2%), риновирусной (39,9%) и коронавирусной инфекций (37,7%). Доля взрослого населения была больше среди выявленных случаев коронавирусной (33,3%), риновирусной (25,7%) и парагриппозной (21,8%) инфекций, чем доля детей 3–6 лет – 17,6, 21,9, 21,0% соответственно. Наименьшей была доля детей 7–14 лет при всех ОРВИ не гриппозной этиологии (от 12,6% случаев адено- до 5,9% РС-вирусной инфекций).

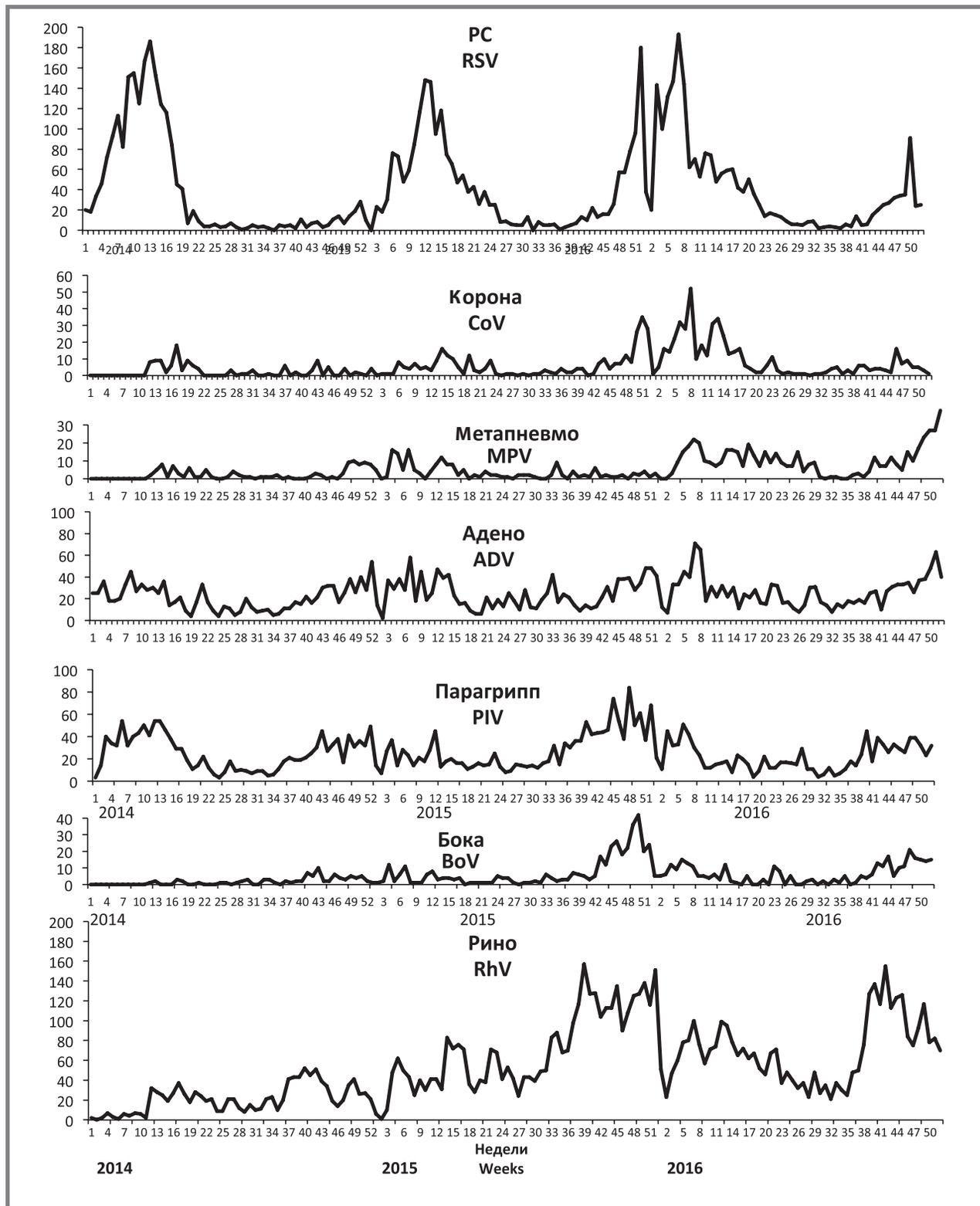
Сравнение динамики выявления случаев ОРВИ не гриппозной этиологии демонстрирует различия их сезонности (рис. 2). Распределение случаев выявленных инфекций по сезонам года за 3-летний период подтвердило выраженную сезонность гриппозной инфекции: гриппа А(H1N1)pdm09 – зимнюю (80,0% случаев), гриппа А(H3N2) – зимне-весеннюю (60,8% – зимой, 38,1% – весной) и гриппа В – зимне-весеннюю (31,8% – зимой и 66,0% – весной) (рис. 3). Осенью и летом грипп обнаруживался в единичных случаях (от 0,01 до 2,0%). При ОРВИ не гриппозной этиологии сезонность была зимне-весенней при РС-вирусной (40,9% – зимой и 46,9% – весной), коронавирусной инфекции (36,7% – зимой и 38,5% – весной) и метапневмовирусной инфекции (39,4% – зимой и 30,6% – весной). Аденовирусную инфекцию выявляли преимущественно зимой – в 35,7% случаев,

Original Articles

Рисунок 2.

Сравнение динамики выявления случаев ОРВИ не гриппозной этиологии методом ПЦР (все население)

Figure 2. Comparison of the dynamics of detecting cases of ARVI of non-influenza etiology PCR method (whole population)



23,9% – осенью и 23,0% – весной, т. е. сезонность была зимней но менее выраженной. Сезонность других ОРВИ была: парагриппа – осенне-зимняя (33,9% – осенью и 32,1% – зимой), бокавирусной – осенне-зимняя (38,4% – осенью и 40,1% – зимой) и риновирусной инфекции – осенняя (39,2%), то есть у этих инфекций выявлен сдвиг

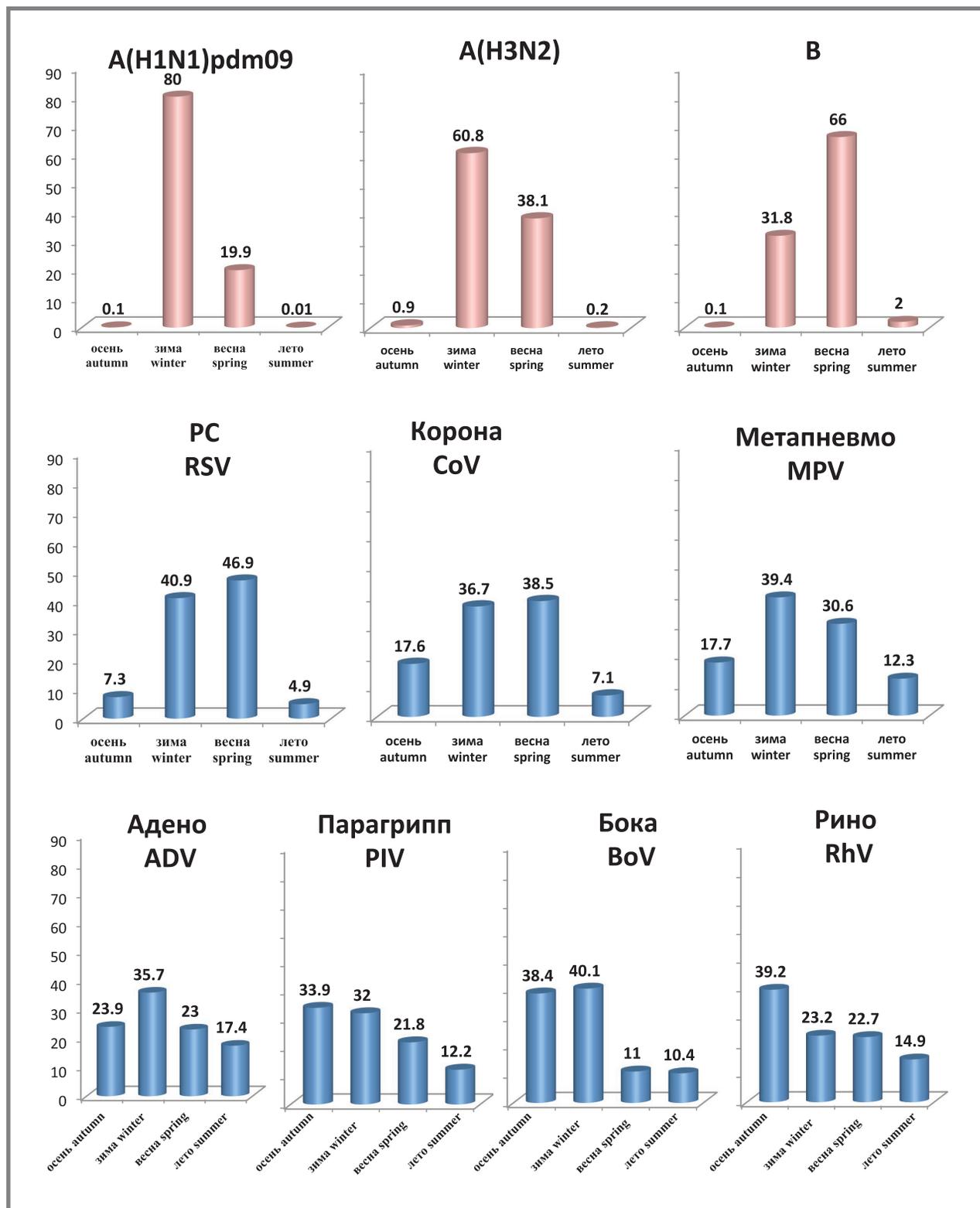
на осенний период. Данные других исследователей также свидетельствуют о сезонности бока- и метапневмовирусных инфекций, которые являются «новыми» и мало изученными [7–10].

Проведен анализ корреляционных связей между числом выявленных у больных случаев гриппа и каждой ОРВИ не гриппозной этиологии за тот

Рисунок 3.

Процент случаев гриппа и других ОРВИ среди населения по сезонам года в 2014–2016 гг.

Figure 3. Percentage of cases of influenza and other ARVI among the population according to seasons in 2014–2016



же период (табл. 2). Полученные коэффициенты корреляции показали наличие среди населения в целом прямой положительной корреляционной связи (с достоверностью $p > 95\%$) заболеваемости гриппом в сумме и РС-вирусной инфекцией средней силы ($r = 0,59$), при этом коэффициенты корреляции с гриппом A(H1N1)pdm09 были больше

($r = 0,45$), чем с гриппом A(H3N2) и B ($r = 0,39$). У взрослого населения (15 лет и старше) корреляционная связь РС-инфекции с гриппом в сумме была сильной ($r = 0,73$) и только с гриппом A(H1N1)pdm09 ($r = 0,70$), с гриппом A(H3N2) и B значительных корреляций не выявлено. У детей корреляция РС-инфекции с гриппом в сумме



Таблица 2.
Кoeffициенты корреляции выявления гриппа и других ОРВИ не гриппозной этиологии
Table 2. Correlation coefficients between cases of influenza and other ARVI of non-influenza etiology

Инфекции Infections	Показатели Indicators	Возрастные группы Age groups																			
		Все население Total population				0–2 года 0–2 age				3–6 лет 3–6 age				7–14 лет 7–14 age				15 лет и старше 15 and more			
		Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza							
Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B		
RSV PC	К. кор. cor.coef. сдвиг 0 shift	0,59	0,45	0,39	0,39	0,59	0,40	0,40	0,44	0,56	0,39	0,42	0,38	0,54	0,44	0,32	0,31	0,73	0,70	0,26	0,15
	P (%)	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95
Корона- Cov	К. кор. cor.coef. сдвиг 0 shift	0,50	0,55	-0,01	0,12	0,38	0,45	0,02	0,03	0,28	0,30	-0,05	0,16	0,40	0,49	0,12	0,14	0,56	0,61	-0,02	0,08
	P (%)	P>95	P>95	P<95	P<95	P>95	P>95	P<95	P<95	P>95	P>95	P<95	P>95	P>95	P>95	P<95	P>95	P>95	P>95	P<95	P<95
Метанево MPV	К. кор. cor.coef. сдвиг 0 shift	0,41	0,33	0,33	0,13	0,33	0,24	0,22	0,19	0,28	0,23	0,22	0,03	0,25	0,11	0,31	0,06	0,47	0,46	0,22	0,04
	P (%)	P>95	P>95	P>95	P<95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P<95	P>95	P<95	P>95	P<95	P>95	P>95	P>95	P<95

		Возрастные группы Age groups																			
Инфекции Infections	Показатели Indicators	Все население Total population				0–2 года 0–2 age				3–6 лет 3–6 age				7–14 лет 7–14 age				15 лет и старше 15 and more			
		Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza			
		Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B
Ад- ADV	К. кор. cor.coef. сдвиг 0 shift	0,44	0,34	0,36	0,19	0,43	0,42	0,18	0,04	0,08	0,08	0,02	0,04	0,20	0,07	0,22	0,12	0,41	0,30	0,39	0,27
	P (%)	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P>95	P<95	P<95	P<95	P<95	P<95	P>95	P<95	P>95	P<95	P>95	P>95	P>95	P>95
Парагрипп PIV	К. кор. cor.coef. сдвиг 0 shift	0,17	0,16	0,13	-0,07	-0,07	0,01	-0,09	-0,19	0,05	0,07	0,02	-0,08	0,14	0,08	0,16	0,02	0,50	0,43	0,34	0,19
	P (%)	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P > 95	P < 95	P > 95	P < 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95
Бока- Bov	К. кор. cor.coef. сдвиг 0 shift	0,14	0,16	0,03	-0,08	0,12	0,17	0,01	-0,11	0,03	0,03	-0,001	-0,02	-0,03	-0,01	-0,02	-0,05	0,20	0,25	-0,08	-0,03
	P (%)	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95	P < 95	P > 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95
Рино- RNV	К. кор. cor.coef. сдвиг 0 shift	0,05	0,12	-0,13	-0,08	0,03	0,08	-0,08	0,0002	0,05	0,15	-0,20	-0,11	0,04	0,12	-0,05	-0,02	0,14	0,20	-0,09	-0,09
	P (%)	P < 95	P > 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P > 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95

Примечание: Коэффициенты корреляции: $r < 0,3$ – слабой силы, $0,3 \leq r < 0,7$ – средней силы, $r \geq 0,7$ – сильная корреляция, P – достоверность $> 95\%$ или $< 95\%$
 Note: Correlation coefficients: $r < 0.3$ – weak force, $0.3 \leq r < 0.7$ – medium force, $r \geq 0.7$ – strong correlation, P – significance $> 95\%$ or $< 95\%$.



Таблица 3

Максимальные коэффициенты корреляции между случаями выявления гриппа и других ОРВИ не гриппозной этиологии

Table 3. Maximum correlation coefficients between cases of influenza and other ARVI of non-influenza etiology

Инфекции Infections	Показатели Indicators	Возрастные группы Age groups																			
		Все население Total population				0–2 года 0–2 age				3–6 лет 3–6 age				7–14 лет 7–14 age				15 лет и старше 15 and more			
		Грипп Influenza		Грипп Influenza		Грипп Influenza		Грипп Influenza		Грипп Influenza		Грипп Influenza		Грипп Influenza		Грипп Influenza		Грипп Influenza			
Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B	Всего total	H1N1	H3N2	B		
RSV	Max K. кор. Max. cor. coef.	0,61	0,46	0,48	0,40	0,59	0,40	0,50	0,44	0,58	0,40	0,50	0,40	0,47	0,40	0,31	0,73	0,70	0,26	0,15	
	P (%)	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	
	Сдвиг (в нед) Shift (weeks)	1	1	4	1	0	0	5	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Корона- Cov	Max K. кор. Max. cor. coef.	0,58	0,62	0,11	0,13	0,45	0,50	0,06	0,07	0,38	0,34	0,08	0,28	0,40	0,51	0,14	0,63	0,68	0,12	0,11	
	P (%)	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95	
	Сдвиг (в нед) Shift (weeks)	2	2	7	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	0	2	2	7	6	

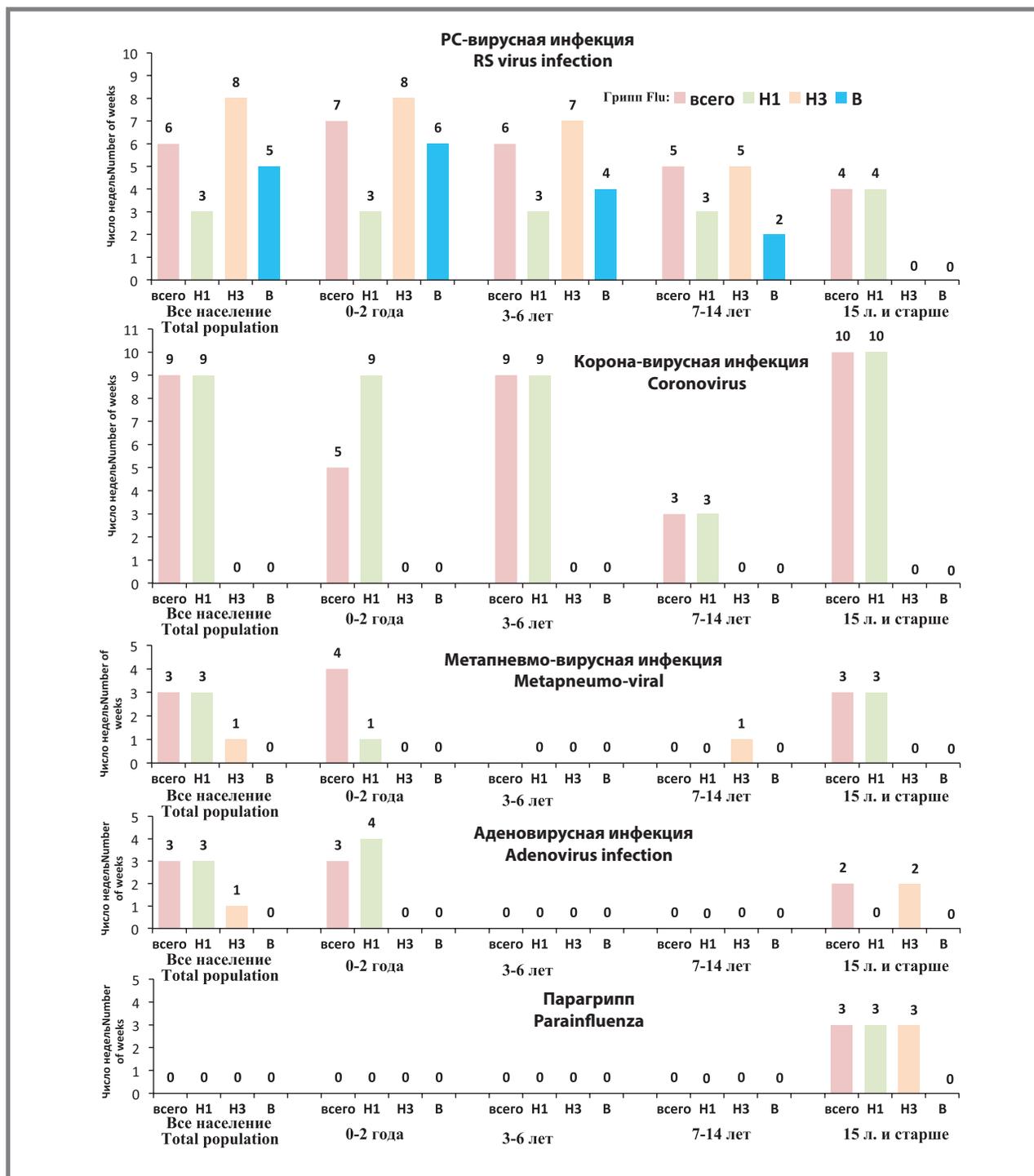
Инфекции Infections		Возрастные группы Age groups																			
		Все население Total population				0–2 года 0–2 age				3–6 лет 3–6 age				7–14 лет 7–14 age				15 лет и старше 15 and more			
		Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza				Грипп Influenza			
Показатели Indicators		Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B	Всего total	H1	H3N2	B
Метапневмо MPV	Max K. кор. Max. cor. coef.	0,41	0,36	0,33	0,13	0,36	0,30	0,22	0,23	0,28	0,23	0,22	0,04	0,25	0,24	0,31	0,06	0,47	0,47	0,22	0,04
	P (%)	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95
	Сдвиг (в нед) Shift (weeks)	0	1	0	0	1	2	0	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	1	0
АД- AD-	Max K. кор. Max. cor. coef.	0,44	0,37	0,36	0,19	0,43	0,44	0,18	0,09	0,1	0,08	0,03	0,09	0,20	0,1	0,22	0,12	0,41	0,30	0,39	0,27
	P (%)	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P > 95	P < 9	P > 95	P < 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95
	Сдвиг (в нед) Shift (weeks)	0	1	0	0	1	1	0	1	3	1	3	2	0	1	0	0	0	0	0	0
Парагрипп Paragrip	Max K. кор. Max. cor. coef.	0,17	0,16	0,13	-0,07	-0,07	0,01	-0,09	-0,19	0,05	0,07	0,02	-0,08	0,14	0,08	0,16	0,02	0,50	0,43	0,34	0,19
	P (%)	P > 95	P > 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P < 95	P > 95	P < 95	P > 95	P < 95	P > 95	P > 95	P > 95	P > 95
	Сдвиг (в нед) Shift (weeks)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: Коэффициенты корреляции: $r < 0,3$ – слабой силы, $0,3 \geq r < 0,7$ – средней силы, $r \geq 0,7$ – сильная корреляция, P- достоверность $> 95\%$ или $< 95\%$
 Note: Correlation coefficients: $r < 0.3$ -weak force, $0.3 \geq r < 0.7$ -medium force, $r \geq 0.7$ -strong correlation, P- significance $> 95\%$ or $< 95\%$.

Рисунок 4.

Продолжительность корреляционных связей средней силы ($r \geq 0,3$) РС-, корона-, метапневмо-, адено- и парагриппозной инфекций с гриппом различной этиологии

Figure 4. The duration of the correlation of the average strength ($r \geq 0.3$) of PC-, Corona-, Metapneumo-Adeno- and Parainfluenza infections with of various influenza etiologies



была средней силы в возрасте 0–2 ($r = 0,59$), 3–6 ($r = 0,56$) и 7–14 лет ($r = 0,54$), самые высокие коэффициенты корреляции с гриппом A(H1N1) pdm09 были у детей 7–14 лет ($r = 0,44$), с гриппом A(H3N2) – 3–6 лет ($r = 0,42$) и гриппом B – 0–2 лет ($r = 0,44$).

Корреляционная связь заболеваемости коронавирусной инфекцией и гриппом в сумме была средней силы ($r = 0,50$) и только с гриппом A(H1N1)

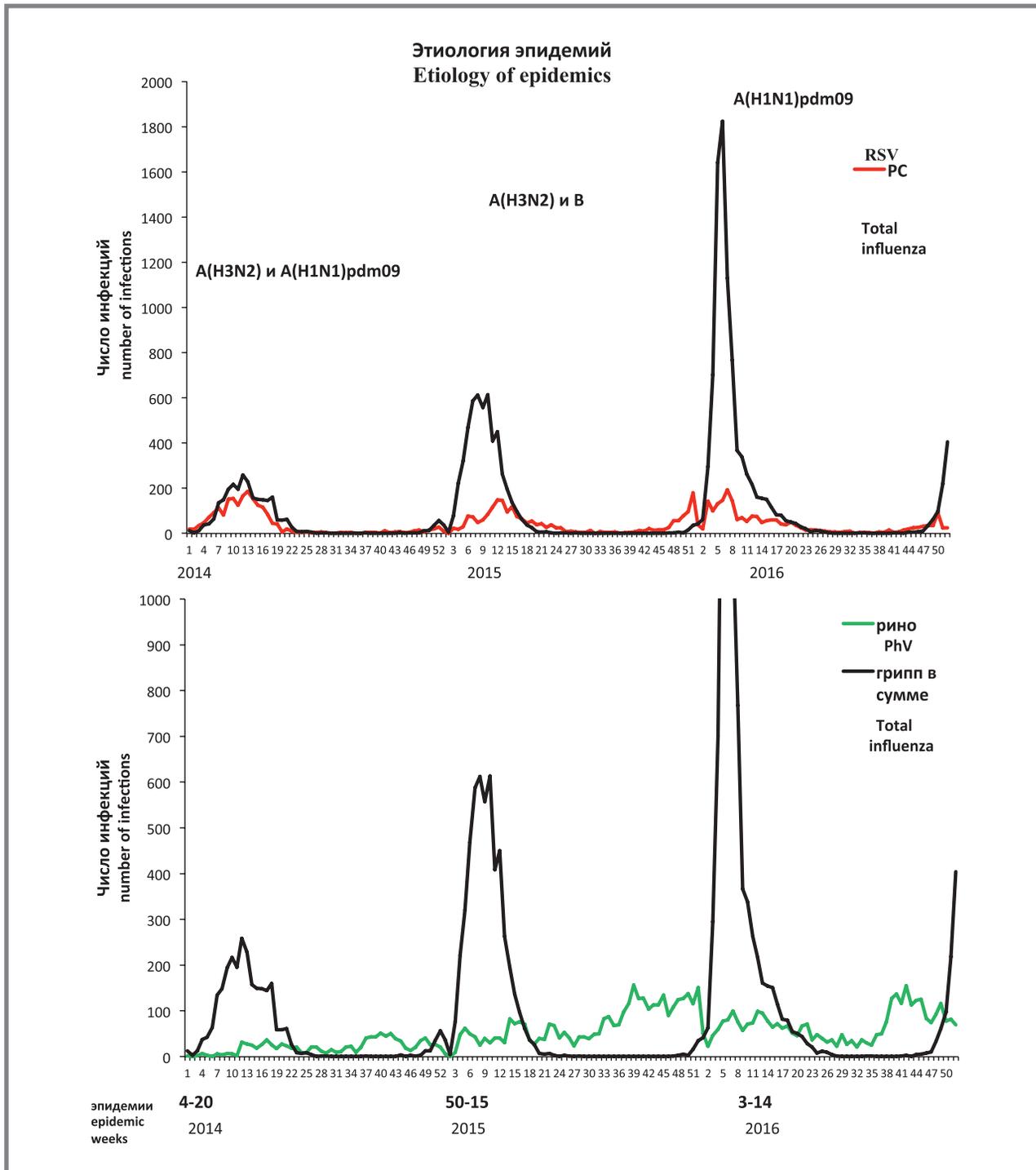
pdm09 ($r = 0,55$). Коэффициент корреляции был выше среди лиц старше 15 лет ($r = 0,61$) и меньше у детей 7–14 ($r = 0,49$), 0–2 ($r = 0,45$) и 3–6 лет ($r = 0,30$).

Корреляционная связь заболеваемости метапневмовирусной инфекцией всего населения была средней силы с гриппом в сумме ($r = 0,41$), и отдельно с гриппом A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) ($r = 0,33$). Среди лиц старше 15 лет выявлен коэффициент корреляции

Рисунок 5.

Сравнение динамики выявления случаев гриппозной инфекции с РС-вирусной и риновирусной инфекциями (все население)

Figure 5. Comparison of the dynamics of detection of cases of influenza infection with and rhinoviral infections (total population) MS virus



с гриппом в сумме ($r = 0,47$) и только с гриппом A(H1N1)pdm09 ($r = 0,46$). У детей коэффициенты корреляции были меньше, и в возрасте 0–2 лет только с гриппом в сумме ($r = 0,33$), а 7–14 лет – только с гриппом A(H3N2) ($r = 0,31$) ($p > 95\%$).

Корреляционная связь заболеваемости аденовирусной инфекцией среди населения в целом с гриппом в сумме была средней силы ($r = 0,44$), и гриппом A(H1N1)pdm09 ($r=0,34$) и A(H3N2)

$r = 0,36$, при этом среди детей 0–2 лет выявлена с гриппом в сумме ($r=0,43$) и с гриппом A(H1N1)pdm09 ($r = 0,42$), а у взрослого населения и с гриппом A(H3N2) ($r = 0,39$) ($p > 95\%$).

При парагриппозной инфекции выявлена корреляционная связь только среди взрослого населения средней силы с гриппом в сумме ($r = 0,50$), с гриппом A(H1N1)pdm09 ($r = 0,43$) и A(H3N2) ($r = 0,34$).

Original Articles

При бока- и риновирусных инфекциях значимой корреляционной связи с гриппом не обнаружено.

Таким образом, корреляционные связи средней силы выявлены у населения в целом с гриппом в сумме и гриппом A(H1N1)pdm09 при РС-вирусной, корона-, метапневмо- и аденовирусной инфекциях; с гриппом A(H3N2) при РС-, метапневмо- и аденовирусных инфекциях, и с гриппом В – только при РС-вирусной инфекции.

Среди взрослого населения корреляционные связи с гриппом в сумме и гриппом A(H1N1)pdm09 были больше, чем в детских возрастных группах, сильная связь при РС-вирусной, средней силы при корона-, парагриппозной, метапневмо- и аденовирусной инфекциях, то есть при тех же инфекциях и при парагриппе, при котором у населения в целом и у детей не выявлено значительных корреляций. С гриппом A(H3N2) у взрослого населения выявлены корреляции средней силы только при аденовирусной и парагриппозной инфекциях.

Корреляционные связи средней силы выявлены во всех детских возрастных группах при РС-вирусной инфекции с гриппом любой этиологии, в том числе гриппом В, а при коронавирусной инфекции только с гриппом A(H1N1)pdm09; среди детей 0–2 лет с гриппом в сумме – при метапневмо- и аденовирусных инфекциях и с гриппом A(H1N1)pdm09 – при аденовирусных инфекциях, а среди детей 7–14 лет с гриппом A(H3N2) – при метапневмовирусной инфекции.

Максимальные коэффициенты корреляции заболеваемости с гриппом у взрослого населения выявлялись раньше (в ту же неделю), чем у детей при всех инфекциях, кроме коронавирусной (как правило) – через 2 недели у взрослых и детей.

Продолжительность корреляционной связи ОРВИ различной этиологии с гриппом значительно отличалась и зависела, прежде всего, от самой инфекции. Установлена наибольшая продолжительность корреляции средней силы ($r \geq 0,3$) заболеваемости всего населения гриппом в сумме с коронавирусной инфекцией (9 недель) и РС-инфекций (6 недель) (рис. 4). Кроме того, продолжительность связи зависела от этиологии гриппа: была больше с гриппом A(H1N1)pdm09 при коронавирусной инфекции (9 недель), с A(H3N2) – при РС-инфекции (8 недель), гриппом В – только при РС-инфекции (5 недель). Продолжительность корреляционной связи средней силы отличалась и в возрастных группах, больше была у детей раннего возраста, чем у взрослых. Наибольшая продолжительность корреляции выявлена у детей 0–2 лет с гриппом A(H1N1)pdm09 при коронавирусной инфекции (9 недель), с гриппом A(H3N2) и В при РС-инфекции (8 и 6 недель соответственно). У детей 3–6 лет продолжительность корреляции с гриппом A(H1N1)pdm09 коронавирусной инфекции составила 9 недель, с гриппом A(H3N2) при РС-инфекции – 7 недель и гриппом В – 4 недели. У детей 7–14 лет продолжительность корреляции с гриппом A(H3N2) была больше при РС-инфекции

(5 недель), гриппом A(H1N1) pdm09 при РС- и коронаинфекциях по 3 недели. Среди лиц старше 15 лет продолжительность корреляции между гриппом A(H1N1)pdm09 и коронавирусной инфекцией сохранялась 10 недель, а РС-инфекцией – 4 недели, гриппом A(H3N2) и парагриппом и аденовирусной инфекцией – 3 и 2 недели соответственно.

Значительные корреляционные связи заболеваемости гриппом различной этиологии и другими ОРВИ выявлены при инфекциях, возбудители которых циркулировали в тот же период, т.е. сезонность которых совпадает с зимне-весенней сезонностью гриппа. Это, прежде всего, РС-, корона- и метапневмовирусная инфекции. Корреляции меньшей силы выявлены также при аденовирусной инфекции и парагриппе, возбудители которых циркулировали и в зимний период, прежде всего, у взрослого населения. Не выявлено достоверно значимых корреляций для бока- и риновирусных инфекций, при которых отмечен сдвиг на осенний период. Сравнительная динамика выявления случаев гриппа с РС- и риновирусной инфекциями с различной сезонностью (зимне-весенняя при РС-вирусной и осенняя при риновирусной инфекции) представлена на рисунке 5.

Механизм влияния гриппа на ОРВИ не гриппозной этиологии, по-видимому, объясняется снижением неспецифических факторов защиты организма после перенесенного гриппа [11–14].

Выводы

1. Возрастная структура инфекций имела значительные отличия. Среди взрослого населения чаще выявляли грипп, больше A(H1N1)pdm09 (61,4%), чем В (52,5%) и A(H3N2) (49,2%). ОРВИ негриппозной этиологии обнаруживали чаще среди детей 0–2 лет, особенно бокавирусную (72,5%) и РС-вирусную (62,8%) и от 45,5 до 37,7% других инфекций. Доля взрослых была больше, чем детей 3–6 лет, при коронавирусной (33,3%), риновирусной (25,5%) и парагриппозной (21,8%) инфекциях, а доля детей 3–6 лет больше при метапневмо- (25,2%), адено- (24,0%), РС- (18,4%) и бока- (13,6%) инфекциях. Все инфекции реже выявляли у детей 7–14 лет от 5,9 до 12,6%.
2. Подтверждена выраженная сезонность гриппа A(H1N1)pdm09 – зимняя, A(H3N2) и В – зимне-весенняя. Показана сезонность ОРВИ негриппозной этиологии: РС-, корона- и метапневмовирусной – зимне-весенняя, а адено-, бокавирусной и парагриппозной инфекций – осенне-зимняя и риновирусной инфекции – осенняя.
3. Показана прямая положительная корреляционная связь заболеваемости гриппом населения в целом с РС-, корона-, метапневмо-, аденовирусными и парагриппозной инфекциями, но не было значимой корреляции с рино- и бокавирусной инфекциями.
4. Корреляционные связи средней силы выявлены у населения в целом с гриппом в сумме

и гриппом A(H1N1)pdm09 при РС-вирусной, корона-, метапневмо- и адено-вирусной инфекциях; с гриппом A(H3N2) - при РС-вирусной, метапневмо- и аденовирусных инфекциях, и с гриппом В – только при РС-вирусной.

- Корреляционные связи у взрослого населения с гриппом были больше (сильная при РС-вирусной и средней силы при других ОРВИ) и выявлялись раньше, чем у детей, при всех инфекциях, кроме коронавирусной.
- Продолжительность корреляционной связи средней силы ($r \geq 0,3$) ОРВИ с гриппом зависела от этиологии самой инфекции: была

больше при корона- и РС- инфекциях (9 и 6 недель); от этиологии гриппа – больше с гриппом A(H1N1)pdm09 при коронавирусной инфекции (9 недель), с гриппом A(H3N2) при РС-инфекции (8 недель) и с гриппом В при РС-инфекции (5 недель); отличалась по возрастным группам: дольше сохранялась среди лиц старше 15 лет (при коронавирусной инфекции – до 10 недель и РС-вирусной инфекции – 4 недель).

- Значительные корреляционные связи при заболеваемости гриппом различной этиологии выявлены с инфекциями, сезонность которых совпадает с сезонностью гриппа.

Литература

- Карпова Л.С., Смородинцева Е.А., Сысоева Т.И. и др. Распространенность РС-вирусной инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей и взрослых в регионах России с 2014 по 2016 годы // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17, № 2. С. 16–26.
- Инструкция по применению набора реагентов для выявления возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека. Утверждена Приказом Росздравнадзора от 22.07.2011, №4481-Пр/11.
- Методические рекомендации по выявлению РНК вирусов гриппа А и В и субтипированию вируса гриппа А в соответствии с протоколом сотрудничающего центра ВОЗ (CDC, Atlanta USA). Доступно по: <http://www.interlabservice.ru/catalog/reagents/?sid=1437&id=8436> Ссылка активна на 9 сентября 2018.
- Назаров М.Г., ред. Статистика: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: КНОРУС; 2016.
- Козлов А.П., Попов Н.Н. Медицинская статистика: учебное пособие. Харьков: издат. центр ХНУ; 2006.
- Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург; 2002. С. 58–74.
- Вартанян Р.В., Швецова Ю.В., Бунин С.В. и др. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста // *Детские инфекции*. 2010. Т. 9, № 3. С. 10–14.
- Шкарин В.В., Ковалишена О.В. Новые инфекции, систематизация, проблемы, перспективы. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. 2012.
- Edwards K.M., Zhu Y., Griffin M.R., et al. The burden of human metapneumovirus infection in young children // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368, N 7. P. 633–43.
- Малова И.А., Баранова И.П. Роль метапневмовируса и бокавируса в развитии острых респираторных инфекций у госпитализированных больных в эпидемию 2011–2014 гг. в Пензенской области // *Детские инфекции*. 2016. Т. 1, № 15. С. 59–63.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.; 2005.
- Исаков В.А., Исаков Д.В., Беляева Т.В. и др. Перспективы терапии респираторных инфекций // *Практическая пульмонология*. 2015. № 1. С. 14–20.
- García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses // *Virus Res*. 2011. N 162. P. 12–18.
- Krug R.M. Functions of the Influenza A Virus NS1 Protein In Antiviral Defense // *Curr Opin Virol*. 2015. N12. P. 1–6.

References

- Karpova LS, Smorodintseva EA, Sysoeva TI, et al. The Spread of RS-virus Infection and other ARVI not Influenza Etiology in Children and Adults in the Regions of Russia from 2014 to 2016. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2018; № 2 (99): 16–26. (In Russ.) doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-16-26
- The instruction for use of a reagents kit for detection causative agents of acute respiratory viral infections of humans. Approved by the Order of Roszdravnadzor from 7/22/2011, No. 4481-Pr/11. (In Russ.)
- Methodological recommendations for the detection of RNA of influenza A viruses and B and subtyping of the influenza A virus in accordance with the protocol WHO Collaborating Center (CDC, Atlanta USA). Available at: <http://www.interlabservice.ru/catalog/reagents/?sid=1437&id=8436> Accessed: 9 Sept 2018.
- Nazarov MG, editor. *Statistics: textbook*. 3rd ed. Moscow: KNORUS; 2016. (In Russ.)
- Kozlov AP, Popov NN. *Medical statistics: manual*. Kharkiv: HNU center; 2006. (In Russ.)
- Yunkеров VI, Grigoriev SG. *Mathematico-statistical data processing of medical researches*. St. Petersburg; 2002. P. 58–74. (In Russ.)
- Vartanyan RV, Shvetsova YuV, Bunin SV, et al. Bocavirus Infection in Infants. *Russian Journal of Children's Infections*. 2010; 9 (3):10–1. (In Russ.)
- Shkarin VV, Kovalishena OV. *New infections, systematization, problems, prospects*. Publisher: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.)
- Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. The burden of human metapneumovirus infection in young children. *N Engl J Med*. 2013; 368 (7): 633–43.
- Malova IA, Baranova IP. The Role of a Metapneumovirus and a Bocavirus in Development Acute Respiratory Infections in the hospitalized patients in 2011–2014 years in Penza region. *Russian Journal of Children's Infections*. 2016; № 1 (15): 59–63. (In Russ.)
- Ershov FI, Kiselev OI. *Interferons and their inducers (from molecules to drugs)*. Moscow; 2005. (In Russ.)
- Isakov VA, Isakov DV, Belyaeva TV, et al. Prospects for the treatment of respiratory infections. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2015;1:14-20. (In Russ.)
- García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res*. 2011; 162 (0): 12–18. doi:10.1016/j.virusres.2011.10.017
- Krug RM. Functions of the Influenza A Virus NS1 Protein In Antiviral Defense *Curr Opin Virol*. 2015; 12: 1–6. doi:10.1016/j.coviro.2015.01.007

Об авторах

- Людмила Серафимовна Карпова** – д. м. н. (эпидемиология), руководитель лаборатории эпидемиологии гриппа и ОРЗ НИИ гриппа, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова 15/17, +7 (812) 499 15 33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Елизавета Александровна Смородинцева** – к. м. н. (эпидемиология), ведущий научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ НИИ гриппа, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова 15/17, +7 (812) 499 15 33, smorodintseva@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5002-0523>.

Поступила: 18.07.2018. Принята к печати: 10.10.2018.

About the Authors

- Lyudmila S. Karpova** – Dr. Sci. (Med.), (epidemiology), head of the Laboratory of Epidemiology of Influenza and acute respiratory infection at the Research Institute of Influenza, 197376, St. Petersburg, Prof. Popova str., 15/17, +7 (812) 499 15 33, epidlab@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6621-5977>.
- Elizaveta A. Smorodintseva** – Cand. Sci. (Med.), (epidemiology), Leading researcher of the Laboratory for Studying Risk Factors for Influenza and Acute respiratory viral infection at the Research Institute of Influenza, 197376, St. Petersburg, Prof. Popova str., 15/17, +7 (812) 499 15 33, smorodintseva@influenza.spb.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5002-0523>.

Received: 18.07.2018. Accepted: 10.10.2018.

АНОНС

В г. Екатеринбурге 24–26 апреля 2019 г. пройдет Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ИСМП – междисциплинарный подход к профилактике». Статьи

по теме конференции будут опубликованы во втором номере журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика». Срок предоставления статей до 1 марта 2019 г.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-48-56>

Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: систематизация понятий и методологические особенности

Н. А. Пеньевская*^{1,2}, Н. В. Рудаков^{1,2}

¹ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

В представленном сообщении на примере инфекций, передающихся иксодовыми клещами, конкретизирован понятийный аппарат, раскрывающий содержание эффективности этиотропной профилактики, приведена иерархическая систематизация обсуждаемых понятий. Определены взаимосвязанные элементы и условия эффективности, отличающиеся по критериям и количественным характеристикам и, соответственно, по целям, задачам, организационным и методическим приемам изучения. Перечислены методологические различия в организации и проведении эпидемиологических наблюдений по оценке эффективности лекарственных препаратов и профилактических/противоэпидемических мероприятий с их применением.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся иксодовыми клещами; эффективность профилактики; методология оценки эффективности

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: систематизация понятий и методологические особенности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 48–56. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-48-56>

Assessment of the Effectiveness of Etiotropic Prophylaxis of Tick-Borne Infections: the Systematization of concepts and methodological features

N. A. Penjevskaya*^{1,2}, N. V. Rudakov^{1,2}

¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance

²Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation

Abstract

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.

* Для переписки: Наталья Александровна Пеньевская – д. м. н., заведующая отделом природно-очаговых бактериальных зоонозов Омского НИИ природно-очаговых инфекций, профессор кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. 644080, г. Омск, проспект Мира, 7. 8(3812)650572, nap20052005@yandex.ru. ©Пеньевская Н. А. и др.

* For correspondence: 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. ©Penjevskaya Natalia A. et al.

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

No conflict of interest to declare.

For citation: Penyevskaya N. A., Rudakov N. V., Assessment of the Effectiveness of Etiotropic Prophylaxis of Tick-Borne Infections: the Systematization of concepts and methodological features. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 48-56 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-48-56>

Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами (ИПК), являются серьезной проблемой здравоохранения в связи с широким распространением на территории России, массовостью заболеваний, значительным этиологическим многообразием, высокой частотой микст-форм, тяжестью течения и исходов, ростом числа антропоургических очагов в пригородах и на территории городов.

В силу ряда причин способы популяционной или индивидуальной защиты, предохраняющие человека от контакта с переносчиками, и, следовательно, от любой передающейся ими инфекции, применяют недостаточно широко. Поэтому значительное место в системе профилактики ИПК занимает индивидуальная защита с использованием лекарственных препаратов (ЛП), препятствующих развитию манифестной формы заболевания при состоявшемся заражении. С этой целью при клещевом энцефалите (КЭ) применяют вакцины, иммуноглобулин против КЭ, препараты интерферона (ИФН) и индукторов ИФН (ИИФН), а при бактериальных ИПК – антибиотики.

Традиционно вакцины и иммуноглобулины, обеспечивающие создание у человека искусственного иммунитета к инфекции, называли средствами специфической профилактики (иммунопрофилактики). Тогда как средствами неспецифической профилактики, направленной на разрыв механизма передачи инфекции, считали акарициды, репелленты и т. п. Относительно недавно для экстренной профилактики КЭ были предложены препараты ИФН и ИИФН, которые иногда стали называть средствами «неспецифической профилактики», по-видимому, указывая на их способность активировать неспецифические факторы иммунитета. Вместе с тем такое определение входит в противоречие с общепринятым понятием «неспецифическая профилактика КЭ».

Антибактериальные средства (антибиотики) принято называть этиотропными в рамках представления о патогенном микроорганизме как об основной причине болезни. Вместе с тем, с общеприятых позиций, «причиной болезни следует считать событие, условие, свойство или комбинацию этих факторов, играющих важную роль в возникновении той или иной патологии» [1]. Не вызывает сомнения тот факт, что причиной клинически выраженного инфекционного процесса являются не только свойства патогена,

но и преморбидная несостоятельность иммунной защиты макроорганизма. Поэтому, на наш взгляд, независимо от механизма действия, этиотропными профилактическими препаратами следует считать лекарственные средства, снижающие риск развития манифестного заболевания у инфицированных людей. Этиотропная профилактика может быть доэкспозиционной (ЛП применяют до контакта с патогенным микроорганизмом) и постэкспозиционной (ЛП применяют после инфицирования), которая, по сути, является превентивной терапией.

Мнения различных авторов относительно существующей системы этиотропной профилактики ИПК разноречивы, что, на наш взгляд, во многом обусловлено недостаточной проработкой методологических вопросов её оценки применительно к трансмиссивным зоонозам, в том числе неоднозначной трактовкой применяемых терминов. Современные рекомендации по контролю за эффективностью и безопасностью этиотропной профилактики разработаны преимущественно на моделях иммунопрофилактики антропонозов [2, 4]. Однако задачи, решаемые специфической профилактикой инфекций, отличающихся источниками и механизмами передачи возбудителя, имеют определенные различия. В частности, при зоонозных инфекциях (включая природно-очаговые) и сапронозах специфическая профилактика имеет целью исключительно индивидуальную защиту. При антропонозах, особенно с воздушно-капельным механизмом передачи, специфическая профилактика должна обеспечить как индивидуальную защиту, так и формирование высокого уровня популяционного иммунитета [5]. Поэтому, на наш взгляд, оценка эффективности специфической профилактики трансмиссивных зоонозов должна иметь определенные методологические отличия.

Некоторые проблемы общепринятой практики оценки эффективности применения ЛП для профилактики ИПК и пути их решения с позиций доказательной медицины были проанализированы ранее [6, 8]. Вместе с тем, вопросы качественной организации эпидемиологических наблюдений, направленных на оценку эффективности этиотропной профилактики ИПК как неотъемлемой части аналитической подсистемы эпидемиологического надзора, продолжают оставаться актуальными.

Объективная оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций требует углубленного анализа целого ряда характеристик. Однако прежде чем говорить о методологии процесса оценки, необходимо четкое определение смысловых значений терминов, используемых для характеристики профилактических мероприятий, в том числе мероприятий с применением лекарственных средств. Поэтому **целью настоящей работы** поставлена конкретизация определений и иерархического порядка основных понятий, используемых для оценки эффективности этиотропной профилактики инфекций. Прежде всего, следует обратить внимание, что под словосочетанием эффективность профилактики инфекций (например, вакцинопрофилактики) скрываются два понятия:

- 1) оценка эффективности препаратов, используемых для профилактики;
- 2) оценка эффективности применения этих препаратов как противоэпидемического мероприятия.

Это разграничение понятий было предложено более полувека назад Б. С. Бессмертным и Л. Б. Хейфецем (1963) [9]. Под эффективностью препарата (вакцины или другого ЛП) авторы понимали степень его профилактической активности (действенности), его способность защищать человека от заболевания; под эффективностью мероприятия с применением этих препаратов (вакцинация, экстренная профилактика) – тот противоэпидемический эффект (в плане влияния на заболеваемость), который обеспечивает это мероприятие [9]. К сожалению, эта дифференциация понятий в дальнейшем не нашла адекватного отражения в методологии оценки эффективности этиотропной профилактики инфекций.

В начале 80-х годов прошлого века В. Д. Беляков, А. А. Дегтярев, Ю. Г. Иванников (1981) сформулировали комплексный подход к оценке эффективности профилактики инфекций с применением специальных препаратов [10]. Как для противоэпидемических средств, так и для мероприятий¹, авторы указывали на три аспекта эффективности: эпидемиологический, социальный и экономический. Под эпидемиологической эффективностью понимали снижение заболеваемости, происходящее за счет противоэпидемических средств и мероприятий. При этом различали потенциальную (максимально достижимую в идеальных условиях) и фактическую (реально достигнутую в практике) эпидемиологическую эффективность. Социальную эффективность связывали с предотвращением убыли населения за счет уменьшения

смертности, инвалидности, временной потери трудоспособности населения, а также предотвращения морального (психологического) ущерба, наносимого инфекционными болезнями в случае их распространения среди населения². Экономическую и социальную эффективность противоэпидемических средств и мероприятий предлагали рассчитывать в денежных единицах в тех случаях, когда необходимо обосновать целесообразность капиталовложений на их внедрение [10, 11].

Несмотря на отсутствие строгого разграничения между понятиями, касающимися оценки эффективности противоэпидемических средств и мероприятий, авторы предлагали для их характеристики различные критерии качества. В частности, эпидемиологическими критериями качества препаратов антител и других иммуномодуляторов названы защитная способность и безвредность; для вакцин – иммунологическая и эпидемиологическая эффективность, реактогенность, безвредность, стандартность и специфические требования к отдельным препаратам; для антибиотиков – спектр активности, преодоление выработки антибиотикорезистентности у микроорганизмов. К основным критериям оценки качества противоэпидемических мероприятий отнесены: для вакцинации – доля привитых среди населения и иммунологические реакции у привитых; для иммунокоррекции – доля лиц, подвергнутых иммунокоррекции, от числа нуждающихся в ней; для экстренной профилактики – сроки проведения от момента риска заражения и доля лиц, подвергнутых экстренной профилактике, от числа нуждающихся в ней [11].

Количественными характеристиками потенциальной эффективности как препарата так и мероприятия, авторы считали показатель защищенности³ или индекс эффективности⁴, подчеркивая при этом, что для исключения «ложных умозаключений» оценка потенциальной эффективности противоэпидемических средств и мероприятий должна быть проведена в контролируемых эпидемиологических экспериментах при равноценности сравниваемых групп [11]. Об этом четко сказано и в современных отечественных руководствах по эпидемиологии [2, 12]. Однако сегодня указанные показатели в рутинной эпидемиологической практике рассчитывают ретроспективно, используя данные официальной статистической отчетности, которые не содержат сведений, позволяющих обеспечить сопоставимость сравниваемых

¹ Противоэпидемические мероприятия – это совокупность обоснованных на данном этапе развития науки действий, направленных на профилактику инфекционных болезней и борьбу с ними. Противоэпидемические средства – препараты, необходимые для проведения таких мероприятий [10].

² Сегодня характеристика социальных аспектов – необходимая составляющая оценки экономической эффективности иммунопрофилактики [4].

³ Показатель защищенности – коэффициент эффективности (КОЭФ) препарата (по Бессмертному и Хейфецу, 1963) показывает какой процент «опытной» (получавших ЛП) группы по сравнению с «контрольной» (не получавших ЛП) остается здоровой благодаря введению препарата.

⁴ Индекс эффективности препарата показывает во сколько раз частота заболеваний в группе, получивших препарат, меньше частоты заболеваний в группе лиц, не получавших препарат.

групп по риску заражения, риску заболевания и пр. Это приводит к возникновению систематических ошибок, следствием которых становятся ошибочные представления о защитных возможностях препаратов и об эффективности их массового применения с целью влияния на эпидемический процесс.

Источников систематических ошибок несколько: различия в индивидуальном риске заражения или заболевания привитых и не привитых; различия в популяционном риске заражения; наличие иммунной прослойки в «контрольной» группе не привитых. В связи с последним обстоятельством систематическая ошибка отбора может быть тем выше, а показатель защищенности (КОЭФ) тем ниже, чем выше эпидемическая опасность территорий. Тогда как именно на этих территориях благодаря наращиванию объемов вакцинации удается предупредить наибольшее число случаев заболеваний [13].

Современный уровень развития доказательной медицины вызывает необходимость и позволяет внести уточнения в терминологию такой категории, как оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций.

В зарубежной литературе для характеристики эффективности лечебного или профилактического вмешательства используют три разных понятия, определения которых процитированы ниже по «Эпидемиологическому словарю» Дж. М. Ласта (2009):

Эффективность (effectiveness) – в эпидемиологии, согласно стандартному определению А. Л. Кокрейна (1909–1988), эффективность есть мера того, насколько вмешательство, процедура, метод лечения или услуга, будучи применены в обычных условиях, достигают того, для чего это делалось в отношении определенной группы людей; показатель того, насколько то или иное медицинское вмешательство выполняет свою задачу.

Необходимо отличать от понятий действенность и результативность.

Действенность (efficacy) – в клинической эпидемиологии показывает, насколько то или иное вмешательство, процедура, метод лечения или услуга дают положительный результат, будучи применены в идеальных условиях; полезность того или иного вмешательства, процедуры, метода лечения или услуги для индивидуума или населения. В идеале действенность определяется на основании результатов рандомизированных контролируемых испытаний.

Результативность (efficiency) – эффект, конечный результат, оцениваемый с учетом затрат денег, ресурсов, времени. Степень, в которой минимизированы ресурсы, вложенные в те или иные вмешательства, процедуру, метод лечения или услугу, действенность и эффективность которых известны. Мера экономии или стоимости ресурсов, с помощью которых была выполнена процедура с известными действенностью и эффективностью. Процесс наилучшего использования скудных ресурсов [14].

По нашему мнению, термину effectiveness (эффективность) в наибольшей степени соответствует понятие «эпидемиологическая эффективность мероприятия с применением ЛП» в плане влияния на проявления эпидемического процесса во времени, в пространстве или среди различных групп населения (табл. 1). Понятие «фактическая эффективность», на наш взгляд, необходимо рассматривать именно в этом ключе как характеристику противоэпидемического мероприятия. «Потенциальная эффективность» профилактики по сути является действенностью (efficacy) – защитной способностью – эффективностью препарата. Соответственно «потенциальную» и «фактическую» эффективность профилактики нельзя оценивать одинаковыми критериями и количественными показателями.

Таблица 1.

Соответствие отечественной и зарубежной терминологии в оценке эпидемиологической эффективности применения ЛП для профилактики инфекций

Table 1. Compliance of domestic and foreign terminology in the evaluation of the epidemiological effectiveness of the use of drugs for the prevention of infections

Дж. М. Ласт (2009) [14]	Б. С. Бессмертный и Л. Б. Хейфец (1963) [9]	В. Д. Беляков, А. А. Дегтярев, Ю. Г. Иванников (1981); В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев (1989) [10, 11]
Effectiveness (эффективность)	Эпидемиологическая эффективность мероприятия с применением ЛП Epidemiological effectiveness of the use of medication	Фактическая эффективность Actual effectiveness
Efficacy (действенность)	Эффективность (защитная способность) препарата Efficacy (protective ability) of the medication	Потенциальная эффективность Potential efficacy
Efficiency (результативность)	–	Экономическая и социальная эффективность Economic and social efficiency

Original Articles

Таким образом, существующее разнообразие терминов свидетельствует о многогранности проблемы эффективности профилактики и отражает необходимость системного подхода к ее оценке.

Наше представление о системе понятий, раскрывающих содержание и условия эффективности этиотропной профилактики инфекций, отражено на рисунке 1 в виде структурно-логической схемы. Резльтирующим элементом является эффективность (целесообразность) выбора стратегии этиотропной профилактики с позиции рационального использования имеющихся ресурсов с целью достижения максимально возможной эпидемиологической эффективности проводимых мероприятий в существующих финансовых условиях, поскольку одним из основных направлений развития отечественной системы медицинской помощи является совершенствование экономики здравоохранения [15].

Эффективность (целесообразность) выбора стратегии профилактики определяется как эпидемиологической, так и экономической эффективностью мероприятий.

Под эпидемиологической (противоэпидемической/профилактической) эффективностью мероприятий следует понимать их положительное влияние на проявления эпидемического процесса.

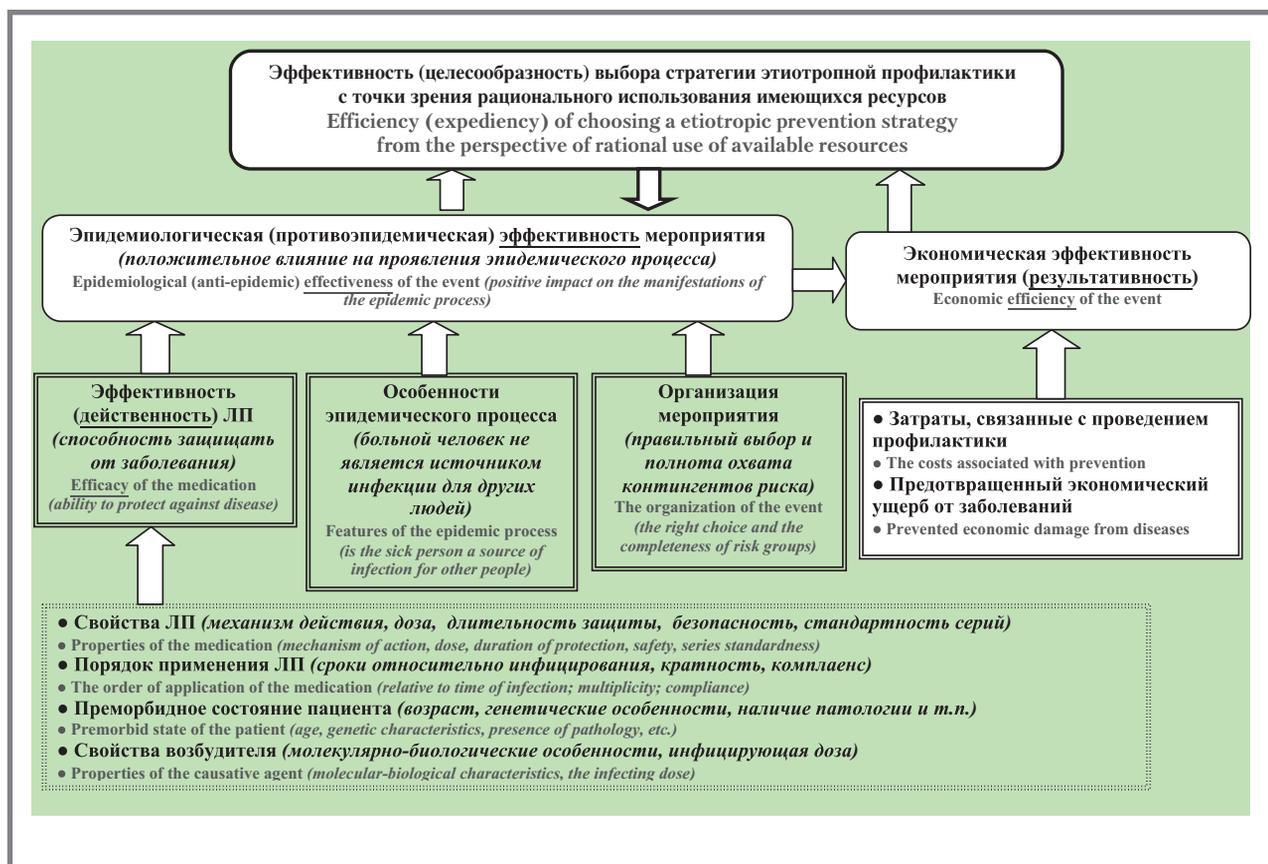
Экономическая эффективность (результативность) мероприятия зависит как от эпидемиологической эффективности (поскольку количество предупрежденных случаев заболеваний позволяет рассчитать предотвращенный экономический ущерб), так и от затрат, связанных с проведением профилактики. Экономическая результативность мероприятий оценивается по минимизации затрат при максимальной величине предотвращенного ущерба.

Эпидемиологическую эффективность мероприятий по специфической профилактике инфекций определяет ряд условий: защитная способность (действенность) применяемого лекарственного препарата; особенности эпидемического процесса; рациональный выбор и полнота охвата контингентов риска; целесообразный выбор стратегии профилактики в существующих финансовых условиях.

Действенность препарата (способность защитить от заболевания при состоявшемся заражении) у разных пациентов может отличаться. Исходя из фундаментальных положений фармакологии о факторах, влияющих на величину эффекта лекарств, и концепции о факторах риска в эпидемиологии [16], мы полагаем, что условиями, определяющими уровень защитной способности препаратов, являются:

- 1) свойства ЛП (механизм действия, доза, длительность защиты, безопасность, стандартность серий);

Рисунок 1.
Система понятий и условий эффективности этиотропной профилактики инфекций
Figure 1. The system of concepts and conditions for the effectiveness of etiotropic prevention of infections



Эпидемиология и Вакцинопрофилактика / Epidemiology and Vaccinal Prevention № 17 (6) / 2018

- 2) порядок применения ЛП (сроки введения относительно момента инфицирования, кратность введения, комплаенс⁶);
- 3) преморбидное состояние пациента (детский или пожилой возраст, генетические особенности, наличие патологии и т.п.);
- 4) свойства патогенного микроорганизма (вирулентность, молекулярно-генетические особенности, инфицирующая доза).

Кроме защитной способности препарата, важнейшим условием противозидемической эффективности мероприятия являются особенности эпидемического процесса, в частности, ведущая роль того или иного механизма передачи и источника инфекции. Эти особенности различных инфекций определяют степень возможного влияния этиотропной профилактики (особенно иммунопрофилактики) на уровень заболеваемости.

В частности, при антропонозах источником инфекции может быть только человек, и главную роль играет больной или переболевший (носитель-реконвалесцент). Эффективность прививок в этом случае проявляется не только вследствие снижения заболеваемости среди привитых, но и за счет ослабления интенсивности циркуляции возбудителя в коллективе в результате уменьшения количества источников инфекции. Наличие достаточной иммунной прослойки уменьшает вероятность заболевания не только иммунных лиц, но также лиц, не подвергшихся вакцинации, и лиц, оказавшихся рефрактерными. Поэтому эффективность вакцинации против этих инфекций в некоторых случаях может оказаться больше коэффициента эффективности вакцины [17], то есть популяционный иммунитет может в какой-то степени нейтрализовать недостаточную эффективность препарата на индивидуальном уровне [5].

Для зоонозов и сапронозов характерно то, что заболевший (или переболевший) человек практически не бывает источником инфекции для здоровых людей. Например, в случае КЭ человек является биологическим тупиком для возбудителя. В связи с этим создание иммунной прослойки несколько не уменьшает вероятности заболевания лиц, оставшихся не привитыми. Вероятность заболевания не привитых как в иммунном, так и в не иммунном коллективе связана только с возможностью их заражения от инфицированных животных (например, туляремия), или вследствие присасывания переносчика, или попадания в организм возбудителя, всегда имеющегося во внешней среде (например, столбняк). Эффективность иммунизации как профилактического мероприятия против этих инфекций пропорциональна:

- коэффициенту эффективности (защитной способности – действенности) препарата;
- количественному охвату иммунизацией угрожаемого контингента.

Коэффициент защищенности, рассчитываемый на основании ретроспективных данных о количестве заболевших (например, КЭ) среди привитого и не привитого населения природных очагов, будет всегда ниже истинной защитной способности (действенности) вакцины или иммуноглобулина, определяемой в специально организованных условиях, когда сравниваемые группы равнозначны по социальным и физиологическим параметрам, а в группе не привитых полностью отсутствует иммунная прослойка к данной инфекции. Эти показатели могут быть равны только при условии 100% охвата иммунизацией угрожаемого контингента, что трудно выполнимо. Поэтому одним из важнейших условий эпидемиологической (противозидемической/профилактической) эффективности мероприятий с применением ЛП являются рациональный выбор [18] и полнота охвата контингентов риска в существующих финансовых условиях.

В соответствии с дифференциацией понятий **оценка эффективности (действенности) ЛП** и **оценка эффективности мероприятия** с применением ЛП принципиально важно различать две возможные цели эпидемиологических наблюдений по оценке эффективности этиотропной профилактики инфекций:

- оценка эффективности (действенности) препарата, то есть его способности защитить конкретного индивидуума (снизить индивидуальный риск заболевания);
- оценка противозидемической эффективности мероприятия с применением данного препарата, то есть оценка влияния профилактики на проявления эпидемического процесса (снижение популяционного риска заболевания).

Разные цели исследований предполагают наличие разных задач, организационных и методических приемов а также критериев и количественных показателей эффективности (табл. 2).

Подробная характеристика всех перечисленных в таблице 2 методологических особенностей эпидемиологических исследований по оценке эффективности специфической профилактики ИПК требует отдельного детального освещения.

Считаем необходимым подчеркнуть, что в настоящее время важнейшей задачей организаторов здравоохранения в области специфической профилактики ИПК является рациональное распределение имеющихся ресурсов с целью достижения максимально возможной эпидемиологической эффективности проводимых мероприятий в существующих финансовых условиях.

Вместе с тем, выбор стратегии профилактики, способствующей наиболее целесообразному использованию ресурсов, требует научного обоснования, возможного только при условии применения адекватных методологических подходов, обеспечивающих высокий уровень

⁶ Соблюдение регламента применения ЛП и рекомендаций врача (дозировок, схемы применения препарата, режима и т.п.).

Original Articles

Таблица 2.

Методологические особенности эпидемиологических наблюдений по оценке эффективности профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в зависимости от цели исследования

Table 2. Methodological features of epidemiological observations to assess the effectiveness of prevention of infections transmitted by ixodic ticks, depending on the purpose of the study

Методологические особенности Methodological differences	Цель исследования Purpose of the study	
	Оценка эффективности препарата Evaluation of the efficacy of the medication	Оценка противоэпидемической эффективности мероприятия Evaluation of anti-epidemic effectiveness of the event
Задачи исследования Research task	<p>Определить:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) степень действенности (протективной активности) препарата и факторы, на нее влияющие; 2) безопасность (безвредность) препарата; 3) оптимальный режим (регламент) введения препарата. <p>Determine:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) the degree of efficacy (protective activity) of the medication and the factors affecting it; 2) safety (harmlessness) of the medication; 3) optimal regimen of administration of the medication. 	<p>Определить:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) влияние мероприятия на проявления эпидемического процесса во времени, в пространстве и среди различных групп населения; 2) недостатки планирования и организации мероприятия; 3) направления дальнейшего совершенствования этиотропной профилактики. <p>Determine:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) the impact of the event on the manifestation of the epidemic process in time, in space and among various groups of the population; 2) disadvantages in planning and organizing an event; 3) directions for further improvement of etiotropic prophylaxis.
Критерии эффективности Criteria of effectiveness	<p>Статистически значимое различие в заболеваемости опытной (с вмешательством) и контрольной (без вмешательства) групп.</p> <p>Statistically significant difference in incidence experienced (with intervention) and control (without intervention) groups.</p>	<p>Доказательство роли мероприятия в снижении заболеваемости или предотвращении её циклического подъема.</p> <p>Evidence of the role of the event in reducing the incidence or preventing its cyclical rise.</p>
Критерии качества Quality criteria	<p>Иммунологическая эффективность (для вакцин), защитная способность, нежелательные реакции на препарат, комплаенс, специфические требования к отдельным препаратам.</p> <p>Immunological effectiveness (for vaccines), protective ability, adverse reactions to the drug, compliance, specific requirements for individual drugs.</p>	<p>Для вакцинации: полнота охвата прививками, привитость, своевременность вакцинации.</p> <p>Для экстренной профилактики: сроки проведения относительно момента инфицирования, доля лиц, получивших экстренную профилактику, от числа нуждающихся в ней.</p> <p>For vaccination: full vaccination coverage, vaccination, timeliness of vaccination.</p> <p>For emergency prophylaxis: the timing of the relative moment of infection, the proportion of persons who received emergency prophylaxis of the number in need of it.</p>
Методические приемы Methodical techniques	<p>Контролируемое планируемое (в идеале – рандомизированное) эпидемиологическое испытание (проспективное исследование).</p> <p>Controlled planned (ideally randomized) epidemiological test (prospective study).</p>	<p>Ретроспективный анализ заболеваемости, объемов и качества профилактических мероприятий, природных и других факторов, которые могли оказать влияние на проявления эпидемического процесса.</p> <p>Retrospective analysis of the incidence, volume and quality of preventive measures, natural and other factors that could influence the manifestation of the epidemic process.</p>
Количественные показатели Quantitative indicators	<p>Снижение абсолютного и относительного риска, коэффициент эффективности (защищенности), индекс эффективности, число пациентов, подвергаемых профилактике или превентивному лечению, на один предотвращенный случай заболевания.</p> <p>Decrease in absolute and relative risk, coefficient of effectiveness (security), index of effectiveness, number of patients undergoing prevention or preventive treatment, for one prevented case of the disease.</p>	<p>Число предупрежденных случаев заболеваний.</p> <p>Number of the warned cases of diseases</p>

Методологические особенности Methodological differences	Цель исследования Purpose of the study	
	Оценка эффективности препарата Evaluation of the efficacy of the medication	Оценка противоэпидемической эффективности мероприятия Evaluation of anti-epidemic effectiveness of the event
Объекты исследования Objects of study	Препараты, люди, подвергшиеся действию фактора риска и получившие или не получившие профилактическое введение препарата. Medication, people exposed to a risk factor, and received or not received prophylactic administration of the medication.	Данные статистической отчетности, результаты вирусологических, бактериологических, серологических, а также зоологопаразитологических и др. исследований. Statistical reporting data, the results of virological, bacteriological, serological, as well as zoological, parasitological and other studies.
Организационные приемы Organizational receptions	Специально организованное научное исследование, обеспечивающее полную сопоставимость сравниваемых групп по интенсивности действия фактора риска, физиологическим и др. параметрам. A specially organized scientific study that ensures the complete comparability of the compared groups in terms of the intensity of the risk factor, physiological and other parameters.	Исследования должны быть одним из элементов повседневной работы эпидемиологов и паразитологов. Research should be one of the elements of the daily work of epidemiologists and parasitologists.
Объем наблюдений Scope of observations	Численность сравниваемых групп определяется по формулам на основании предполагаемой частоты измеряемого признака в контрольной группе и предполагаемого индекса эффективности препарата. The number of compared groups is determined by the method of measuring the frequency in the control group and the estimated index of medication efficacy.	Многолетние данные (включающие несколько периодов циклических подъемов и спадов заболеваемости), характеризующие популяционный риск заражения и заболевания конкретных контингентов на конкретной территории, объемы и качество организации профилактических мероприятий. Perennial data (including several periods of cyclical ups and downs of morbidity) characterizing the population risk of infection and diseases of specific contingents in a specific territory, the volume and quality of the organization of preventive measures.

доказательности выводов об эпидемиологической эффективности тех или иных мероприятий.

Методологической основой оценки эффективности этиотропной профилактики инфекций должен быть системный подход, предполагающий наличие

нескольких взаимосвязанных элементов и условий эффективности, отличающихся по критериям и количественным характеристикам, а также целям, задачам, организационным и методическим приемам изучения.

Литература

1. Покровский В.И., Брико Н.И. Эпидемиологический подход и причинная обусловленность болезней человека // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005. № 6. С. 4–8.
2. Брико Н.И., Куралесина В.К. Организационные основы иммунопрофилактики, оценка её эффективности и безопасности. В кн.: Покровский В.И., Брико Н.И., ред. *Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней: Учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
3. Медуницын Н.В., Покровский В.И. *Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
4. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики: метод. указания МУ 3.3.1878-04. – Москва: Федер. центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.
5. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология: Учебник*. СПб.: ФОЛИАНТ; 2006.
6. 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. С. 53–59.
7. Пеньевская Н.А. Этиотропные препараты для экстренной профилактики клещевого энцефалита: перспективные разработки и проблемы эпидемиологической оценки эффективности // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010. №1. С. 39–45.
8. Пеньевская Н.А., Вайтович М.А., Рудаков Н.В., и др. Методология оценки эпидемиологической эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита (на примере Омской области) // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012. Т. 111; № 4. С. 16–19.
9. Бессмертный Б.С., Хейфец Л.Б. *Оценка эффективности мероприятий по профилактике инфекционных болезней*. М.: Медгиз; 1963.
10. Беляков В.Д., Дегтярев А.А., Иванников Ю.Г. *Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий*. Москва: Медицина; 1981.
11. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*. Москва: Медицина; 1989.
12. Шкарин В.В., Благоданова А.С. *Термины и определения в эпидемиологии: словарь*. Н. Новгород: Издательство НижГМА; 2015.
13. Пеньевская Н.А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики. Омск: ИЦ Омский научный вестник; 2010.
14. Ласт Дж.М., ред. *Эпидемиологический словарь*. М.: Москва; 2009.
15. Кучеренко В.З., ред. *Организация и оценка качества лечебно-профилактической помощи населению*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
16. Черкасский Б.Л. *Риск в эпидемиологии*. Москва: Практическая медицина; 2007.
17. Хейфец Л.Б. *Теоретические и методические основы оценки эффективности специфической профилактики*. Москва: Медицина; 1968.
18. Пеньевская Н.А. Методологические подходы к фармакоэкономическому обоснованию стратегии вакцинации групп высокого риска на территориях, эндемичных по клещевому энцефалиту // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013. №1. С. 65–68.

References

1. Pokrovsky VI, Briko NI. Epidemiological approach and causation of human diseases. *Epidemiology and infectious diseases*. 2005; 6: 4–8. (In Russ.)
2. Briko NI, Kuralesin VK. Organizational principles of immunization, the evaluation of its effectiveness and security. In the book.: Pokrovsky VI, Briko NI, ed. *Guide to practical classes on the epidemiology of infectious diseases: a textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)
3. Medunitsyn NV, Pokrovsky VI. *Fundamentals of immunoprophylaxis and immunotherapy of infectious diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. (In Russ.)
4. Cost-effectiveness of vaccine prevention: method. instructions MU 3.3.1878-04. – Moscow: Feder. center of Gossanepidnadzor of the Ministry of health of Russia; 2004. (In Russ.)
5. Zueva LP, Yafaev RH. *Epidemiology: A Textbook*. Saint-Petersburg.: FOLIO; 2006. (In Russ.)
6. Penjevskaya NA, Rudakov NV. Efficacy of immunoglobulin preparations for the postexposure prevention of tick-borne encephalitis in Russia (a review of half a century of experience). *Medical Parasitology and parasitic diseases*. 2010; 1: 53–59. (In Russ.)
7. Penjevskaya NA. Etiotropic medications for emergency prevention of tick-borne encephalitis: promising developments and challenges of the epidemiological evaluation. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2010; 1: 39–45. (In Russ.)
8. Penjevskaya NA, Wojtowicz MA, Rudakov NI, et al. Methodology and epidemiological efficiency of specific prophylaxis of tick-borne encephalitis (on the example of Omsk region). *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2012; 111 (4): 16–19 (In Russ.)
9. Bessmertny BS, Heifets LB. Evaluation of the effectiveness of measures for the prevention of infectious diseases. M.: Medgiz; 1963. (In Russ.)
10. Belyakov VD, Degtyarev AA, Ivannikov YuG. The Quality and effectiveness of anti-epidemic measures. Moscow: Medicine; 1981. (In Russ.)
11. Belyakov VD, Yafaev RH. *Epidemiology*. Moscow: Medicine; 1989. (In Russ.)
12. Shkarin VV, Blagoravova AS. *Terms and definitions in epidemiology: a Glossary*. N. Novgorod: Publishing House Of Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2015. (In Russ.)
13. Penjevskaya NA. Evaluation of the effectiveness of etiotropic prevention of infections transmitted by ticks: problems of theory and practice. Omsk: EC Omsk scientific Bulletin; 2010. (In Russ.)
14. Plast JM, ed. *Epidemiological dictionary*. Moscow; 2009. (In Russ.)
15. Kucherenko VZ. Organization and evaluation of the quality of medical and preventive care to the population. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)
16. Cherkasskiy BL. *Risk in epidemiology*. Moscow: Practical medicine; 2007.
17. Heifets LB. *Theoretical and methodical bases of evaluation of the effectiveness of specific prevention*. Moscow: Medicine; 1968. (In Russ.)
18. Penjevskaya NA. Methodological approaches to pharmaco-economic rationale of the strategy of vaccinating high-risk groups in the territories endemic for tick-borne encephalitis. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2013;1:65–68. (In Russ.)

Об авторах

- **Наталья Александровна Пеньевская** – д. м. н., заведующая отделом природно-очаговых бактериальных зоонозов Омского НИИ природно-очаговых инфекций, профессор кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. 644080, г. Омск, проспект Мира, 7. 8(3812)650572, nap20052005@yandex.ru
- **Николай Викторович Рудаков** – доктор медицинских наук, профессор, директор Омского НИИ природно-очаговых инфекций, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского государственного медицинского университета. 644080, г. Омск, проспект Мира, 7. Тел. 8(3812)651633, e-mail: rickettsia@mail.ru, mail@niipi.org

Поступила: 10.09.2018. Принята к печати: 16.10.2018.

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

Received: 10.09.2018. Accepted: 16.10.2018.

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Недоверие к вакцинам в мире: анализ данных за три года, представленных в совместном докладе ВОЗ/ЮНИСЕФ – 2015–2017

В журнале «Vaccines» опубликована статья с итогами исследования, целью которого было оценить степень недоверия к вакцинам в мире на основе анализа данных за трехлетний период (2015–2017 гг.), представленных в совместном докладе ВОЗ/ЮНИСЕФ. Авторы статьи обращают внимание на то, что недоверие к вакцинам имеет место в более чем в 90% стран мира. Причины недоверия к вакцинам в исследовании классифицировались в соответствии с рекомендациями Стратегической консультативной группы экспертов (SAGE) по иммунизации (www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf).

В общей сложности за три года указано 1110 причин недоверия к вакцинам и вакцинопрофилактике, в среднем 370 причин по состоянию на 30 июня 2016 г. После анализа всех причин были выделены три наиболее распространенных:

- соотношение польза/риск (научное обоснование), т.е. опасения в плане побочных эффектов (соответственно по годам: 22, 23, 23%);
- отсутствие знаний и информации о вакцинации и ее значении (соответственно по годам: 15, 13, 10%);
- религиозные, культурные, гендерные и социально-экономические (соответственно по годам: 10, 9, 12 %).

В общей сложности во всем мире за трехлетний период причины недоверия к вакцинам и вакцинопрофилактике были неизменными по сравнению с прошлыми годами. Число стран, которые сообщали об отсутствии недоверия к вакцинам, также практически оставалось прежним – 6–7%.

Результаты анализа подтверждают необходимость действий, рекомендованных в 2017 г. Глобальным планом действий по вакцинам (www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_GVAP_Assessment_report_web_version.pdf), в том, что каждая страна должна разработать стратегию для повышения уровня доверия и осознания всей важности вакцинации, постоянно привлекая к реализации положений стратегии все слои общества. Важнейшим моментом стратегии является регулярная оценка отношения к вакцинации и планирование мер реагирования на кризисные ситуации, связанные со всеми аспектами вакцинопрофилактики.

Подготовил: Н. И. Брико

Источник: Lane, a S, MacDonald, a N E, Marti, b M, Dumolard L. Vaccine hesitancy around the globe: Analysis of three years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form data-2015–2017. *Vaccine*. 2018 Jun 18; 36 (26): 3861–3867. doi: [10.1016/j.vaccine.2018.03.063]

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-57-68>

Молекулярно-эпидемиологический скрининг генома штамма *Coxiella burnetii* NL3262 (Netherlands, 2009) методом формального анализа строя

С. Н. Шпынов^{*1}, А. С. Гуменюк², Н. Н. Поздниченко², А. А. Скиба³

¹ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

² Омский государственный технический университет

³ ООО «Компания Элмис»

Резюме

Актуальность. Во время массовой вспышки Q лихорадки в Нидерландах в 2007–2010 гг. было зарегистрировано более 4000 случаев острой формы заболевания человека. Штамм *Coxiella burnetii* NL3262 был выделен во время этой вспышки из абортированной плаценты козы и наиболее полно изучен с помощью комплекса молекулярно-биологических и биоинформационных методов. **Цель.** Апробация нового биоинформационного подхода – формального анализа строя – для изучения происхождения штаммов, вызвавших массовую вспышку Q лихорадки в Нидерландах на примере штамма *C. burnetii* NL3262. **Материалы и методы.** В данной работе новые инструменты формального анализа строя (FOA) «Карта генов» и «Матрица сходства», доступные по адресу <http://foarlab.org>, были применены для изучения степени сходства генома (хромосомы, плазмиды) штамма NL3262 с геномами других штаммов *C. burnetii*. Нуклеотидные последовательности хромосом 10 штаммов *C. burnetii* и 8 плазмид были загружены из GenBank: www.ncbi.nlm.nih.gov/genome. **Результаты.** Данные, полученные с помощью карты генов, показали, что хромосома штамма NL3262 по показателю характеристики средней удалённости нуклеотидов в хромосоме (g) 1,449640 значительно дистанцировалась от хромосом других штаммов, расположившихся в диапазоне от 1,448295 (*Dugway 5J108-111*) до 1,448865 (*CbRSA331*). Это может быть обусловлено присутствием в ней 106 копий гена «транспозазы семейства IS110», связанного с ростом вирулентности, в то время как в хромосомах других штаммов их число было меньше (в пределах от 1 до 48). Данные из матрицы сходства показали, что 84,9% компонентов хромосомы *C. burnetii* штамма NL3262 имели полную (100%-ую) гомологию с компонентами хромосомы штамма Z3055. Для хромосом других штаммов процент варьировал от 12,06 до 47,14. Плазмиды типа pQrH1 штаммов NL3262 и RSA 331 содержали 50,0% компонентов с полной гомологией, для этого же типа плазмид штамма RSA 493 и его клонов показатель составил от 28,89 до 29,89%, для плазмид других типов – от 5,56 до 6,74%. Показано, что хромосомы штаммов NL3262 и Z3055 имеют наибольший процент компонентов с полной гомологией. Однако по показателю g хромосомы эти штаммы значительно удалены друг от друга, в связи с большим количеством копий IS110 в хромосоме штамма NL3262, вызвавших формирование 21 коллинеарного блока. Это привело к изменению свойств штаммов, вызвавших вспышку Q лихорадки в Нидерландах, и росту их эпидемической значимости, вылившейся в самую масштабную вспышку за всю историю изучения этой инфекции. **Заключение.** Результаты исследований, полученные на основании применения формального анализа строя, позволили сделать предположение о происхождении штаммов, вызвавших вспышку Q лихорадки в Нидерландах в 2007–2010 гг. Показано, что ведущим мотивом в реорганизации генома *C. burnetii* является адаптация микроорганизма к новой экологической нише.

Ключевые слова: *Coxiella burnetii*, Q лихорадка, экология, эпидемиология, геном, формальный анализ строя, карта генов, матрица сходства, средняя удалённость нуклеотидов

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Шпынов С. Н., Гуменюк А. С., Поздниченко Н. Н., Скиба А. А. Молекулярно-эпидемиологический скрининг генома штамма *Coxiella burnetii* NL3262 (Netherlands, 2009) методом формального анализа строя. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 57–68. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-57-68>

Molecular Epidemiological Screening of the Genome of the Strain *Coxiella burnetii* NL3262 (Netherlands, 2009) Using Formal Order Analysis

S. N. Shynov^{*1}, A. S. Gumenyuk², N. N. Pozdnichenko², A. A. Skiba³

¹ NF Gamaleya Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Omsk State Technical University, Omsk, Russia

³ ООО «Company Elmis», Omsk, Russia

* Для переписки: Станислав Николаевич Шпынов – д. м. н., руководитель лаборатории экологии риккетсий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи». 18, улица Н. Ф. Гамалеи, Москва, 123098 Россия. 8-499-193-61-85, stan63@inbox.ru. ©Шпынов С. Н. и др.

* For correspondence: Stanislav N. Shynov – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of ecology of rickettsiae of N. F. Gamaleya Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 18, N. F. Gamaleya str., Moscow, 123098 Russia. 007-499-193-6185, stan63@inbox.ru. © Shynov S. N. et al.

Abstract

Background. More than 4,000 cases of acute disease in humans were reported during the mass Q fever outbreak in the Netherlands in 2007–2010. The *Coxiella burnetii* NL3262 strain was isolated during this outbreak from an aborted placenta of a goat and was studied using means of molecular biology and bioinformatics techniques. **Goals.** Approbation of a new bioinformatics approach – formal order analysis – to study the origin of the strains that caused a massive outbreak of Q fever in the Netherlands using the *C. burnetii* NL3262 strain. **Methodology.** New tools of the formal order analysis (FOA) «Map of Genes» and «Matrix of Similarity» (available at <http://foarlab.org>) were used in this work to study the degree of similarity of the genome (chromosome, plasmid) of this strain with the genomes of other strains of *C. burnetii*. The nucleotide sequences of the chromosomes of 10 *C. burnetii* strains and 8 plasmids were loaded from GenBank: www.ncbi.nlm.nih.gov/genome. **Results.** The map of genes data showed that the chromosome of NL3262 strain significantly distanced from the chromosome of other strains by the characteristic of the average remoteness of nucleotides in the chromosome (*g*) that ranged from 1.448295 (for Dugway 5J108-111) to 1.448865 1.449640 (for CbRSA331). This may be due to the presence of 106 copies of the «transposase family IS110» gene associated with the growth of virulence, while in the chromosomes of other strains their number ranged only from 1 to 48. The similarity matrix showed that 84.9% of *C. burnetii* NL3262 chromosome components had complete (100%) homology with chromosome components of strain Z3055. The percentage of similar components ranged from 12.06 to 47.14 for chromosomes of other strains. Plasmids of the pQpH1 type of strains NL3262 and RSA 331 contained 50.0% of components with complete homology. For the same type of plasmids of strain RSA 493 and its clones, the index varied from 28.89 to 29.89%, and for plasmids of other types it was from 5.56 to 6.74%. It is shown that the chromosomes of strains NL3262 and Z3055 have the highest percentage of components with complete homology. However, by the *g* index, chromosomes of these strains are significantly distanced from each other, due to the large number of copies of IS110 in the chromosome of strain NL3262, which caused the formation of 21 collinear blocks. This led to a change in the properties of the Q fever outbreak strains in the Netherlands and the increase in their epidemiological significance, which caused the largest outbreak in the history of the study of this infection.

Conclusions. The results of the study, obtained on the basis of the application of formal order analysis, made it possible to make an assumption about the origin of the strains of Q fever in the Netherlands in 2007–2010. It is shown that the leading reason in the reorganization of the *C. burnetii* genome is the adaptation of the microorganism to a new ecological niche.

Keywords: *Coxiella burnetii*, Q fever, epidemiology, genome, formal order analysis, matrix of similarity, map of genes, average remoteness

No conflict of interest to declare.

For citation: Shpynov S. N., Gumenyuk A. S., Pozdnichenko N. N., Skiba A. A. Molecular Epidemiological Screening of the Genome of the Strain *Coxiella burnetii* NL3262 (Netherlands, 2009) Using Formal Order Analysis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 57-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-57-68>

Введение

Q лихорадка (Ку лихорадка, коксиеллёз) – широко распространённое зоонозное заболевание, вызываемое *Coxiella burnetii* [1]. Феномен природной очаговости имеет ведущее значение для экологии этого микроорганизма [2]. Заражение человека может происходить посредством различных механизмов, при этом *C. burnetii* является признанным агентом биологического оружия [1, 3]. У инфицированных овец и коз во время окотов и поздних абортов происходит массовое поступление *C. burnetii* в окружающую среду, что приводит к заражению обслуживающего персонала ферм и хозяев животных [1, 4, 5]. В результате вдыхания аэрозоля, содержащего бактерии, обычно развивается острая форма Q лихорадки, которая клинически проявляется преимущественно в виде атипичной пневмонии и гепатита [1, 3]. При хронизации инфекционного процесса, как правило, развивается эндокардит [1, 6–8]. Козы, овцы и крупный рогатый скот (КРС) являются важнейшим резервуаром *C. burnetii*, однако штаммы были выделены от широкого круга диких позвоночных и членистоногих [1, 4]. При пассировании штаммов *C. burnetii* *in vitro* происходит смена фазового состояния (варианта)

антигена от фазы I к фазе II и потеря вирулентности из-за перехода липополисахарида (ЛПС) в усечённую форму, что связано с делецией генов, кодирующих O-антиген [9–11].

С 2007 по 2010 г. в Нидерландах произошла крупная вспышка Q лихорадки. Было зарегистрировано 4026 случаев острой формы заболевания среди людей [12]. Источником вспышки послужили козы показано, что передача *C. burnetii* могла осуществляться в виде аэрозоля, при этом риск заражения населения, проживающего в радиусе 1 км от козых молочных ферм, был в 46 раз выше, чем на расстоянии 5–10 км [13]. Штамм *C. burnetii* NL3262 был выделен из абортной плаценты козы во время этой вспышки [5]. Показано, что штаммы, ответственные за вспышку в Нидерландах, и штамм Z3055, выделенный из абортной плаценты овцы в Германии в 1992 г., являются клональными, так как они в соответствии с результатами мультилокусного секвенирования-типирования имеют один генотип MST33, один VNTR-профиль и содержат плазмиду типа QpH1 [14]. Применение MLVA (Multiple Locus Variable-number Tandem Repeat – локус с варьирующим числом tandemных повторов) показало преобладающее присутствие генотипа

CbNL01 и в меньшей степени генотипа CbNL12 среди штаммов, выделенных в Нидерландах [11]. С помощью филогенетического анализа выделено четыре клада среди штаммов *C. burnetii*: клады 1a и 1b – генотип CbNL01; клад 2 – генотип CbNL12 и Nine Mile-подобный генотип (NM, RSA331 и др.), к которому отнесён штамм Z3055, являющийся равноудалённым для кладов 1 и 2; клад 3 – Scurry-генотип (бесплазмидные штаммы: CbuG_Q212); некластеризованные штаммы разных генотипов (Shperling, Dugway 5J108-111, CbuK_Q154, MSU Goat Q177 и др.) [16]. Штаммы, выделенные во время вспышки в Нидерландах от козы (NL3262, 602, CbCVIC1) и человека (NLhu3345937, 42785537, NL-Limburg), имели почти одинаковые геномы, кластеризовались вместе на основании результатов филогенетических исследований и анализа однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и были отнесены к генотипу CbNL01. Эти данные подтверждают, что козы являются источником вспышки Q лихорадки у человека в Голландии [15], как и предполагалось ранее на основе генотипирования [15]. Штаммы NL3262 и NL-Limburg – клоны, поскольку разница между их геномами составляет всего 8 точечных мутаций [16]. Оба штамма имеют только одну ДНК-перегруппировку в своих геномах и содержат максимальное количество генов, кодирующих транспозазу (106-112 семейства транспозазы IS110, 3 семейства транспозазы ISAs1 и 12–13 остатков генов транспозазы соответственно). По сравнению с другими облигатными внутриклеточными патогенами (*Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycobacterium leprae*) геном *C. burnetii* обладает наибольшим количеством генов транспозазы (IS-элементов), которые, как предполагается, связаны с адаптацией патогена к различным внутриклеточным нишам [17].

Штаммы *C. burnetii* разных генотипов могут с отличающейся эффективностью заражать различные виды хозяев. Штаммы генотипа CbNL01 преимущественно выделяются у коз и людей, штаммы генотипа CbNL12 – от крупного рогатого скота и почти никогда от коз и людей [15, 18, 19]. Это указывает на более высокую восприимчивость людей и коз к штаммам генотипа CbNL01.

Необходимо мобилизовать весь арсенал доступных биоинформационных методов с целью оценки возможного происхождения штаммов, вызвавших массовую вспышку Q лихорадки в Нидерландах. Новый математический подход, дополняющий инструментарий биоинформатики, – формальный анализ строя (FOA) [20], ранее был успешно применён при изучении полноразмерных геномов для систематики представителей семейства Rickettsiaceae [21]. В данной работе предлагается использование новых инструментов FOA: карты генов («Map of genes» – MG) [22] и матрицы сходства («Matrix of similarity» – MS) [23] для изучения сходства геномов (хромосом и плазмид) и их компонентов штамма *C. burnetii* NL3262 с другими

штаммами, выделенными от человека, козы, овцы, клеща и крысы.

Целью данного исследования стала апробация новых средств FOA в качестве инструментов молекулярно-эпидемиологического скрининга геномов штамма NL3262 и штаммов других генотипов для установления возможного происхождения штаммов генотипа CbNL01, вызвавших самую массовую из описанных вспышек Q лихорадки, произошедшую в Нидерландах в 2007–2010 гг.

Материалы и методы

Последовательности полноразмерных геномов *Coxiella burnetii*

Все геномы *C. burnetii* (табл. 1) были загружены из базы данных GenBank: www.ncbi.nlm.nih.gov/genome. Хромосомы 10 штаммов *C. burnetii* (Dugway 5J108-111, CbuK_Q154, Z3055, RSA 493, RSA439, RSA439 clon 4, CbuG_Q212, RSA331, NL3262 и «MSU Goat Q177») и 8 плазмид (Dugway 5J108-111 pQpDG, CbuK_Q154 pQpRS, RSA493 pQpH1, RSA439 pQpH1, RSA439 clon 4 pQpH1, RSA331 QpH1, NL3262 QpH1 и «MSU Goat Q177» pQpRS) были изучены с применением инструментов MG [22] и MS [23].

Инструменты формального анализа строя (FOA)

FOA использовали для анализа геномов штаммов *C. burnetii*, как ранее описано нами [20, 21]. Основы этого подхода были разработаны для изучения символьных последовательностей любой природы и успешно применялись ранее при исследовании лингвистических и музыкальных текстов [24]. В работе используется высокоточное и однозначное численное представление исходного расположения нуклеотидов в последовательности. Для этого были разработаны числовые характеристики строя (средняя удалённость одинаковых нуклеотидов в последовательности (g), глубина нуклеотидной последовательности (G) и т.д.) на основе межсимвольных интервалов (межнуклеотидное расстояние [25, 26]) [20]. В результате применения этого подхода стало возможным последовательность нуклеотидов произвольной длины перекодировать в числовую последовательность фиксированной длины.

Недавно для FOA нами были разработаны новые инструменты – карта генов (MG) [22] и матрица сходства (MS) [23] для более углублённого изучения структуры бактериальных геномов (хромосом и плазмид).

Пары числовых значений характеристик строя хромосом (плазмид) и их компонентов {<g_i, G_i>} отображаются в столбцы точек на MG. Компоненты, представляющие отдельную хромосому (плазмиду), размещаются вертикально. Точки, располагающиеся на одной горизонтали, представляют похожими (гомологичными/одинаковыми) компонентами в разных хромосомах (плазмидах) (рис. 1). Инструментарий MG позволяет интерактивно

Таблица 1.
Характеристики геномов штаммов *Coxiella burnetii* и показатель средней удаленности нуклеотидов (g)
Table 1. Genome characteristics of *Coxiella burnetii* strains and the average remoteness (g)

№	Coxiella burnetii штаммы strains	Класс Class	Источник Origin	Номер доступа в GenBank GenBank access number	Средняя удаленность Average remoteness (g)	Размер генома Genome size (п.н.)	G + C%	Количество генов Number of genes	Плаزمида Plasmid		Копии Copies IS110
									Тип Type	Размер (п.н.) The size	
	NL3262	1a	Коза Goat	NZ_CP013667.1/ CP013668	1.4486407330	2093477	42.84	2401	QpH1	37,320	106
	CbRSA331	2	Человек Person	NC_010117.1	1.4488653471	2016427	42.74	2272	QpH1	37,317	44
	CbuG_Q212	3	Человек Person	NC_011527.1	1.4487365584	2008870	42.60	2208	integrated		28
	NMRSA493 (phase I)	2	Клещ Tick	NC_002971.4	1.4485974740	1995281	42.64	2085	QpH1	37,319	1
	Z3055	1/2	Овца Sheep	NZ_LK937696.1	1.4484246347	1995463	42.60	2197	QpH1		11
	NMRSA 439 (phase II)	2	Культура клеток	NZ_CP020616.1	1.4484206459	1969224	42.64	2217	pQpH1	37,319	20
	NMRSA439 (phase II, clone 4)	2	Человек Person	NZ_CP018005.1	1.4484095625	1969245	42.64	2219	pQpH1	37,319	20
	MSU Goat Q177	*	Коза Goat	NZ_CP018150.1	1.4483845927	2090565	42.64	2305	QpRS	39,281	48
	CbuK_Q154	*	Человек Person	NC_011528.1	1.4483811070	2063100	42.64	2302	QpRS	39,280	36
	Dugway 5J108-111	*	Грызуны Rodent	NC_009727.1	1.4482959721	2158758	42.34	2358	QpDG	54,179	2

Примечание: *некластеризованные штаммы, представляющие разные генотипы [Kuley et al., 2017].
 Note: *nonclustered strains representing different genotypes [Kuley et al., 2017].

получить подробное описание любого компонента генома. Также возможна автоматическая идентификация совпадающих компонентов.

Для каждой пары из множества проанализированных хромосом (плазмид) MS представляет значения меры подобия. Сходство пары хромосом (плазмид) определяется путём сравнения значений выбранной характеристики строя их компонентов. В данном исследовании для сравнения использовались характеристики глубины G и средней удалённости g. Инструментарий MS позволяет интерактивно формировать список только похожих компонентов для любой пары хромосом (плазмид). Также возможно получать пару графиков функций локальных характеристик строя (вычисленных скользящим окном) для выбранной пары совпадающих компонентов. Последнее позволяет детально исследовать сходство отдельных компонентов.

Сравнение кодирующих и не кодирующих последовательностей (компонентов) в хромосомах (плазмидах) разных штаммов *C. burnetii* возможно с использованием инструментария MG, который также может быть полезен при анализе геномов с целью дифференциации генов, имеющих полную (100%-ую) гомологию с ортологами. С помощью

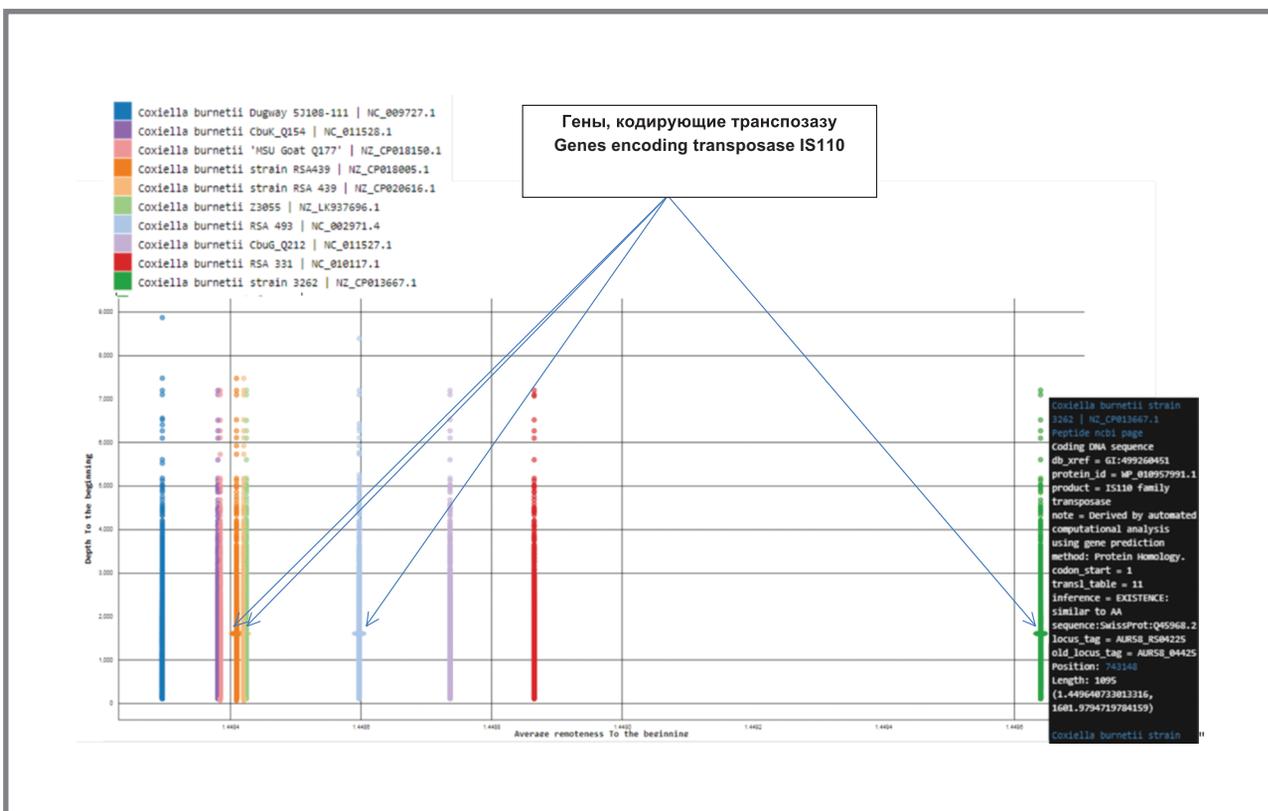
MG можно идентифицировать различия между хромосомами (плазмидами) штаммов внутри вида *C. burnetii*. Хромосомы (плазмиды) и их компоненты представлены на плоскости карты генов в виде множества точек. Хромосомы (плазмиды) помещаются (классифицируются) по индексу средней удалённости (g) по оси X, а их компоненты (кодирующие и не кодирующие последовательности) располагаются по индексу глубины (G) по оси Y. Совпадающие по характеристикам последовательности имеют полную гомологию. Геномы штаммов одного вида демонстрируют высокую степень гомологии их компонентов. Для сравнения геномов разных видов бактерий необходимо ввести дополнительные меры сходства для идентификации компонентов со степенью гомологии менее 100%. Используя этот подход, можно провести выборочный анализ всех компонентов геномов индивидуально или путем их группировки по заданному признаку. Каждый компонент может быть идентифицирован (визуализирован) среди всех сравниваемых организмов по его названию в аннотации, что позволяет проверять его наличие в каждом геноме.

Все геномы (хромосомы, плазмиды) были проанализированы с использованием FOA [20].

Рисунок 1.

Расположение хромосом штаммов *Coxiella burnetii* на «Карте генов» на основании показателя средней удалённости нуклеотидов (ось X) и копий генов, кодирующих транспозазу IS110 с полной гомологией по показателю глубины соответствующему значению – 1601,9794719784159 (ось Y), легенда в сокращённой демоверсии

Figure 1. The location of the chromosomes of the *Coxiella burnetii* strains on the «Gene Map» based on the average remoteness (X axis) and copies of the genes encoding IS110 transposase with complete homology in depth index of the corresponding value – 1601.9794719784159 (Y axis), the legend in the abbreviated demos



Программное обеспечение для исследований доступно в интернете по адресу <http://foarlab.org>.

Результаты и обсуждение

Применение MG позволило представить позицию (классифицировать) штаммов *C. burnetii* (рис. 1) друг относительно друга в соответствии с показателем средней удаленности их хромосом (по оси X) в диапазоне от 1,4482959721 (Dugway 5J108-111) до 1,4496407330 (NL3262). Анализ и сравнение компонентов хромосом в соответствии с величиной индекса глубины – G (ось Y), показали высокий процент (более 80%) компонентов хромосом штаммов *C. burnetii* Z3055 и NL3262, имеющих полное совпадение нуклеотидов (100%-ая гомология). С помощью MG в хромосоме штамма NL3262 было выявлено 106 копий «транспозазы семейства IS110», в то время как хромосома штамма *C. burnetii* Z3055 содержала 11 копий, в хромосомах других штаммов их число варьировалось от 1 (RSA 493) до 48 («MSU Goat Q177») (табл. 1).

Для проведения углубленного анализа компонентов геномов штаммов *C. burnetii* была применена MS. Хромосома штамма *C. burnetii* NL3262 содержала максимальный процент компонентов (84,9%), имеющих полную гомологию с компонентами хромосомы штамма *C. burnetii* Z3055, в меньшей степени с *C. burnetii* RSA 331 (47,14%), *C. burnetii* RSA 439 (33,54%), RSA439 clon 4 (33,0%) и *C. burnetii* RSA 493 (32,22%) (табл. 2).

Хромосома штамма *C. burnetii* RSA 493, с ЛПС, находящимся в фазе I, имела высокий процент компонентов с полной гомологией с компонентами хромосом своих клонов, в которых ЛПС содержится в фазе II – RSA439 clone 4 (86,89%) и *C. burnetii* RSA439 (85,56%). Между хромосомами клонов RSA439 clone 4 и RSA 439 процент компонентов с полной гомологией составил 98,16. Минимальный процент гомологичных компонентов по показателю MS – 12,06 продемонстрировали хромосомы штамма NL3262 и «MSU Goat Q177», другого штамма, выделенного от козы. В отличие от этого, штаммы *C. burnetii*, содержащие плазмиду QpRS, выделенные от пациента с эндокардитом CbuK_Q154 и от козы «MSU Goat Q177», имели высокий процент гомологичных компонентов хромосом (76,55%). Применение MS для анализа плазмид показало, что плаزمиды rQpH1 штамма NL3262 содержала 50,0% компонентов, имеющих полную гомологию с компонентами того же типа плазмиды штамма RSA331. По отношению к плазмиде штамма RSA493 фаза I этот показатель равнялся 29,89%, для плазмид её клонов RSA439 фаза II и RSA 439 clon 4 фаза II составил 29,55 и 28,89 соответственно. Для плазмид других штаммов процент компонентов с полной гомологией варьировался от 5,56 до 6,74 (табл. 3). Плазмиды rQpRS_K_Q154 и QpRS «MSU Goat Q177» продемонстрировали самый высокий процент компонентов с полной гомологией, составивший 95,75%,

в отличие от плазмиды rQpH1 штамма *C. burnetii* RSA 493 и плазмид её клонов RSA439, RSA439 clon 4, у которых этот показатель составил 48,35 и 73,12% соответственно.

В результате беспрецедентной вспышки Q лихорадки, произошедшей в Нидерландах в начале XXI века, были изолированы и изучены штаммы *C. burnetii*, выделенные из клапанов сердца пациентов с хронической формой заболевания, а также из абортированной плаценты коз и овец [16]. Проведён генетический анализ этих штаммов и штаммов, изолированных ранее из абортированной плаценты коз и КРС во Франции, от больных Q лихорадкой из других стран мира и предварительно генотипированных в MLVA [15, 16].

Применение MG-анализа при изучении геномов 10 штаммов *C. burnetii* показало, что в соответствии со значением показателя средней удалённости хромосом «козьего» штамма NL3262 (g – 1,4496407330) генотипа CbNL01 значительно отличалась от хромосом штаммов (g – 1,4482959721 – 1,4488653471), отнесённых к остальным кладам. Эти различия в значительной степени могут быть обусловлены выраженными изменениями структуры хромосомы штамма NL3262, произошедшими в результате появления наибольшего количества (106 копий) элементов IS110 среди хромосом всех исследованных штаммов (см. табл. 1). При этом хромосома штамма CbRSA331 (NM-подобный генотип), содержащая 44 элемента IS110 (см. табл. 1), расположилась наиболее близко по отношению к хромосоме штамма NL3262 (1,4488653471). Выраженное отличие хромосомы штамма NL3262 по структуре от хромосом других штаммов, установленное на основании значения показателя средней удалённости (см. рис. 1) подтверждается результатами геномного анализа, который показал большое количество перегруппировок генома NL3262 при сравнении с геномами штаммов Z3055 (21 перегруппировка), Cbuk_Q154 (31 перегруппировка), CbuG_Q212 (21 перегруппировка) и Dugway (23 перегруппировки) [16]. Предполагается, что значительно возросшее количество транспозонов в геномах штаммов со вспышки в Нидерландах могло привести к значительной перегруппировке генома в ответ на неблагоприятные факторы, связанные с изменением экологии возбудителя, в том числе обусловленные сменой хозяина. Такие перегруппировки могли привести к вставкам/делециям ДНК, формированию полиморфизмов и псевдогенов или модулировать экспрессию гена посредством перегруппировок генных порядков, что способствует накоплению и выживаемости *C. burnetii* в разных экологических нишах [16, 17, 27–29].

Комплексный подход в FOA, основанный на дополнительном применении MS, позволил установить, что хромосомы «козьего» NL3252 и «овечьего» Z3055 штаммов имеют максимальный процент (84,9%) компонентов с полной гомологией.

Таблица 2.
Степень гомологии компонентов хромосом *Coxiella burnetii* с использованием «Матрицы сходства»
Table 2. The degree of homology of the components of *Coxiella burnetii* strains using the «Matrix of similarity»

Штаммы <i>Coxiella burnetii</i> Номер доступа в Access number GenBank	Dugway 5J108-111 NC_009727.1	Cbuk_Q154 NC_011528.1	MSU Goat Q177 NZ_ CP018150.1	RSA439 clone 4 NZ_CP018005.1	RSA 439 NZ_ CP020616.1	Z3055 NZ_ LK937696.1	RSA 493 NC_002971.4	CbuG_Q212 NC_011527.1	RSA 331 NC_010117.1	NL3262 NZ_ CP013667.1
Dugway 5J108-111 NC_009727.1	100.00%	22.20%	18.73%	19.98%	19.89%	17.60%	20.44%	18.11%	18.93%	17.15%
Cbuk_Q154 NC_011528.1	22.20%	100.00%	76.55%	15.45%	15.36%	14.14%	15.73%	15.01%	14.94%	13.66%
MSU Goat Q177 NZ_CP018150.1	18.73%	76.55%	100.00%	18.58%	18.63%	12.12%	17.79%	13.00%	12.91%	12.06%
RSA439 clone 4 NZ_CP018005.1	19.98%	15.45%	18.58%	100.00%	98.16%	33.95%	86.89%	18.71%	37.33%	33.54%
RSA 439 NZ_CP020616.1	19.89%	15.36%	18.63%	98.16%	100.00%	33.49%	85.56%	18.58%	36.84%	33.00%
Z3055 NZ_LK937696.1	17.60%	14.14%	12.12%	33.95%	33.49%	100.00%	32.87%	16.43%	46.15%	84.90%
RSA 493 NC_002971.4	20.44%	15.73%	17.79%	86.89%	85.56%	32.87%	100.00%	19.05%	36.05%	32.24%
CbuG_Q212 NC_011527.1	18.11%	15.01%	13.00%	18.71%	18.58%	16.43%	19.05%	100.00%	17.40%	16.00%
RSA 331 NC_010117.1	18.93%	14.94%	12.91%	37.33%	36.84%	46.15%	36.05%	17.40%	100.00%	47.14%
NL3262 NZ_CP013667.1	17.15%	13.66%	12.06%	33.54%	33.00%	84.90%	32.24%	16.00%	47.14%	100.00%

Хромосомы всех других штаммов значительно отличаются по этому показателю от хромосом штаммов NL3262 (клад 1a – генотип CbNL01) и Z3055 (клад 1b – в границах генотипа CbNL01) из-за высокого процента генов с однонуклеотидным полиморфизмом. С применением MS было установлено, что штаммы Z3055 и RSA 493 имеют только 32,89% компонентов с полной гомологией (см. табл. 2), несмотря на предположение о клональности их происхождения [14]. Это подтверждается выявлением различий между хромосомами штамма Z3055 и эталонного штамма NMI (RSA 493), связанных с наличием только точечных мутаций и вставок/делеций (INDEL). В общей сложности было установлено 2917 SNP между хромосомами штаммов Z3055 и NMI, включая 2507 SNP в межгенных областях, 410 в кодирующих областях и 228 не-синонимичных SNP, что соответствует 119 мутированным генам [14]. Таким образом, MS-индекс, определяющий процент компонентов с полной гомологией между сравниваемыми хромосомами, является не менее информативным по сравнению с другими методами (анализ SNP) и может быть использован как дополнительный инструмент при анализе и сравнении хромосом различных штаммов. Этот подход, основанный на применении FOA, учитывающий расположение нуклеотидов в анализируемых геномах, по своей сути является геномной систематикой и может быть эффективно применен при анализе геномов и адресно реализован в систематике на уровне субтаксономической категории штамма.

Применяя инструменты FOA, нам удалось показать, что штамм NL3262, представляющий штаммы генотипа CbNL01, который вызвал вспышку лихорадки Q в Нидерландах в 2007–2010 гг., является клональным по отношению к штамму Z3055, поскольку их геномы содержат высокий процент компонентов (84,9%) с полной гомологией. Значительная реорганизация генома, произошедшая у штамма NL3262 (и других из клада CbNL01, Нидерланды) вследствие выраженного увеличения количества элементов IS110 могла привести к росту его вирулентности и возрастанию эпидемической значимости. При этом было установлено, что хромосомы двух штаммов (NL3262 и «MSU Goat Q177»), выделенных от одного вида хозяина (коза), с разными историями происхождения, имели минимальный процент компонентов с полной гомологией по показателю MS – 12,06. Это обоснованно с позиции данных анализа генных ортологов, показавших 98%-ое перекрытие между хромосомами штаммов одного генотипа, которое выше, чем перекрытие между штаммами, имеющими происхождение от хозяина одного вида [16]. Показано, что штаммы одного генотипа имеют клональное происхождение с высококонсервативным содержанием генов. Среди штаммов, выделенных во время вспышки в Нидерландах, и других генотипов (CbNL12,

Henzerling и Heizberg) не было идентифицировано уникальных генов, хотя и были определены гены, специфичные для генотипа. Поиск генов и точечных мутаций, специфичных для хозяина дал отрицательные результаты, указывая, что гены, специфичные для вида хозяина и мутации отсутствовали. Таким образом, в геномах штаммов четко выявлялись специфические изменения свойственные генотипу, тогда как специфические изменения в геномах штаммов, изолированных от одного вида хозяина не наблюдались [16].

На основании значений показателя средней удалённости нуклеотидов было установлено, что хромосома штамма Z3055 (11 копий IS110) заняла позицию между хромосомой штамма RSA 493 NMI (1 копия IS110) и хромосомами его клонов RSA439 clone 4 NMII и RSA 439 NMII (по 20 копий IS110) (см. рис. 1). При сравнительном анализе хромосом *C. burnetii* были выявлены перегруппировки (коллинеарные блоки) в 0, 21, 6 и 13 местах хромосомы штамма RSA 493 NMI по сравнению с хромосомами штаммов Z3055, Cbuk_Q154, CbuG_Q212 и Dugway соответственно [28]. Таким образом, группирование хромосом штаммов RSA 493 NMI и Z3055, полученное с помощью MG, подтверждает данные об отсутствии перегруппировок (коллинеарных блоков) в их хромосомах [16].

Увеличение копий IS110 с одной в хромосоме оригинального штамма RSA 493 NMI (клещ) до 20 копий в хромосомах его клонов RSA439 clone 4 NMII (человек) и RSA 439 NMII (культура клеток) могло привести к более выраженным изменениям структуры их хромосом (включая образование коллинеарных блоков), по сравнению с хромосомой штамма Z3055, содержащей всего 11 копий IS110. Изменения в структуре хромосом штамма RSA 493 NMI и его клонов связаны со сменной экологии микроорганизма (клещ, человек, культура клеток), вызвавшей переход фазового состояния ЛПС антигена, который сопровождается увеличением копий IS110, что было выявлено с помощью MG. Единственный элемент IS110 хромосомы RSA 493 NMI (1095 н. п.) имел полную гомологию с 13 элементами IS110 хромосомы RSA439 clone 4 NMII и только с двумя элементами IS110 хромосомы RSA 439 NMII. Данные полученные с помощью MS показали, что переход из состояния фазы I в фазу II сопровождался снижением доли компонентов с полной гомологией для хромосом клонов RSA 439 NMII и RSA439 clone 4 NMII до 85,56 и 86,89% соответственно. Доказано, что для RSA439 clone 4 NMII переход к фазе II связан с хромосомной делецией ~ 26 kb, которая устраняет несколько генов, осуществляющих биосинтез ЛПС, и связана с образованием сильно усеченного ЛПС по отношению к оригинальному штамму RSA 493 NMI [30]. При этом делеция соответствующая части гена CBU_0691, участвующего в синтезе ви-ренозы (сахар, присутствующий только в структуре ЛПС-фазы I *C. burnetii* [31]), приводит к смещению

рамки считывания, блокируя кодирование ферментов, участвующих в её синтезе. Предполагается, что именно эта делеция 355 н. п. может вызвать начало фазового сдвига в штаммах CbNL01 [16]. Отличия в плаزمиде клонов, полученных на культуре клеток и выделенных от человека, носили более выраженный характер. Клон RSA 439 содержал всего 48,35% компонентов плазмиды с полной гомологией по отношению к плазмиде оригинального штамма, а RSA439 clon 4 – 73,12%. Применение новых инструментов FOA позволило установить, что у *C. burnetii* при переходе из фазы I в фазу II происходит увеличение количества элементов IS110 и снижение процента компонентов, имеющих полную гомологию в хромосомах и плаزمиде клонов.

Термин «клональный» применяется различными группами исследователей при изучении характеристик сравниваемых геномов *C. burnetii* и подчёркивает близость происхождения изолятов [14, 28, 30]. Клональными считаются штаммы, выделенные во время вспышки в Нидерландах от козы (NL3262) и человека (NL-Limburg) [16], а также штамм Z3055, выделенный ранее в Германии от овцы, по отношению к вышеуказанным [14]. Более объективным является применение этого термина в отношении вирулентного штамма NMI (RSA 493), выделенного из иксодового клеща *Dermacentor andersonii* и его клонов, полученных в лабораторных условиях RSA439 clone 4 NMII и RSA 439 NMII, ассоциированных с человеком и культурой клеток соответственно [30]. Во всех приведённых случаях феномен «клональности» связан со сменой экологической ниши *C. burnetii*. В случае со штаммом NMI (RSA 493) и его клонами был показан молекулярный механизм перехода фазового состояния ЛПС антигена из фазы I в фазу II [30]. Применение инструментов FOA продемонстрировало тесную связь между штаммами, выделенными от разных видов хозяев (коза, овца), в хромосомах которых произошла выраженная перегруппировка в связи с возрастанием количества инсерционных элементов, сохранив при этом высокий процент компонентов, имеющих полную гомологию (84,9%). При этом реорганизация генома оригинального штамма *C. burnetii* RSA 493 NMI, выделенного от клеща, которая связана с изменением фазового состояния из фазы I в фазу II его клонов в результате перехода микроорганизма к человеку и на культуру клеток, показало аналогичный процент компонентов хромосом имеющих полную гомологию (85,56–86,89%). В обоих случаях ведущим мотивом в реорганизации генома является адаптация микроорганизма к новой экологической нише.

Высокий процент компонентов хромосом с полной гомологией (76,55%) был выявлен у штаммов, выделенных у пациента с эндокардитом CbuK_Q154 и от козы «MSU Goat Q177», которые, по данным филогенетических исследований и MLVA,

расположились рядом друг с другом в группе некластеризованных штаммов [16].

Существенные различия были выявлены между двумя штаммами, выделенными от козы NL3262 и «MSU Goat Q177», на основании низкой доли компонентов с полной гомологией в их хромосомах – 12,06%. Эти различия дополнялись выраженной дистанцией между их хромосомами по значению показателя средней удалённости, составившем 1,4496407330 и 1,4483845927 соответственно. При этом хромосомы обоих «козых» штаммов обладали наибольшим количеством копий IS110. Полученные данные могут указывать на различное происхождение данных изолятов в отличие от штаммов, выделенных во время вспышки в Нидерландах, и штамма Z3055, выделенного от овцы в Германии [14].

Таким образом, с помощью FOA было продемонстрировано, что хромосомы штаммов, имеющих клональное происхождение, но выделенных от разных видов хозяев, могут иметь большую степень сходства по сравнению с образцами, полученными от одного вида хозяина.

Проведённое ранее генотипирование с помощью MLVA показало преобладание генотипа CbNL01 над CbNL12 среди штаммов, выделенных во время вспышки в Нидерландах [15]. Генотип CbNL01 был идентифицирован главным образом среди штаммов, выделенных от коз и пациентов, что указывает на коз как источник вспышки Q лихорадки в Нидерландах. Это подтверждает эпидемиологическую связь между увеличением числа случаев Q лихорадки человека с высоким уровнем абортов у коз [12, 15, 16, 32, 33]. Генотип CbNL12 был представлен главным образом штаммами, выделенными от КРС, редко – штаммами от коз, овец и людей [15, 18, 19] и был вторым по распространённости после генотипа CbNL01. Хотя штаммы генотипов CbNL12 и CbNL01 принадлежат к различным генотипам MLVA, основные различия между ними были основаны на точечных мутациях (в среднем 2400) и количестве генов, кодирующих транспозазу. Поскольку штаммы генотипа CbNL12 не были выделены от человека, но имели распространение во многих европейских странах, предполагается, что человек менее восприимчив к штаммам генотипа CbNL12, в связи с чем снижается риск его заражения [16]. Возможно, штаммы этого генотипа могут представлять значительный ресурс для рассмотрения их в качестве потенциальных кандидатов в вакцинные штаммы.

Различие между последовательностями геномов «голландских» штаммов и эталонным штаммом NMI (RSA 493) было основано на точечных мутациях, небольших делециях в части генов и нескольких делециях полных генов в геномах штаммов генотипа CbNL01 [16]. При этом новые гены, потенциально связанные с повышенной вирулентностью, отсутствовали в геномах штаммов этого генотипа. Это говорит о том, что модификации существующих

Таблица 3.
Степень гомологии компонентов плазмид штаммов *Coxiella burnetii* с использованием «Матрицы сходства»
Table 3. The degree of homology of the components of the plasmid *Coxiella burnetii* strains using the «Matrix of similarity»

Штамм Strain/ плазида plasmid <i>Coxiella burnetii</i> Номер доступа в Access number GenBank	RSA493 plasmid pQpH1 NC_004704.2	RSA439 plas- mid QpH1 NZ_ CP020617.1	RSA439 clone 4 plasmid QpH1 NZ_CP018005.1	3262 plasmid QpH1 NZ_CP013668.1	RSA331 plasmid QpH1 NC_010115.1	CbuK_Q154 plasmid pQpRS_K_Q154 NC_011526.1	MSU Goat Q177 plasmid QpRS NC_010258.1	Dugway 5J108- 111 plasmid pQpDG NC_009726.1
RSA493 plasmid pQpH1 NC_004704.2	100.00%	48.35%	73.12%	29.89%	34.48%	10.87%	10.87%	7.21%
RSA439 plasmid QpH1 NZ_CP020617.1	48.35%	100.00%	76.60%	29.55%	43.18%	8.60%	8.60%	8.93%
RSA439 clone 4 plasmid QpH1 NZ_ CP018005.1	73.12%	76.60%	100.00%	28.89%	35.56%	10.53%	10.53%	8.77%
3262 plasmid QpH1 NZ_CP013668.1	29.89%	29.55%	28.89%	100.00%	50.00%	6.74%	6.74%	5.56%
RSA 331 plasmid QpH1 NC_010115.1	34.48%	43.18%	35.56%	50.00%	100.00%	8.99%	8.99%	7.41%
CbuK_Q154 plasmid pQpRS_K_Q154 NC_011526.1	10.87%	8.60%	10.53%	6.74%	8.99%	100.00%	95.75%	8.85%
MSU Goat Q177 plasmid QpRS NC_010258.1	10.87%	8.60%	10.53%	6.74%	8.99%	95.75%	100.00%	8.85%
Dugway 5J108-111 plasmid pQpDG NC_009726.1	7.21%	8.93%	8.77%	5.56%	7.41%	8.85%	8.85%	100.00%

генов привели к усилению вирулентных особенностей штаммов вспышки, а не к приобретению новых генетических факторов *C. burnetii*. Было установлено большое количество мутаций в генах, кодирующих мембранные белки штаммов генотипа CbNL01, относительно штаммов CbNL12 [16].

Применение MS показало, что хромосома штамма NL3262 содержит 84,9% компонентов, имеющих полную гомологию с компонентами хромосомы штамма Z3055, что в 1,8–7,0 раз превышает гомологию с компонентами хромосом других штаммов *C. burnetii* (см. табл. 2). Анализ показателя средней удаленности в MG позволил установить выраженную реорганизацию хромосомы штамма NL3262 по отношению к хромосоме штамма Z3055, связанную со значительным увеличением коллинеарных блоков в результате роста количества IS110, что могло привести к увеличению вирулентности штаммов *C. burnetii*, вызвавших вспышку Q лихорадки в Нидерландах.

Описанная в данной работе взаимосвязь штаммов полностью соответствует филогенетическим взаимоотношениям между геномами *C. burnetii*, установленная на основе анализа однонуклеотидных полиморфизмов [16], за исключением бесплазмидного штамма CbuG_Q212, в котором плаزمид интегрирована в хромосому и потому не вписывается в общий порядок.

Предлагается комплексный подход, основанный на применении двух новых средств FOA – карты генов и матрицы сходства в качестве дополнительного инструмента для анализа геномов *C. burnetii* с целью изучения происхождения штаммов во время вспышек и возможной оценки их эпидемической значимости.

На основании применения MS можно выделить шесть групп штаммов *C. burnetii*:

- штаммы NL3262 и Z3055 (генотип CbNL01), имеющие 84,9% компонентов хромосом с полной гомологией, но содержащие отличия по структуре хромосом в связи с их перегруппировкой, которая связана с появлением большого количества IS110 в результате смены экологической ниши (клад 1a и 1b);
- штамм RSA 493 NMI (генотип CbNL12) и его клоны RSA439 clone 4 NMII, RSA 439 NMII с высоким процентом гомологичных компонентов хромосом 86,89 и 85,56 соответственно; по структуре хромосом близкие к штамму Z3055 (клад 2). Распределение по группам 1 и 2 не противоречит, а, возможно, объясняет равноудалённую позицию штамма Z3055, по данным Kuley с соавт. [16];
- штамм RSA 331, равноудалённый по показателю процента компонентов с полной гомологией хромосом по отношению к первой группе штаммов: NL3262 (47,14%), Z3055 (46,15%) и второй: RSA 493 (36,05%), RSA439 clone 4 (37,33%), RSA 439 (36,84%); и плазмид штаммов обеих групп (34,48–50,0%), а по структуре хромосомы наиболее близок штамму NL3262 (клад 2);

- бесплазмидный штамм CbuG_Q212 (Scurry генотип), имеющий низкий процент компонентов с полным сходством (гомологией) с компонентами хромосом других штаммов от 13 до 19,05% (клад 3);
- штаммы CbuK_Q154 и «MSU Goat Q177», содержащие высокий процент компонентов с полной гомологией хромосом (76,55) и максимальный по плазмидам QpRS (95,75%), но низкий по отношению к хромосомам (12,06–22,2%) и плазмидам (6,74–10,87%) других штаммов, что позволяет судить об общности их происхождения и отдалённой позиции в отношении других штаммов (некластеризованные штаммы разных генотипов);
- штамм Dugway 5J108-111, имеющий низкий процент компонентов хромосомы с полной гомологией по отношению к хромосомам всех других штаммов (17,15–22,2%) и плазмиде rQpDG (5,56–8,93%) (некластеризованные штаммы разных генотипов).

Крупнейшая вспышка Q лихорадки, зоонозной инфекции с феноменом природной очаговости, могла стать возможной при ослаблении ветеринарного контроля, что способствовало созданию условий для эпизоотического процесса среди животных и формированию очагов кокциеллёза с последующим заражением и вовлечением в эпидемический процесс обслуживающего персонала ферм по производству козьего сыра. В основе вспышки лежит эпизоотологический процесс, приведший к смене экологической ниши *C. burnetii* при переходе «овечьего» Z3055-подобного штамма к «козьему» – NL3262. Об этом свидетельствует высокий процент компонентов хромосом с полной гомологией, что сопровождалось резким увеличением количества копий IS110, вызвавшим рост вирулентности, с дальнейшим формированием эпидемически значимых штаммов человека (NLhu3345937, 42785537 и NL-Limburg).

Подтверждена важная роль козы в эпидемиологии Q лихорадке человека как источника возбудителя с учётом клональности штаммов NL3262 и NL-Limburg, выделенных во время вспышки в Нидерландах, при высоком проценте гомологичных компонентов хромосом и плазмид штаммов «MSU Goat Q177» и K_Q154, также выделенных от козы и человека.

Массовость вспышки могла быть обусловлена высоким риском заражения населения при аэрогенном механизме передачи возбудителя – *C. burnetii*.

Выводы

1. Применение инструментов формального анализа строя, в первую очередь матрицы сходства, позволило за счёт более тонкой

Original Articles

дифференциации структуры геномов выделить шесть групп штаммов *C. burnetii*.

2. Результаты исследований, полученные на основании FOA, позволили сделать предположение о происхождении штаммов, вызвавших вспышку Q лихорадки в Нидерландах в 2007–2010 гг. Показано, что ведущим мотивом в реорганизации генома *C. burnetii* является адаптация микроорганизма к новой экологической нише.

Таким образом, доступность применения методов секвенирования нового поколения позволит

сделать предложенный подход востребованным для профилактической медицины и позволит осуществлять молекулярно-эпидемиологический скрининг штаммов *C. burnetii* в очагах Q лихорадки и образцах клинического материала. Другим аспектом применения новых методов может стать проведение ретроспективного изучения штаммов, выделенных от человека, животных и других источников, а также штаммов, которые хранятся в коллекциях бактериальных культур, для молекулярного скрининга геномов *C. burnetii* с целью поиска штаммов-продуцентов вакцин и возможного моделирования рекомбинантных конструкций.

Литература

1. Maurin M., Raoult D. Q fever // *Clin Microbiol Rev.* 1999. N12. P. 518–553.
2. Дайтер А.Б. Эпидемиологические аспекты болезней с природной очаговостью. Л.; 1986.
3. Tissot-Dupont H., Raoult D. Q Fever // *Infect Dis Clin N Am.* 2008. N22. P. 505–514.
4. Arricau Bouvery N., Souriau A., Lechopier P., et al. Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes // *Vet Res.* 2003. N 3. P. 423–433.
5. Roest H.-J., van Gelderen B., Dinkla A., et al. Q Fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii* // *PLoS ONE.* 2012. N7. P. e48949.
6. Raoult D., Etienne J., Massip P., et al. Q fever endocarditis in the south of France. *J Infect Dis.* 1987. N 155. P. 570–573.
7. Raoult D., Marrie T., Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever // *Lancet Infect Dis.* 2005. Vol. 5, N 4. P. 219–226.
8. Parker N.R., Barralet J.H., Bell A.M. Q fever // *Lancet.* 2006. Vol. 367, N 9511. P. 679–688.
9. Hoover T.A., Culp D.W., Vodkin M.H. et al. Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514 (crazy), of the *Coxiella burnetii* nine mile strain // *Infect. Immun.* 2002. N70. P. 6726–6733.
10. Denison A.M., Massung R.F., Thompson H.A. Analysis of the O-antigen biosynthesis regions of phase II isolates of *Coxiella burnetii* // *FEMS Microbiol. Lett.* 2007. N 267. P. 102–107.
11. Kuley R., Smith H.E., Frangoulidis D., et al. Cell-Free Propagation of *Coxiella burnetii* does not affect its relative virulence // *PLoS ONE.* 2015. N10. P. 121661.
12. Kuley R., Smith H.E., Janse I., et al. First Complete Genome Sequence of the Dutch Veterinary *Coxiella burnetii* Strain NL3262, Originating from the Largest Global Q Fever Outbreak, and Draft Genome Sequence of Its Epidemiologically Linked Chronic Human Isolate NLhu3345937 // *Genome Announc.* 2016. Vol. 4, N2. P. e00245-16.
13. Ladbury G.A., Van Leuken J.P., Swart A., et al. Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009 // *BMC Infect Dis.* 2015. N 15. P. 372.
14. D'Amato F., Rouli L., Edouard S., et al. The genome of *Coxiella burnetii* Z3055, a clone linked to the Netherlands Q fever outbreaks, provides evidence for the role of drift in the emergence of epidemic clones // *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014. Vol. 37, N 5–6. P. 281–288.
15. Roest H.I., Ruuls R.C., Tilburg J.J., et al. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands // *Emerg Infect Dis.* 2011. N 17. P. 668–675.
16. Kuley R., Kuijt E., Smits M.A., et al. Genome Plasticity and Polymorphisms in Critical Genes Correlate with Increased Virulence of Dutch Outbreak-Related *Coxiella burnetii* Strains // *Front Microbiol.* 2017. N 8. P. 1526.
17. Seshadri R., Paulsen I.T., Eisen J.A., et al. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii* // *Proc Natl Acad Sci.* 2003. N100. P. 5455–5460.
18. Tilburg J.J., Roest H.J., Buffet S., et al. Epidemic Genotype of *Coxiella burnetii* among Goats, Sheep, and Humans in the Netherlands // *Emerg Infect Dis.* 2012. N18. P. 887–889.
19. Mori M., Boarbi S., Michel P., et al. In vitro and in vivo infectious potential of *Coxiella burnetii*: a study on Belgian livestock isolates // *PLoS ONE.* 2013. N8. P. e67622.
20. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Родионов И.Н., и др. О средствах формального анализа строения нуклеотидных цепей // *Математическая биология и биоинформатика.* 2013. Т. 8, № 1. С. 373–397.
21. Shpynov S., Pozdnicenko N., Gumenuk A. Approach for classification and taxonomy within family Rickettsiaceae based on the Formal Order Analysis // *Microbes Infect.* 2015. Vol. 17, N 11–12. P. 839–844.
22. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Скиба А.А., Шпынов С.Н. Программа ЭВМ «Карта генов». Свидетельство о Государственной регистрации программы ЭВМ в Реестре программ ЭВМ № 2017616730 от 13.06.2017.
23. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Скиба А.А., Шпынов С.Н. Программа ЭВМ «Матрица сходства нуклеотидных последовательностей по их компонентам». Свидетельство о Государственной регистрации программы ЭВМ в Реестре программ ЭВМ № 2017616679 от 09.06.2017.
24. Gumenyuk A., Kostyshin A., Simonova S. An approach to the research of the structure of linguistic and musical texts // *Glottometrics.* 2002. N3. P. 61–69.
25. Afreixo V., Bastos C.A., Pinho A.J., et al. Genome analysis with inter-nucleotide distances // *Bioinformatics.* 2009. Vol. 25, N 23. P. 3064–3070.
26. Achuth S., Achuthsankar S., Nair, Mahalakshmi T. Visualization of genomic data using inter-nucleotide distance signals. *Proceedings of IEEE Genomic Signal Processing, Romania: Bucharest;* 2005.
27. Hall B.G. Is the occurrence of some spontaneous mutations directed by environmental challenges? // *New Biol.* 1991. N 3. P. 729–733.
28. Beare P.A., Unsworth N., Andoh M., et al. Comparative genomics reveal extensive transposon-mediated genomic plasticity and diversity among potential effector proteins within the genus *Coxiella* // *Infect Immun.* 2009. N 77. P. 642–656.
29. Pallen M.J., Wren B.W. Bacterial pathogenomics // *Nature.* 2007. N 449. P. 835–842.
30. Millar J.A., Beare P.A., Moses A.S., et al. Whole-Genome Sequence of *Coxiella burnetii* Nine Mile RSA439 (Phase II, Clone 4), a Laboratory Workhorse Strain // *Genome Announc.* 2017. Vol. 5, N 23. P. e00471–17.
31. Toman R., Škultěty L., Ftáč'ek P., et al. NMR study of virenose and dihydrohydroxystreptose isolated from *Coxiella burnetii* phase I lipopolysaccharide // *Carbohydr. Res.* 1998. N306. P. 291–296.
32. Enserink M. Questions abound in Q-Fever explosion in the Netherlands // *Science.* 2010. N327. P. 266–267.
33. van der Hoek W., Dijkstra F., Schimmer B., et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures // *Euro. Surveill.* 2010. N. 15. P. 19520.

References

1. Maurin M., Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 518–553.
2. Dayter A.B. Epidemiological aspects of diseases with natural foci. L., 1986 (In Russ.)
3. Tissot-Dupont H., Raoult D. Q Fever. *Infect Dis Clin N Am.* 2008;22:505–514.
4. Arricau Bouvery N., Souriau A., Lechopier P., et al. Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes. *Vet Res.* 2003; 3: 423–433. doi: 10.1051/vetres:200301
5. Roest H.-J., van Gelderen B., Dinkla A., et al. Q Fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS ONE.* 2012;7:e48949. doi: 10.1371/journal.pone.0048949
6. Raoult D., Etienne J., Massip P., et al. Q fever endocarditis in the south of France. *J Infect Dis.* 1987; 155: 570–573.
7. Raoult D., Marrie T., Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5 (4): 219–226.
8. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet.* 2006;Vol.367,9511:679–688.
9. Hoover TA, Culp DW, Vodkin MH, et al. Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514 (crazy), of the *Coxiella burnetii* nine mile strain. *Infect. Immun.* 2002; 70: 6726–6733. doi: 10.1128/IAI.70.12.6726-2733.2002

10. Denison AM, Massung RF, Thompson HA. Analysis of the O-antigen biosynthesis regions of phase II isolates of *Coxiella burnetii*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2007; 267: 102–107. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00544.x
11. Kuley R, Smith HE, Frangoulidis D, et al. Cell-Free Propagation of *Coxiella burnetii* does not affect its relative virulence. *PLoS ONE.* 2015;10:121661. doi: 10.1371/journal.pone.0121661.
12. Kuley R, Smith HE, Janse I, et al. First Complete Genome Sequence of the Dutch Veterinary *Coxiella burnetii* Strain NL3262, Originating from the Largest Global Q Fever Outbreak, and Draft Genome Sequence of Its Epidemiologically Linked Chronic Human Isolate NLhu3345937. *Genome Announc.* 2016;4(2): e00245-16. doi: 10.1128/genomeA.00245-16
13. Ladbury GA, Van Leuken JP, Swart A, et al. Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 372. doi: 10.1186/s12879-015-1083-9
14. D'Amato F, Rouli L, Edouard S, et al. The genome of *Coxiella burnetii* Z3055, a clone linked to the Netherlands Q fever outbreaks, provides evidence for the role of drift in the emergence of epidemic clones. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014; 37 (5–6): 281–288. doi: 10.1016/j.cimid.2014.08.003
15. Roest HJ, Ruuls RC, Tilburg JJ, et al. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:668–675. doi: 10.3201/eid1704.101562
16. Kuley R, Kuijt E, Smits MA, et al. Genome Plasticity and Polymorphisms in Critical Genes Correlate with Increased Virulence of Dutch Outbreak-Related *Coxiella burnetii* Strains. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1526. doi: 10.3389/fmicb.2017.01526
17. Seshadri R, Paulsen IT, Eisen JA, et al. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 5455–5460. doi: 10.1073/pnas.0931379100
18. Tilburg JJ, Roest HJ, Buffet S, et al. Epidemic Genotype of *Coxiella burnetii* among Goats, Sheep, and Humans in the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:887–889. doi: 10.3201/eid1805.111907
19. Mori M., Boarbi S., Michel P, et al. In vitro and in vivo infectious potential of *Coxiella burnetii*: a study on Belgian livestock isolates. *PLoS ONE.* 2013;8:e67622. doi: 10.1371/journal.pone.0067622.
20. Gumenyuk AS, Pozdnichenko N, Rodionov I, et al. About the means of formal analysis system of nucleotide chains. *Mat bio bioinform.* 2013; 8 (1): 373–397. (In Russ.)
21. Shpynov S, Pozdnichenko N, Gumenuk A. Approach for classification and taxonomy within family Rickettsiaceae based on the Formal Order Analysis. *Microbes Infect.* 2015;17(11–12):839–844.
22. Gumenuk AS, Pozdnichenko NN, Skiba AA, Shpynov SN. Computer Program «Map of genes». Certificate of State Registration of the Computer Program in the Register of Computer Programs № 2017616730, 13.06.2017a. (In Russ.)
23. Gumenuk AS, Pozdnichenko NN, Skiba AA, Shpynov SN. Computer Program «Matrix of similarity of nucleotide sequences by their components». Certificate of State Registration of the Computer Program in the Register of Computer Programs № 2017616679, 09.06.2017b. (In Russ.)
24. Gumenyuk A, Kostyshin A, Simonova S. An approach to the research of the structure of linguistic and musical texts. *Glottometrics.* 2002; 3: 61–69.
25. Afreixo V, Bastos CA, Pinho AJ, et al. Genome analysis with inter-nucleotide distances. *Bioinformatics.* 2009; 25 (23): 3064–3070.
26. Achuth S, Achuthsankar S Nair, Mahalakshmi T. Visualization of genomic data using inter-nucleotide distance signals. *Proceedings of IEEE Genomic Signal Processing, Romania: Bucharest; 2005.*
27. Hall BG. Is the occurrence of some spontaneous mutations directed by environmental challenges? *New Biol.* 1991; 3: 729–733.
28. Beare PA, Unsworth N, Andoh M, et al. Comparative genomics reveal extensive transposon-mediated genomic plasticity and diversity among potential effector proteins within the genus *Coxiella*. *Infect Immun.* 2009; 77: 642–656. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01141-08>
29. Pallen MJ, Wren BW. Bacterial pathogenomics. *Nature.* 2007;449:835–842. doi: 10.1038/nature06248
30. Millar JA, Beare PA, Moses AS, et al. Whole-Genome Sequence of *Coxiella burnetii* Nine Mile RSA439 (Phase II, Clone 4), a Laboratory Workhorse Strain. *Genome Announc.* 2017; 8: 5 (23): e00471–17. doi: 10.1128/genomeA.00471-17
31. Toman R, Škulčtý L, Ftáčková P, et al. NMR study of varenose and dihydrohydroxystreptose isolated from *Coxiella burnetii* phase I lipopolysaccharide. *Carbohydr. Res.* 1998; 306: 291–296. doi: 10.1016/S0008-6215(97)10037-4
32. Enserink M. Questions abound in Q-Fever explosion in the Netherlands. *Science.* 2010;327:266–267. doi: 10.1126/science.327.5963.266-a.
33. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro. Surveill.* 2010; 15: 19520.

Об авторах

- **Станислав Николаевич Шпынов** – д. м. н., руководитель лаборатории экологии риккетсий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи». Адрес: 18, улица Н. Ф. Гамалеи, Москва, 123098 Россия. 8-499-193-61-85, stan63@inbox.ru.
- **Александр Степанович Гуменюк** – к. т. н., доцент кафедры информатики и вычислительной техники Омского государственного технического университета. Адрес: пр. Мира, д. 11, 644050, г. Омск, 8-960-991-33-97, gumas45@mail.ru
- **Николай Николаевич Поздниченко** – старший преподаватель кафедры информатики и вычислительной техники Омского государственного технического университета. Адрес: пр. Мира, д. 11, 644050, г. Омск, 8-960-982-30-10, nick670@yandex.ru
- **Артемий Андреевич Скиба** – инженер-программист ООО «Компания Элмис». Адрес: ул. Маяковского, д. 14, 644046, г. Омск, 8-965-985-77-54, skiba.artem@inbox.ru

Поступила: 1.07.2018. Принята к печати: 11.09.2018.

About the Authors

- **Stanislav N. Shpynov** – Dr. Sci. (Med.), head of laboratory of ecology of rickettsiae of NF Gamaleya Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 18, N.F. Gamaleya str., Moscow, 123098 Russia. 007-499-193-6185, stan63@inbox.ru.
- **Alexander S. Gumenyuk** – Cand. Sci. (Techn.), docent of informatics and computer engineering department of Omsk State Technical University, Omsk, Russia prospect Mira 11, 644050, Omsk, 8-960-991-33-97, gumas45@mail.ru
- **Nikolay N. Pozdnichenko** – senior lecturer of informatics and computer engineering department of Omsk State Technical University, Omsk, Russia prospect Mira 11, 644050, Omsk, 8-960-982-30-10, nick670@yandex.ru
- **Artemiy A. Skiba** – software developer, Ltd «Company Elmis», Omsk, Russia, Myakovskogo str., 14, 644046, Omsk, 8-965-985-77-54, skiba.artem@inbox.ru

Received: 1.07.2018. Accepted: 11.09.2018.

ERRATA

В предыдущем номере пять на странице 113 таблица № 2 должна выглядеть следующим образом:

Кратность и сроки иммунизации против пневмококковой инфекции Number and timing of immunization against pneumococcal infection													
Однократная иммунизация Single immunization		Двукратная иммунизация Two-time immunization		Полный курс иммунизации (2 вакцинации и ревакцинация) Complete immunization schedule (2 vaccinations and revaccination)		Непривитые Unvaccinated		Первая иммунизация проведена в возрасте The first immunization was performed at the age of					
								0–5 мес. 0–5 month		6 мес. – 1 год 6 month – 1 year		1 год 1 мес. – 2 года 1 year 1 month – 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, %
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

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-70-75>

Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологических вирусных инфекций

В. И. Сергевнин*¹, М. А. Трясолобова²

¹ ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ

² ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»

Резюме

Актуальность. Актуальность проблемы неполиомиелитной энтеровирусной инфекции определяется широким распространением патогенов, возникновением вспышечной заболеваемости, полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфической профилактики. Чаще всего неполиомиелитная энтеровирусная инфекция протекает бессимптомно. Клинически выраженными формами могут быть серозный менингит, герпетическая ангина, экзематозная лихорадка, везикулярный фарингит, гастроэнтерит, эпидемическая миалгия (плевродиния), тонзиллит, миокардит, перикардит, геморрагический конъюнктивит, увеит и др. **Цель работы** – сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса и ведущих факторов передачи возбудителей серозного менингита (СМ), герпетической ангины (ГА) и гастроэнтерита (ГЭ) энтеровирусной этиологии. **Материалы и методы.** Проявления эпидемического процесса СМ, ГА и ГЭ изучали по данным официальной регистрации заболеваемости населения г. Перми в 2010–2017 гг. С использованием аналитического приема «случай-контроль» проведено эпидемиологическое обследование 350 эпидемических очагов СМ, 142 очагов ГА и 61 очага ГЭ. **Результаты.** По данным официальной регистрации, показатели заболеваемости НЭВИ населения г. Перми в течение последних 7 лет (2010–2017 гг.) колебались от 0,3 до 21,5, составив в среднем 5,4 на 100 тыс. населения. Регистрировались в основном три клинические формы – серозный менингит, герпетическая ангина, гастроэнтерит, доля которых составила 45,3; 36,6 и 12,4% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о сходстве проявлений эпидемического процесса СМ, ГА и ГЭ энтеровирусной этиологии. **Выводы.** При всех клинических вариантах энтеровирусной инфекции приоритетную роль играет водный путь передачи возбудителя за счет употребления воды централизованных и децентрализованных источников водоснабжения, а также купания в открытых водоемах.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, серозный менингит, герпетическая ангина, гастроэнтерит, проявления эпидемического процесса, пути передачи возбудителя

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергевнин В. И., М. А. Трясолобова. Проявления эпидемического процесса и ведущие факторы передачи возбудителей основных клинических форм энтеровирусной инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 70–75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-70-75>

Epidemic Process Manifestations and Leading Factors of Transmission of The Pathogenes of the Enterovirus Infection Basic Clinical Forms

V.I. Sergevnin*¹, M.A. Tryasolobova²

¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia

² Center of Hygiene and Epidemiology in Perm Region

Abstract

Relevance. The urgency of the problem of non-polio enterovirus infection is determined by the wide spread of pathogens, the occurrence of outbreak of morbidity, polymorphism of clinical manifestations and the lack of specific prophylaxis. Most often non-polio enterovirus infection is asymptomatic. Clinically expressed forms can be serous meningitis, herpetic sore throat, eczematous fever, vesicular pharyngitis, gastroenteritis, epidemic myalgia (pleurodynia), tonsillitis, myocarditis, pericarditis, hemorrhagic conjunctivitis, uveitis, etc. The aim of the work is a comparative evaluation of the epidemic process manifestations and the leading factors of serous meningitis (SM) pathogens, enterovirus etiology herpetic angina (HA) transmission and enterovirus etiology gastroenteritis (GE).

Materials and methods. Manifestations of the epidemic process of SM and HA were studied according to the official registration

* Для переписки: Виктор Иванович Сергевнин – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, ПГМУ. (342) 2334015, 89125929140, viktor-sergevnin@mail.ru. ©Сергевнин В. И. и др.

* For correspondence: Viktor I. Sergevnin – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Epidemiology with course of Hygiene and Epidemiology of the Faculty of Additional Professional Education Perm State Medical

of the incidence of the population of Perm for the 2010–2017. In conditions of analytical «case-control» method the epidemiological survey of 350 epidemiological focuses of SM and 142 focuses of HA and 61 focuses of GE were conducted. **Results.** According to official registration data, the incidence rates of NEVI in the population of Perm during the last 7 years (2010–2017) ranged from 0.3 to 21.5, averaging 5.4 per 100 thousand population. There were mainly three clinical forms registered - serous meningitis, herpetic sore throat, gastroenteritis, the proportion of which was 45.3; 36.6 and 12.4%, respectively. The findings clearly demonstrate that it is similarity between epidemic process manifestations of SM, HA and enterovirus etiology gastroenteritis. **Conclusion.** In both clinical variants of enterovirus infection the priority role is the water way of transmission of the pathogen by drinking water from centralized and decentralized sources of water system, as well as swimming in surface water.

Key words: enterovirus infection, serous meningitis, herpetic angina, gastroenteritis, epidemic process manifestations, pathogen's ways of transmission

No conflict of interest to declare.

For citation: Sergevnin VI, Tryasolobova MA. Epidemic process manifestations and leading factors of transmission of the pathogenes of the enterovirus infection basic clinical forms. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 70–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-70-75>

Введение

Актуальность проблемы неполиомиелитной энтеровирусной инфекции (НЭВИ) определяется широким распространением возбудителей, возникновением вспышечной заболеваемости, полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием средств специфической профилактики [1]. Чаще всего НЭВИ протекает бессимптомно [2]. Клинически выраженными формами могут быть серозный менингит (СМ), герпетическая ангина (ГА), экзантематозная лихорадка, везикулярный фарингит, гастроэнтерит (ГЭ), эпидемическая миалгия (плевродиния), тонзиллит, миокардит, перикардит, геморрагический конъюнктивит, увеит и др. На большинстве территорий наиболее часто регистрируются СМ, ГА и ГЭ [3–5]. Эти варианты НЭВИ клинически различаются очень существенно. СМ представляет собой тяжелее системное заболевание, тогда как ГА и ГЭ протекают доброкачественно и обычно заканчиваются в течение нескольких дней [2]. При этом для НЭВИ характерны два механизма передачи возбудителей – фекально-оральный (основной) и аэрозольный (дополнительный) [2]. Не исключено, что соотношение этих механизмов и соответствующих путей передачи возбудителей при СМ, ГА и ГЭ неодинаково.

Цель работы – сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса и ведущих факторов передачи возбудителей серозного менингита, герпетической ангины и гастроэнтерита энтеровирусной этиологии.

Материалы и методы

Проявления эпидемического процесса СМ, ГА и ГЭ изучали по данным официальной регистрации заболеваемости населения г. Перми в 2010–2017 гг. Проведено эпидемиологическое обследование 350 эпидемических очагов СМ, 142 очагов ГА и 61 очага ГЭ по месту жительства заболевших, зарегистрированных на территории г. Перми. В очагах опрашивали заболевших о купании в открытых водоёмах в течение недели

до появления клинических симптомов, об употреблении некипяченой воды из различных источников, бутилированной воды, а также о наиболее значимых эпидемиологических продуктах (овощи, фрукты, ягоды и приготовленные из них блюда, молоко и молочные продукты). Параллельно о характере водопользования и питания опрашивали контрольных лиц того же возраста и социального состава из числа пациентов с первичным диагнозом СМ, ГА и ГЭ, имеющих отрицательный результат лабораторного обследования на энтеровирусы. Общее количество контрольных лиц относительно больных СМ составило 175 человек, больных ГА – 142 человека, больных ГЭ – 61 человек.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica 6» и WinPepi (PEPI-for-Windows). Рассчитывали 95% доверительные интервалы показателей (ДИ). Оценку достоверности различий показателей определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. В ходе оценки факторов риска **рассчитывали отношения шансов (Odds Ratio, OR)** и соответствующие 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Внутригодовую (помесячную) динамику заболеваемости изучали по методике И. П. Палтышева и А. Н. Герасимова [6].

Результаты и обсуждение

По данным официальной регистрации, показатели заболеваемости НЭВИ населения г. Перми в течение последних 7 лет (2010–2017 гг.) колебались от 0,3 до 21,5, составив в среднем 5,4 на 100 тыс. населения. Регистрировались в основном три клинические формы – СМ, ГА и ГЭ, доля которых составила 45,3; 36,6 и 12,4% соответственно.

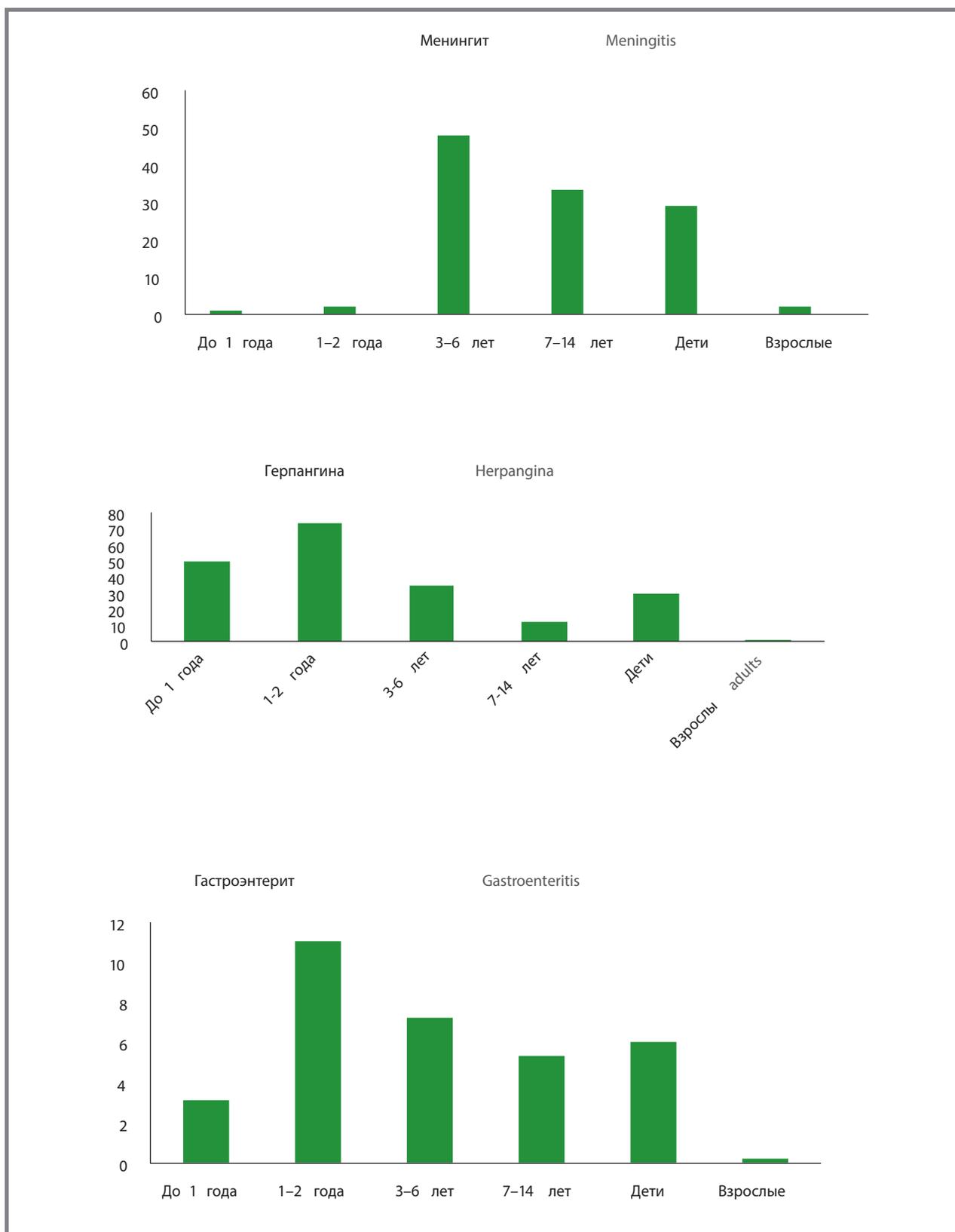
Анализ заболеваемости СМ по возрасту показал (рис. 1), что дети болели чаще взрослых в 13,4 раза ($\chi^2 = 21,8$; $p = 0,0005$), ГА – в 54,1 ($\chi^2 = 221,6$; $p = 0,0005$), ГЭ – в 27,4 раза ($\chi^2 = 335,9$; $p = 0,0005$). Среди детей при СМ группой риска являлись дети 3–6 и 7–14 лет, достоверных различий между группами

Original Articles

Рисунок 1.

Заболееваемость серозным менингитом, герпангиной и гастроэнтеритом разных возрастных групп населения за 2010–2017 гг. (в показателях на 100 тыс.)

Figure 1. The incidence of serous meningitis, herpangina and gastroenteritis of different age groups for 2010–2017. (per 100 thousand)



не выявлено ($\chi^2 = 2,5$; $p = 0,1$). Показатель заболеваемости был в 49,4 и 33,3 раза выше среди детей 3–6 и 7–14 лет, чем у детей до года ($\chi^2 = 447,6$ и 297,8;

$p = 0,0005$ в обоих случаях) и в 22,8 и 15,7 раза выше, чем среди детей 1–2 лет ($\chi^2 = 436,6$ и 287,8; $p = 0,0005$ в обоих случаях).

ГА значительно чаще встречалась среди детей раннего и младшего возраста. Среди детей до года, 1–2 лет и 3–6 лет показатель заболеваемости был выше, чем среди детей 7–14 лет, в 2,8–6 раз ($\chi^2 = 21,3-42,4-9,5$; $p = 0,0005-0,003$). При этом максимальная интенсивность эпидемического процесса была отмечена среди детей 1–2 лет, заболеваемость которых в 1,5 раза превысила заболеваемость детей до года ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,003$) и в 2,1 раза – детей 3–6 лет ($\chi^2 = 3,5$; $p = 0,0009$).

ГЭ значительно чаще регистрировался среди детей 1–2 лет, заболеваемость которых в 3,8 раза превысила заболеваемость детей до 1 года ($\chi^2 = 132,4$; $p = 0,0005$), в 1,6 раза – детей 3–6 лет ($\chi^2 = 173,2$; $p = 0,0005$), в 2,2 раза – детей 7–14 лет ($\chi^2 = 248,7$; $p = 0,0005$).

Организованные дети 3–6 лет вошли в группу риска по заболеваемости СМ, среди которых показатель инцидентности оказался выше, чем среди детей неорганизованных того же возраста в 2,4 раза, организованных детей 1–2 лет – в 52,3 раза, неорганизованных 1–2 лет – в 23,3 раза, школьников – в 1,6 раза ($\chi^2 = 7,3-80,0$; $p = 0,0005-0,008$). При ГА и ГЭ в группу риска вошли организованные дети 1–2 лет, среди которых интенсивность эпидемического процесса была выше, чем среди неорганизованных детей того же возраста соответственно в 3,9 и 1,6 раза, организованных детей 3–6 лет – в 5,5 и 4,2, неорганизованных 3–6 лет – в 9,1 и 8,5 раза, школьников – в 18,8 и 7,5 раза (при ГА $\chi^2 = 37,9-99,3$; $p = 0,0005$, при ГЭ $\chi^2 = 6,8-24,2$; $p = 0,01-0,0005$).

Различия в возрастной заболеваемости СМ, с одной стороны, и ГА – с другой, а именно преимущественную регистрацию заболеваемости СМ среди

детей 3–14 лет, а ГА и ГЭ среди детей 1–2 лет можно объяснить более тяжелым клиническим течением СМ по сравнению с ГА и ГЭ. Очевидно, что при возникновении СМ за медицинской помощью обращаются не только дети младшего возраста, но и лица более старшего возраста и взрослые. В то же время при заболевании ГА и ГЭ дети старшего возраста и взрослые, вероятно, обращаются за медицинской помощью не всегда.

Было выявлено (рис. 2), что в 2010–2017 гг. эпидемический процесс СМ, ГА и ГЭ носил круглогодичный характер с сезонным подъемом, в период которого доля заболеваемости достигла соответственно 54,2, 45,8 и 51,4%. Сезонный подъем заболеваемости (превышение показателя верхнего предела круглогодичной формы эпидемического процесса) в среднем за анализируемый период времени при всех клинических формах НЭВИ наступал в июле и заканчивался в октябре. Максимальный уровень заболеваемости был отмечен в августе. Иными словами, как при СМ, так и при ГА и ГЭ наблюдалась ярко выраженная сезонность эпидемического процесса в теплый летне-осенний период года.

Эпидемиологическое обследование эпидемических очагов выявило ведущее значение водного пути передачи возбудителя при всех изучаемых формах НЭВИ (табл. 1).

При СМ отмечена достоверная связь случаев заболевания с купанием в открытых водоемах ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,02$, OR = 1,7, ДИ = 1,0–2,6), употреблением некипяченой воды централизованных источников ($\chi^2 = 4,4$, $p = 0,03$, OR = 1,6, ДИ = 1,0–3,0), нецентрализованных источников ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,03$, OR = 1,7, ДИ = 1,0–2,8), свежих овощей, фруктов,

Рисунок 2.

Внутригодовая динамика заболеваемости населения г. Перми серозным менингитом, герпангиной и гастроэнтеритом за 2010–2017 гг.

Figure 2. Intra-annual dynamics of the incidence of serous meningitis, herpangina and gastroenteritis in 2010–2017 in the city of Perm.

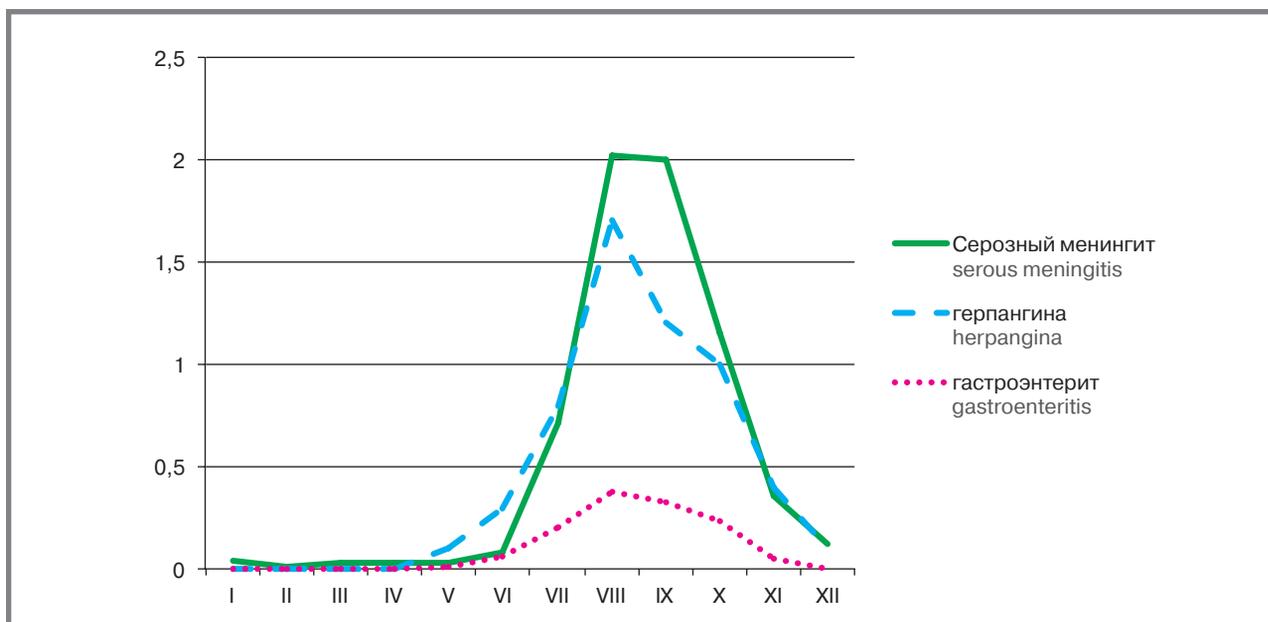


Таблица 1.

Результаты опроса заболевших серозным менингитом (СМ), герпетической ангиной (ГА) и гастроэнтеритом (ГЭ) и лиц контрольных групп на наличие в анамнезе некоторых факторов риска

Table 1. The results of a survey of patients with serous meningitis (SM), herpeticangin (HA) and gastroenteritis (GE) and persons of control groups for a history of some risk factors

Потенциальные факторы риска Potential risk factors	Клинические формы Clinical forms	Доля лиц, у которых в анамнезе были факторы риска, % Percentage of persons with a history of risk factors		χ^2 (p)	OR (ДИ CI)
		больные sick	здоровые healthy		
Употребление некипяченой воды нецентрализованных источников Use of unboiled water from non-centralized sources	СМ SM	23,7	15,4	4,3 (0,03)	1,7 (1,0–2,8)
	ГА HA	19,5	11,4	3,1 (0,07)	1,8 (0,9–3,7)
	ГЭ GE	9,8	4,9	0,5 (0,48)	2,1 (0,4–11,2)
Употребление некипяченой воды централизованных источников Use of unboiled water from centralized sources	СМ SM	21,1	13,1	4,4 (0,03)	1,6 (1,0–3,0)
	ГА HA	22,9	8,1	11,3 (0,001)	3,4 (1,5–7,2)
	ГЭ GE	22,9	8,1	4,0 (0,04)	3,3 (1,0–11,5)
Употребление бутилированной воды Drinking bottled water	СМ SM	22,8	17,7	1,5 (0,22)	1,3 (0,8–2,2)
	ГА HA	32,4	14,1	12,7 (0,001)	2,9 (1,5–5,3)
	ГЭ GE	27,8	16,3	1,7 (0,19)	1,9 (0,8–5,2)
Купание в открытых водоёмах Bathing in open water	СМ SM	31,4	21,4	5,6 (0,01)	1,7 (1,0–2,6)
	ГА HA	45,2	22,2	16,4 (0,0006)	2,8 (1,6–4,9)
	ГЭ GE	39,3	31,1	0,6 (0,43)	1,43 (0,6–3,2)
Употребление овощей, фруктов, ягод Eating vegetables, fruits, berries	СМ SM	75,1	59,1	10,1 (0,002)	2,0 (1,3–3,3)
	ГА HA	50,0	52,0	0,05 (0,82)	0,9 (0,5–1,4)
	ГЭ GE	55,7	47,5	0,5 (0,46)	1,4 (0,6–3,0)
Употребление молока и молочных продуктов Milk and dairy consumption	СМ SM	14,3	17,5	0,4 (0,42)	0,7 (0,4–1,4)
	ГА HA	25,6	24,3	0,02 (0,89)	1,1 (0,6–1,8)
	ГЭ GE	27,8	19,6	0,7 (0,39)	1,6 (0,6–3,9)

ягод и приготовленных из них блюд ($\chi^2 = 10,1$, $p = 0,002$, OR = 2,0, ДИ = 1,3–3,3). Отсутствовала статистически значимая связь случаев заболевания с употреблением бутилированной воды, а также молоком и молочными продуктами.

При ГА отмечена достоверная связь случаев заболевания с купанием в открытых водоемах ($\chi^2 = 16,4$; $p = 0,0006$, OR = 2,9, ДИ = 1,7–4,9), употреблением некипяченой воды централизованных источников ($\chi^2 = 11,4$, $p = 0,001$, OR = 3,4, ДИ = 1,6–7,3) и бутилированной воды ($\chi^2 = 12,8$, $p = 0,001$, OR = 2,9, ДИ = 1,6–5,4). Не было достоверной связи случаев заболевания с употреблением некипяченой воды нецентрализованных источников, употреблением сырых овощей, фруктов, ягод и приготовленных из них блюд, а также молочных продуктов.

При ГЭ была обнаружена эпидемиологическая связь случаев заболевания только с употреблением некипяченой воды централизованных источников ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,04$, OR = 3,3, ДИ = 1,0–11,5).

Выводы

1. Результаты изучения свидетельствуют о сходстве проявлений эпидемического процесса передачи возбудителей СМ, ГА и ГЭ энтеровирусной этиологии.
2. Установлены различия в возрастной структуре болеющих СМ, ГА и ГЭ: среди детей 3–14 лет чаще регистрируется СМ, а ГА и ГЭ – среди детей 1–2 лет.
3. Сезонный подъем заболеваемости (превышение показателя верхнего предела круглогодичной формы эпидемического процесса) в среднем за анализируемый период времени при всех клинических формах НЭВИ наступал в июле и заканчивался в октябре.
4. При всех изученных клинических вариантах НЭВИ приоритетную роль играет водный путь передачи возбудителя, который реализуется за счет употребления воды централизованных и нецентрализованных источников водоснабжения, а также купания в открытых водоемах.

Литература

1. Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции. СП 3.1.2950-11.
2. Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции. МУ 3.1.1.2363-08.
3. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Зуева ВЛ, и др. Энтеровирусные инфекции в республике Беларусь // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. №5. С. 37–43.
4. Сапега Е.Ю., Троценко О.Е., Резник В.И., и др. Анализ проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Дальневосточном регионе в 2010 году // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2011. № 19. С. 18–22.
5. Фомина С.Г., Новикова Н.А. Энтеровирусы у детей с гастроэнтеритом (аналитический обзор) // Медиаль. 2014. Т.2, №12. С. 63–71.
6. Палтышев И.П., Герасимов А.Н. Методика определения сроков начала и окончания сезонных подъемов. Теоретические проблемы эпидемиологии и иммунологии. Тезисы докладов конференции. Нальчик. 1986. С. 52–55.

References

1. Prevention of the non-polyemic enteroviral infection. SR 3.1.2950-11. (In Russ.)
2. Epidemiological surveillance and prevention of the non-polyemic enteroviral infections. instructional guidelines (IG) 3.1.1.2363-08. (In Russ.)
3. Amvrosyeva TV, Poklonska NV, Zueva VL, et al. Enteroviral infections in Republic of Belarus. Epidemiology and infectious diseases. 2014;5:37-43. (In Russ.)
4. Sapega Elu, Trotsenko OE, Reznik VI, et al. Analysis of epidemic process manifestations of enteroviral infection in Far East region in 2010. Far Eastern Journal of Infectious Pathology. 2011;19:18-22. (In Russ.)
5. Fomina SG, Novikova NA. Enteroviruses in children with gastroenteritis (analytical survey). Medial. 2014;2(12):63-71. (In Russ.)
6. Paltyshev IP, Gerasimov AN. Method of determining the time of the beginning and ending of seasonal rises. Theoretical problems of the epidemiology of infectious immunology. Theses of the reports of conference in Nalchik. 1986;52-55. (In Russ.)

Об авторах

- **Виктор Иванович Сергевнин** – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, ПГМУ. (342) 2334015, +7 9125929140, viktor-sergevnin@mail.ru.
- **Марина Аркадьевна Тряслобова** – врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии в Пермском крае. 614016 г. Пермь, ул. Куйбышева, 50, +7 9125996950, antroponoz@yandex.ru, trjaslbva@rambler.ru.

Поступила: 29.07.2018. Принята к печати: 23.11.2018.

About the Authors

- **Viktor I. Sergevnin** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Epidemiology with course of Hygiene and Epidemiology of the Faculty of Additional Professional Education Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. 614990, Perm, Petropavlovskaya str., 26, PSMU. +7 (342) 233-40-15, 8(912)5929140, viktor-sergevnin@mail.ru.
- **Marina A. Tryasolobova** – epidemiologist of Centre of Hygiene and Epidemiology in Perm Region. 614016, Perm, Kujbysheva str., 50. +7 (912)5996950, antroponoz@yandex.ru, trjaslbva@rambler.ru.

Received: 29.07.2018. Accepted: 23.11.2018.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Новые случаи ВИЧ-инфекции в европейском регионе находятся на угрожающе высоком уровне, несмотря на прогресс, достигнутый в странах ЕС/ЕЭЗ (Копенгаген и Стокгольм, 28 ноября 2018 г. Пресс-релиз с сокращениями)

В прошлом году примерно у 160 000 человек в Европейском регионе ВОЗ была впервые диагностирована ВИЧ-инфекция; таким образом, 2017 г. стал еще одним годом с тревожной статистикой по числу новых случаев ВИЧ-инфекции в регионе. Внушает оптимизм тот факт, что рост общего числа случаев заболевания является не настолько резким, как в предыдущие годы.

В восточной части региона зарегистрировано более 130 000 впервые диагностированных случаев ВИЧ-инфекции – самый высокий показатель за всю историю регистрации. В то же время страны Европейского союза и Европейской экономической зоны (ЕС/ЕЭЗ) сообщили о снижении показателей впервые диагностированных случаев в основном за счет их сокращения на 20% среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, по сравнению с 2015 г.

По случаю 30-й годовщины Всемирного дня борьбы со СПИДом Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC) и Европейское региональное бюро ВОЗ опубликовали самые свежие данные об эпидемии ВИЧ-инфекции в Европейском регионе.

Ключевые данные

- В Европейском регионе ВОЗ в целом по-прежнему отмечается рост числа впервые диагностированных случаев ВИЧ-инфекции, но этот показатель растет более медленными темпами, чем в предыдущие годы. Одна из причин – поздняя диагностика.
- В восточной части Региона, где в 2017 г. было зарегистрировано более 130 000 впервые диагностированных случаев ВИЧ-инфекции, рост коэффициента заболеваемости в 2008–2017 гг. составил 68% по сравнению с 95% в 2007–2016 гг. В центральной части Региона рост коэффициента заболеваемости за аналогичные периоды составил соответственно 121 и 142%.
- Среди впервые диагностированных случаев ВИЧ-инфекции в восточной части Региона 59% произошли вследствие

передачи вируса при гетеросексуальном половом контакте. Эти данные необходимо внимательно проанализировать, поскольку информация о пути передачи регистрируется со слов диагностированных пациентов.

- Во всех странах региона ВИЧ-инфекция в несоразмерно большей степени поражает мужчин: 70% всех впервые диагностированных случаев ВИЧ-инфекции регистрируются среди мужчин.
- В 2017 г. диагноз ВИЧ-инфекция был поставлен более чем 25 000 человек в 30 из 31 страны ЕС/ЕЭЗ. Показатель заболеваемости в 2008 г. составил 6,9 на 100 тыс. населения. в 2017 г. – 6,2.
- Общее снижение числа новых случаев ВИЧ-инфекции в странах ЕС/ЕЭЗ, в первую очередь, произошло в результате сокращения на 20% числа впервые диагностированных случаев среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, в 2015–2017 гг., притом что данный путь передачи ВИЧ по-прежнему преобладает (38% в 2017 г.). Также имеет место сокращение числа впервые диагностированных случаев, относимых на счет гетеросексуальной передачи ВИЧ, среди лиц, проживающих в странах с генерализованной эпидемией ВИЧ-инфекции.
- Несмотря на ощутимый прогресс в сокращении числа новых диагностированных случаев ВИЧ-инфекции, общие показатели продолжают расти примерно в трети стран ЕС/ЕЭЗ.
- В регионе в целом число случаев СПИДа продолжало снижаться. В восточной части ситуация начала стабилизироваться, и в период между 2012 и 2017 гг. число случаев СПИДа сократилось на 7%. В ЕС/ЕЭЗ 9 из 10 (89%) случаев СПИДа, диагностированных в 2017 г., были выявлены в течение всего лишь 90 дней после постановки диагноза ВИЧ-инфекция; это говорит о том, что большинство случаев СПИДа в странах ЕС/ЕЭЗ можно было бы предотвратить за счет ранней диагностики.

Источник: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2018/new-hiv-diagnoses-at-alarming-high-levels-in-the-european-region-despite-progress-in-eueea>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-76-80>



Активное эпидемиологическое наблюдение – залог эффективной профилактики инфекции в детской хирургии

А. А. Малашенко*^{1,2}, Б. И. Асланов¹, В. В. Нечаев¹

¹ ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса», Санкт-Петербург

Резюме

О распространенности инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ) в детской хирургии часто судят по экстраполяциям данным, полученным в основном в исследованиях во взрослой популяции. В России информация о реальных значениях заболеваемости ИОХВ в детской хирургии практически отсутствует. Известно, что одной из причин низкой эффективности профилактики ИОХВ является слабая система эпидемиологического наблюдения, что ведет к отсутствию данных о факторах риска и недооценке актуальности проблемы. Целый ряд профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития ИОХВ, доказали свою эффективность у взрослых хирургических пациентов. Одно из ведущих мест в профилактике принадлежит периоперационной антибиотикопрофилактике (ПАП). **Цель исследования**, проведенного на базе Детской городской больницы № 19 им. К. А. Раухфуса, Санкт-Петербург, состояла в выявлении эпидемиологических особенностей инфекций в области хирургического вмешательства в детской хирургии, совершенствование методов эпидемиологического наблюдения и оценка эффективности ПАП при проведении хирургических операций у детей.

Результаты, полученные в ходе ретроспективного и проспективного эпидемиологических наблюдений среди пациентов хирургических отделений. В отделениях детской хирургии показатели частоты ИОХВ имеют высокие значения. Эффективность выявления реальной заболеваемости ИОХВ зависит от методов эпидемиологического наблюдения: 3,8 на 100 операций при использовании стандартных подходов и 11,6 на 100 операций при использовании специально разработанных карт активного эпидемиологического наблюдения. Частота ИОХВ отличается в зависимости от типа хирургического отделения: 3,8 на 100 операций в отделении травматологии, 7,1 в нейрохирургическом отделении и 15,3 в отделении общей хирургии. В этиологической структуре ИОХВ преобладает *S. aureus* (46,5%), на второй и третьей позициях находятся соответственно *E. coli* (22,2%) и *S. epidermidis* (16,7%). Периоперационная антибиотикопрофилактика является эффективным методом предотвращения ИОХВ в детской хирургии (показатель отношения шансов OR по результатам исследования «случай-контроль» составил 0,52 (95% ДИ = 0,3–0,8)).

Ключевые слова: инфекция связанная с оказанием медицинской помощи, инфекция в области хирургического вмешательства, детская хирургия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Малашенко А. А., Асланов Б. И., Нечаев В. В. Активное эпидемиологическое наблюдение – залог эффективной профилактики инфекции в детской хирургии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 76–80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-76-80>

Active Epidemiological Surveillance: the Key for Effective Infection Prevention in Pediatric Surgery

A. A. Malashenko*^{1,2}, B. I. Aslanov¹, V. V. Nechaev¹

¹ North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² K. A. Rauchfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

* Для переписки: Анастасия Александровна Малашенко – аспирант четвертого года обучения кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, врач-эпидемиолог Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса, +7(812)578-75-82, nastena7887@mail.ru. ©Малашенко А. А. и др.

* For correspondence: Anastasiya A. Malashenko – fourth year graduate student of the department of epidemiology, parasitology and disinfectology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, epidemiologist of Raufus children's multidisciplinary clinical center of high medical technologies. 8(812)578-75-82, nastena7887@mail.ru. ©Malashenko A. A. et al.

Abstract

Approaches to the prevention of surgical site infections (SSI) in pediatric surgery is an extrapolation of data obtained mainly from studies in the adult surgical patients. In Russia, data on the actual incidence of SSI in pediatric surgery are almost nonexistent. It is known that one of the reasons for the low effectiveness of SSI prevention is a weak system of epidemiological surveillance, which leads to an underestimation of risk factors and the urgency of the problem. A number of preventive measures aimed at preventing of SSI have shown efficacy in adult surgical patients. One of the leading position belongs to antimicrobial prophylaxis. The study was conducted in St. Petersburg State Children's city hospital № 19 named after K. A. Rauhfus. The data were obtained during a retrospective and prospective epidemiological surveillance among patients of surgical units.

It has been shown that SSIs in children have high morbidity. The effectiveness of detecting the real incidence of SSI depends on the methods of epidemiological surveillance: 3.8 per 100 surgeries using standard approaches of surveillance and 11.6 using specially developed forms of active epidemiological surveillance. The incidence of SSI varied depending on the type of surgical unit: 3.8 per 100 surgeries in the traumatology unit, 7.1 in the neurosurgical unit and 15.3 in the general surgery unit. In the etiologic structure, *S. aureus* predominates (46.5%), *E. coli* (22.2%) and *S. epidermidis* (16.7%) were respectively in the second and third positions. It has been shown that antimicrobial prophylaxis is an effective measure for prevention of SSI in pediatric surgery (the odds ratio OR in the case-control study was 0.52 (95% CI = 0.3–0.8)).

Key words: health care associated infection, surgical site infection, pediatric surgery

No conflict of interest to declare.

For citation: Malashenko A .A., Aslanov B. I., Nechaev V. V. Active Epidemiological Surveillance: the Key for Effective Infection Prevention in Pediatric Surgery. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 76–80 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-76-80>

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. ИСМП поражают в среднем 5–15% госпитализированных пациентов, нанося существенный социальный и экономический ущерб и занимая одно из ведущих мест в структуре смертности населения. Регистрируемый показатель распространенности ИСМП в России в десятки раз меньше, чем в Европейских странах, вероятно, вследствие недоучета. В России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется менее 30 тыс. случаев ИСМП, однако, по мнению экспертов, истинное число может составлять 2–2,5 млн случаев. В стране ежегодные затраты медицинских организаций растут из-за увеличения сроков пребывания пациента в стационаре на 60–85 млрд рублей [1–4].

Результаты многочисленных исследований, проводимых во всем мире, в том числе данные ВОЗ, показывают, что инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются одним из самых распространенных типов ИСМП [5, 6].

ИОХВ являются актуальной проблемой как взрослой, так и детской хирургии. Возникновение инфекции у хирургических пациентов увеличивает сроки госпитализации и стоимость лечения, влияет на послеоперационную заболеваемость и смертность.

На долю ИОХВ во взрослой популяции пациентов приходится от 15 до 25% регистрируемых внутрибольничных инфекций [7–9]. По международным данным, частота ИОХВ в детской популяции госпитализированных больных колеблется от 2,5 до 20% [7, 8]. Важно отметить, что проблема ИОХВ также связана с формированием и широким

распространением госпитальных штаммов микроорганизмов, обладающих устойчивостью к антибиотикам, что существенным образом влияет на качество лечения пациентов и эффективность профилактических мероприятий [10–12].

Целый ряд профилактических мер, направленных на предупреждение развития ИОХВ, в достаточной мере обоснован эпидемиологически и проверен на практике. Ведущее место среди них принадлежит периоперационной антибиотикопрофилактике (ПАП) [1–3].

Вместе с тем, подход и тактика использования ПАП в детской хирургии основаны на данных, полученных, в основном, ходе исследований, проведенных на взрослых популяциях пациентов. В связи с этим актуальность оценки эффективности ПАП в детской хирургии приобретает особое значение [3, 6].

Цель исследования – выявление эпидемиологических особенностей инфекций в области хирургического вмешательства в детской хирургии, совершенствование методов эпидемиологического наблюдения и оценка эффективности ПАП при проведении хирургических операций у детей.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Детской городской больницы № 19 им. К. А. Раухфуса Санкт-Петербурга, которая является многопрофильным стационаром, оказывающим в круглосуточном режиме экстренную высокотехнологичную медицинскую помощь детям с тяжелыми сочетанными травмами. Больница имеет преимущественно хирургический профиль. В исследовании участвовали пациенты данного стационара в возрасте от 0 до 17 лет.

Original Articles

Исследование было проведено в трех отделениях:

- травматологическом, которое оказывает экстренную и плановую медицинскую помощь детям с травмами и повреждениями опорно-двигательного аппарата различной локализации и с их последствиями, а также с ортопедическими заболеваниями;
- хирургическом, которое выполняет плановые хирургические вмешательства у детей с патологией и травмами органов брюшной полости и грудной клетки, а также круглосуточно оказывает экстренную хирургическую помощь;
- нейрохирургическом, специализирующемся на диагностике и лечении поражений ЦНС у детей.
- Исследование проводилось с 2013 по 2017 гг. и включало несколько этапов:
- Ретроспективное исследование, по данным за 2013 г., охватывало 5739 пациентов перечисленных выше отделений. В ходе данной части работы для оценки эпидемиологических характеристик ИОХВ проводилось изучение историй болезни, карт сестринского наблюдения за оперированными пациентами, протоколов оперативного вмешательства, данных микробиологических исследований.
- Проспективное исследование с охватом 1246 пациентов, госпитализированных в 2015–2017 гг. в травматологическое, нейрохирургическое, хирургическое отделения. Помимо вышеизложенных материалов дополнительно для сбора и анализа эпидемиологических данных были использованы карты активного эпидемиологического наблюдения, специально

адаптированные для данных отделений стационара, а также формы назначения антибиотиков.

Эффективность ПАП оценивалась в ходе проведения исследования «случай-контроль». В группу изучения («случай») входили 144 пациента с ИОХВ, в контрольную группу – 1102 пациента без данной патологии.

Для оценки статистической значимости полученных результатов были рассчитаны 95% доверительные интервалы и уровень значимости (p). Результаты считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ и при верхней границе доверительного интервала не выше 1. Для оценки относительного эффекта воздействия в исследованиях «случай-контроль» использовался показатель отношения шансов (OR) с расчетом его доверительных интервалов.

Результаты и обсуждение

В результате ретроспективного исследования, проведенного по данным за 2013 г., было выявлено, что из 5739 оперативных вмешательств при 218 развилась поверхностная ИОХВ. Обобщенный показатель инцидентности поверхностных ИОХВ составил 3,8 на 100 оперативных вмешательств. Глубокие ИОХВ или ИОХВ органа/полости за анализируемый период не регистрировались.

В результате проспективного исследования, осуществляемого по расширенным данным за 2015–2017 гг., было выявлено, что 144 из 1246 оперативных вмешательств во всех изученных хирургических отделениях были осложнены ИОХВ. Обобщенный показатель инцидентности составил 11,6 на 100 оперативных вмешательств, что в три

Рисунок 1.

Частота инфекций в области хирургического вмешательства в отделениях стационара

Figure 1. The frequency of infections in the area of surgical intervention in the wards

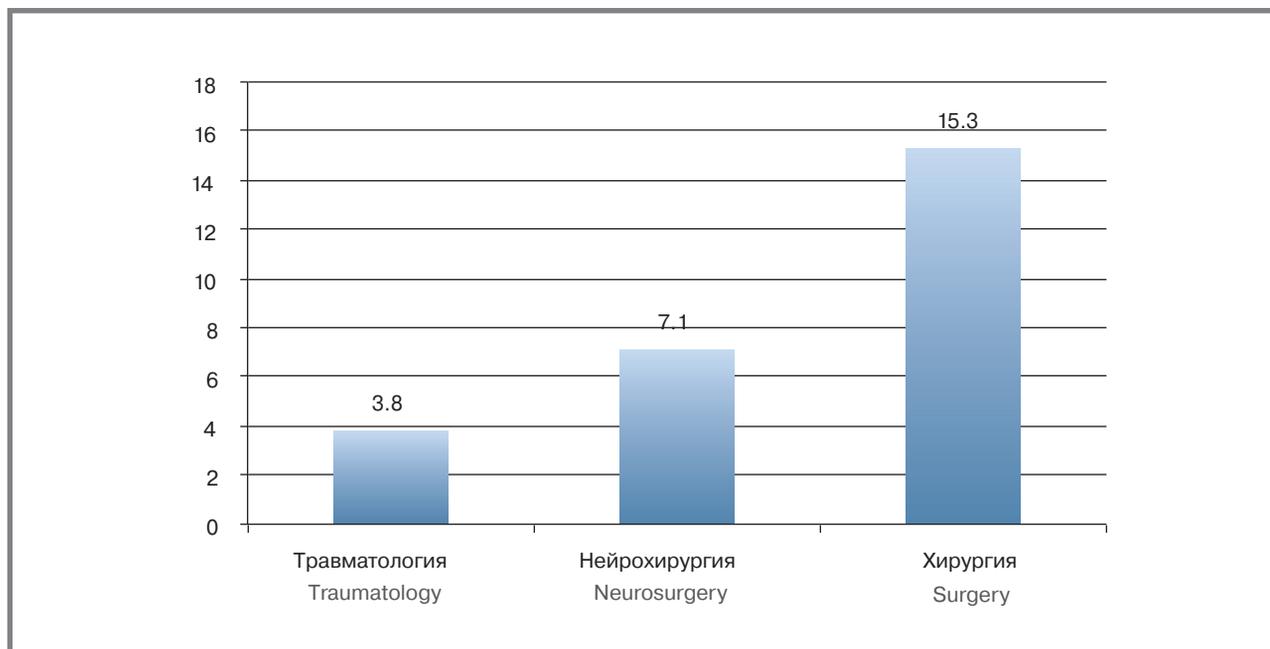
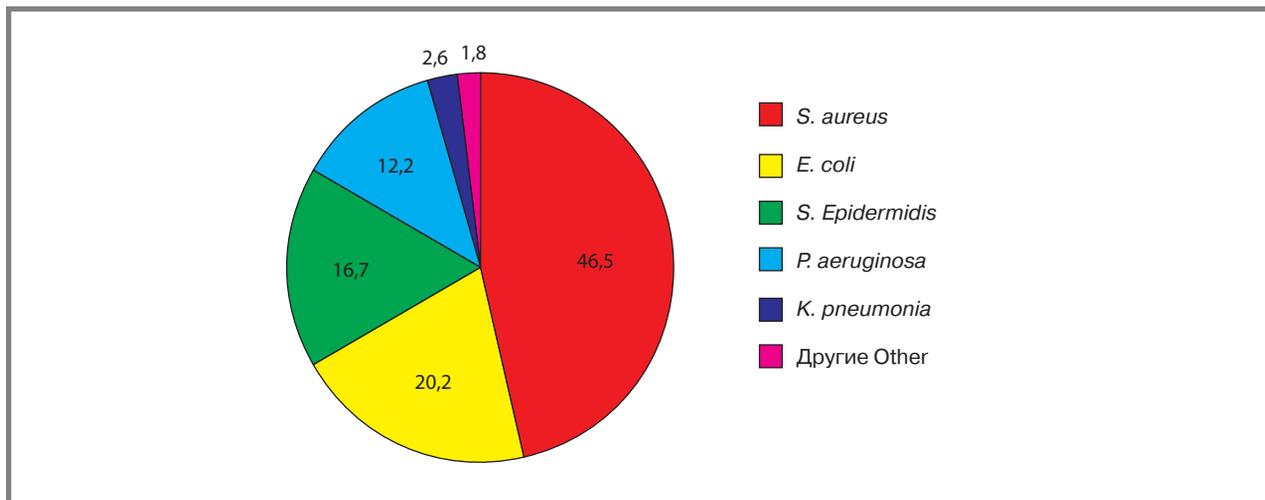


Рисунок 2.**Этиология инфекций в области хирургического вмешательства в изучаемых отделениях детского стационара****Figure 2. The etiology of infections in the field of surgical intervention in the studied departments of the children's hospital**

раза выше, чем при ретроспективном исследовании с использованием ограниченных данных.

Таким образом, очевидно, что активное эпидемиологическое наблюдение с использованием всех источников информации, доступных для госпитального эпидемиолога, позволяет выявлять показатели ИОХВ, приближенные к реальным значениям.

В травматологическом отделении показатель инцидентности ИОХВ составил 3,8 на 100 операций, в нейрохирургическом – 7,1 на 100 оперативных вмешательств. В отделении общей хирургии отмечалась наиболее высокая инцидентность ИОХВ, которая составила 15,3 на 100 операций (рис. 1).

При оценке частоты возникновения ИОХВ в различных хирургических отделениях было выявлено, что в нейрохирургии и отделении хирургии отмечались более высокие показатели инфекции, чем в травматологии.

Было выявлено, что ведущая этиологическая роль в развитии ИОХВ у детей в отделениях хирургического профиля принадлежит *S. aureus* (46,5%), на втором и третьем местах находились соответственно *E. coli* (20,2%) и *S. epidermidis* (16,7%) (рис. 2).

В ходе данного исследования была проведена оценка эффективности периоперационной антибиотикопрофилактики ИОХВ в детской хирургии.

Результаты исследования «случай-контроль» позволили убедительно продемонстрировать, что антимикробная профилактика ИОХВ, эффективность которой подтверждена многими исследованиями во взрослой популяции пациентов, является

эффективным мероприятием также и в детской хирургии. Из группы «случай», включавшей 144 пациента ПАП проводилась 29 больным (соответственно 115 пациентам ПАП не проводилась). В контрольной группе, состоявшей из 1102 пациентов без ИОХВ, ПАП была назначена 974 больным (128 пациентов из этой группы ПАП не получали). Показатель отношения шансов OR составил 0,52 (95% ДИ = 0,3–0,8), что позволяет говорить о высокой эффективности данного профилактического мероприятия.

Выводы

1. Выявлено, что в отделениях детской хирургии показатели частоты ИОХВ имеют высокие значения. Эффективность выявления реальных значений заболеваемости ИОХВ зависит от методов эпидемиологического наблюдения: 3,8% при использовании стандартных подходов и 11,6% при использовании специально разработанных карт активного эпидемиологического наблюдения.
2. Установлено, что частота ИОХВ отличается в зависимости от типа хирургического отделения: 3,8% – в отделении травматологии, 7,1% – в нейрохирургическом отделении и 15,3% – в отделении общей хирургии.
3. В этиологической структуре ИОХВ преобладает *S. aureus* (46,5%), на второй и третьей позициях находятся соответственно *E. coli* (22,2%) и *S. epidermidis* (16,7%).
4. Периоперационная антибиотикопрофилактика является эффективным методом предотвращения ИОХВ в детской хирургии (OR = 0,52 (95% ДИ = 0,3–0,8)).

Литература

1. Bucher B.T., Warner B.W., Dillon P.A. Antibiotic prophylaxis and the prevention of surgical site infection // *Curr Opin Pediatr.* 2011, Vol. 23, N 3. P. 334–338.
2. Classen D.C., et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection // *N. Engl. J. Med.* 1992, Vol. 326. P. 281–286.
3. Emori T.G., Gaynes R.P. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory // *Clin. Microbiol. Rev.*, 1993, Vol. 6 N 4. P. 428–442.

Original Articles

4. Khoshbin A.L., So J.P., Aleem I.S., et al. Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Children: A Prospective Cohort Study // *Ann Surg.* 2015, Vol. 262, N 2. P. 397–402.
5. Albers B.A., Patka P., Haarman H.J., Kostense P.J. Cost effectiveness of preventive antibiotic administration for lowering risk of infection by 0.25% // *Unfallchirurg.* 1994, Vol. 97, N 12. P. 625–628.
6. Boyce J.M., Potter-Bynoe G., Dziobek L. Hospital reimbursement patterns among patients with surgical wound infections following open heart surgery // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1990, Vol. 11, N 2. P. 89–93.
7. Linam W.M., Margolis P.A., Staat M.A., et al. Risk factors associated with surgical site infection after pediatric posterior spinal fusion procedure // *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009, Vol. 30. P. 109–116.
8. Raval M.V., Dillon P.W., Bruny J.L., et al. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Pediatric: a phase 1 report // *J Am Coll Surg.* 2011, Vol. 212. P. 1–11.
9. Yeung L.C., Cunningham M.L., Allpress A.L., et al. Surgical site infections after pediatric intracranial surgery for craniofacial malformations: frequency and risk factors // *Neurosurgery.* 2005, Vol. 56. P. 733–739.
10. Mangram A.J. et al. Guideline for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999, Vol. 20. P. 250–278.
11. Poulsen K.B., Jepsen O.B. Failure to detect a general reduction of surgical wound infections in Danish hospitals // *Dan. Med. Bull.*, 1995, Vol. 42, P. 485–488.
12. Vegas A.A., Jodra V.M., Garcia M.L. Nosocomial infection in surgery wards: a controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization // *Eur. J. Epidemiol.* 1993, Vol. 9, N 5. P. 504–510.

References

1. Bucher BT, Warner BW, Dillon PA. Antibiotic prophylaxis and the prevention of surgical site infection. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23 (3): 334–338.
2. Classen DC, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 281–286.
3. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin. Microbiol. Rev.* 1993; 6 (4): 428–442.
4. Khoshbin AL, So JP, Aleem IS, et al. Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2015; 262 (2): 397–402.
5. Albers BA, Patka P, Haarman HJ, et al. Cost effectiveness of preventive antibiotic administration for lowering risk of infection by 0.25%. *Unfallchirurg.* 1994; 97 (12): 625–628.
6. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Dziobek L. Hospital reimbursement patterns among patients with surgical wound infections following open heart surgery. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1990; 11 (2): 89–93.
7. Linam WM, Margolis PA, Staat MA, et al. Risk factors associated with surgical site infection after pediatric posterior spinal fusion procedure. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 109–116.
8. Raval MV, Dillon PW, Bruny JL, et al. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Pediatric: a phase 1 report. *J Am Coll Surg.* 2011; 212: 1–11.
9. Yeung LC, Cunningham ML, Allpress AL, et al. Surgical site infections after pediatric intracranial surgery for craniofacial malformations: frequency and risk factors. *Neurosurgery.* 2005; 56: 733–739.
10. Mangram AJ, et al. Guideline for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999; 20: 250–278.
11. Poulsen KB, Jepsen OB. Failure to detect a general reduction of surgical wound infections in Danish hospitals. *Dan. Med. Bull.* 1995; 42: 485–488.
12. Vegas AA, Jodra V, Garcia ML. Nosocomial infection in surgery wards: a controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization. *Eur. J. Epidemiol.* 1993; 9 (5): 504–510.

Об авторах

- **Анастасия Александровна Малашенко** – аспирант четвертого года обучения кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, врач-эпидемиолог Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса», 8(812)578-75-82, nastena7887@mail.ru.
- **Батырбек Исмаилович Асланов** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова 8(812)543-13-21. E-mail: Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru.
- **Виталий Владимирович Нечаев** – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 8(812) 717-60-51. nechaev-tropica@mail.ru

Поступила: 7.06.2018. Принята к печати: 20.10.2018.

About the Authors

- **Anastasiya A. Malashenko** – fourth year graduate student of the department of epidemiology, parasitology and disinfectology North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, epidemiologist of Rauhhus children's multidisciplinary clinical center of high medical technologies. 8(812)578-75-82, nastena7887@mail.ru.
- **Batyrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of epidemiology, parasitology and disinfectology, of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 8(812)543-13-21, Batyrbek.Aslanov@szgmu.ru
- **Vitaly V. Nechaev** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of infectious diseases of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 8(812)717-60-51, nechaev-tropica@mail.ru.

Received: 7.06.2018. Accepted: 20.10.2018.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О ситуации по заболеваемости гриппом и ОРВИ и ходом иммунизации населения

(Пресс-релиз от 12.12.2018 г.)

По информации ЕРБ ВОЗ, во всех странах Европейского региона ВОЗ активность гриппа продолжает оставаться на уровнях межсезонных показателей, в ряде стран регистрируются спорадические случаи заболевания гриппом.

На 49 неделе (3.12.2018–9.12.2018) в целом на территории Российской Федерации отмечается низкая заболеваемость гриппом и ОРВИ.

По совокупному населению превышение недельных эпидемических порогов заболеваемости ОРВИ и гриппом зарегистрировано в одном субъекте Российской Федерации. Превышение эпидпорога заболеваемости ОРВИ и гриппом по центральному городу без превышения эпидпорога по субъекту Российской Федерации зафиксировано в двух городах.

В возрастной группе детей 0–2 года превышение недельных эпидпорогов заболеваемости ОРВИ и гриппом зафиксировано в одном субъекте Российской Федерации, среди детей возрастной группы 3–6 лет – также в одном субъекте Российской Федерации, среди детей

в возрасте 7–14 лет – в трех субъектах Российской Федерации.

Среди лиц старше 15 лет недельные пороги заболеваемости ОРВИ и гриппом не были превышены.

Заболеваемость респираторными вирусными инфекциями обусловлена преимущественно вирусами негриппозной этиологии (вирусы парагриппа, аденовирусы, РС-вирусы, другие вирусы негриппозной этиологии). Вместе с тем, в пейзаже циркулирующих вирусов возросла доля вирусов гриппа (преимущественно типа А).

Роспотребнадзором осуществляется мониторинг за иммунизацией населения против гриппа.

Вакцинация проводится во всех субъектах Российской Федерации, на 10.12.2018 привито более 69 млн человек, в т. ч. на средства, выделенные за счет других источников, привито более 8,1 млн человек, из них за счет работодателей – более 5,6 млн человек.

Ситуация находится на контроле Роспотребнадзора.

Источник: http://rospotrebнадzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=10974

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-81-86>

Эпидемиологическая оценка факторов риска репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии у детей и подростков: результаты исследования «случай-контроль»

Т. М. Чиркина, Т. А. Душенкова, Б. И. Асланов, С. В. Рищук

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России

Резюме

Введение. В современный период отмечается рост эндокринных и уроандрологических заболеваний среди детей и подростков, оказывающих влияние на репродуктивный потенциал в будущем. К данной патологии относят ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз), задержку полового созревания, крипторхизм и варикоцеле. Несмотря на широкое разнообразие исследований, касающихся проблем бесплодия, в настоящее время данных о факторах риска репродуктивно значимой патологии недостаточно. **Цель.** Провести эпидемиологическую оценку факторов риска репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии у детей и подростков Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** Для проведения эпидемиологического исследования в период с 2015 по 2017 гг. был проведен анкетный опрос 1456 родителей детей и подростков. **Результаты и обсуждение.** В качестве фактора риска, связанного с состоянием здоровья ребенка, отмечается влияние вируса краснухи на развитие сахарного диабета у девочек (OR 2,7, ДИ 1,3–5,5). Среди факторов, связанных с состоянием здоровья родителей, обнаружено влияние тиреодной патологии (2,7; 1,3–5,5), ожирения отца или матери (8,4; 2,5–27,7), варикозного расширения вен матери (5,0; 1,8–14,0), а также сердечно-сосудистых заболеваний отца (28,7; 3,4–237,6). Выявлена взаимосвязь между инсулинонезависимым сахарным диабетом близких родственников (бабушки и дедушки) и ожирением (3,5; 1,8–6,8) и сахарным диабетом 1 типа (6,8; 3,8–12,7) у мальчиков. Замечено, что токсикоз (2,5; 1,4–4,6), угроза прерывания беременности (2,8; 1,4–5,8), кровотечения (5,1; 3,2–1,9), выкидыши (3,3; 1,2–8,9), период между рождением детей менее 2 лет (2,7; 1,1–6,9), а также вес ребенка при рождении менее 2 кг (5,7; 1,2–26,5) или более 4 кг (5,1; 2,1–12,4) являются факторами риска репродуктивно значимой патологии. Существует взаимосвязь между искусственным питанием и развитием ожирения в группе мальчиков (6,5; 2,2–19,0). Также в исследовании обнаружено негативное влияние на ребенка курения (3,4; 1,6–7,3) и алкоголя (2,1; 1,2–3,8). Использование подгузников в возрасте старше 1 года является фактором риска крипторхизма и варикоцеле (2,8; 1,4–5,6).

Ключевые слова: репродуктивно значимая патология, репродуктивный риск, заболевания детей, здоровье ребенка

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чиркина Т. М., Душенкова Т. А., Асланов Б. И., Рищук С. В. Эпидемиологическая оценка факторов риска репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии у детей и подростков: результаты исследования «случай-контроль». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 81-86. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-81-86>

Evaluation of Risk Factors for Reproductive Significant Disorders in Children and Adolescent: a Case-Control Study results

T. M. Chirkina, T. A. Dushenkova, B. I. Aslanov, S. V. Rischuk

Federal State Budget Institution of higher education «Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov» under the Ministry of Public Health of the Russian Federation

Abstract

High incidence of endocrine and uroandrogenic disorders among children and adolescents results in negative reproductive potential in the future. These disorders include obesity, diabetes, thyroid disease (autoimmune thyroiditis, hypothyroidism), delayed puberty, cryptorchidism and varicocele. Despite a wide variety of studies on the problem of infertility, information about risk factors

* Для переписки: Татьяна Михайловна Чиркина – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. +7 (953) 362-12-83, tatyana-chirkina@bk.ru. © Чиркина Т. М. и др.

* For correspondence: Tatyana M. Chirkina – graduate student of department of epidemiology, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. +7 (953) 362-12-83, Tatyana-chirkina@bk.ru. © Chirkina T. M. et al.

of reproductively significant pathology is currently of limited. Purpose. The aim of the present study was to evaluate the risk factors for reproductively significant endocrine and uroandrologic diseases in children and adolescents in St. Petersburg. Materials and methods. A questionnaire survey of 1 456 parents of children and adolescents was conducted during the period from 2015 to 2017. Results and discussion. It was found that a history of rubella was associated with diabetes mellitus in girls (OR 2.7, CI 1.3–5.5). Risk factors related to the parents' health were thyroid pathology (2.7; 1.3–5.5), obesity (8.4; 2.5–27.7), varicose veins of mother (5.0; 1.8–14.0), cardiovascular diseases of father (28.7; 3.4–237.6). Insulin-independent diabetes mellitus of close relatives (grandparents) was associated with obesity (3.5; 1.8–6.8) and type 1 diabetes mellitus (6.8; 3.8–12.7) in boys. Toxicosis (2.5; 1.4–4.6), risk of pregnancy termination (2.8; 1.4–5.8), bleeding (5.1; 3.2–1.9), miscarriages (3.3; 1.2–8.9), birth of children less than 2 years apart (2.7; 1.1–6.9), birth weight less than 2 kg (5.7; 1.2–26.5) or more than 4 kg (5.1; 2.1–12.4) were found to be risk factors for reproductive significant diseases. There was a relationship between artificial nutrition and obesity in the group of boys (6.5; 2.2–19.0). The study also revealed that smoking (3.4; 1.6–7.3) and alcohol (2.1; 1.2–3.8) were risk factors. The use of diapers older than 1 year was a risk factor for cryptorchidism and varicocele (2.8; 1.4–5.6).

Key words: reproductive important disorder, reproductive risk, children's diseases, children's health

No conflict of interest to declare.

For citation: Chirkina T. M., Dushenkova T. A., Aslanov B. I., Rischuk S. V. Evaluation of Risk Factors for Reproductive Significant Disorders in Children and Adolescent: a Case-Control Study results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 81-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-81-86>

Введение

Охрана репродуктивного здоровья подрастающего поколения имеет особую медицинскую и социальную значимость. В структуре известных в настоящее время причин репродуктивных нарушений на долю эндокринного фактора приходится от 30 до 40% случаев бесплодия [1]. Среди причин мужского бесплодия, в первую очередь обусловленных нарушениями сперматогенеза, на долю заболеваний уроандрологической системы приходится 45–50% [2].

На фоне увеличения общей детской заболеваемости имеет место рост количества новых случаев эндокринопатий и патологии уроандрологической системы. По данным официальной статистики, до 60% репродуктивно значимых, представляющих угрозу фертильности нарушений формируются в детском и подростковом возрасте [3–5]. При этом, несмотря на широкое разнообразие исследований проблемы женского и мужского бесплодия, изучение факторов риска репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии детского населения носит ограниченный характер. Кроме того, в большинстве исследований не учитывается влияние нескольких потенциальных факторов риска одновременно. **Цель данной работы** – провести эпидемиологическую оценку факторов риска возникновения репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии на примере детей и подростков Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Сбор данных и внедрение результатов работы проводилось на базах детских поликлиник Красногвардейского и Фрунзенского районов Санкт-Петербурга. В указанных учреждениях были проанализированы данные медицинских осмотров

детей, подростков и проведено анкетирование их родителей с целью поиска факторов риска репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии. Анкета была разработана авторами на основе клинических наблюдений и литературных данных и включала вопросы для выявления факторов риска, имеющих предположительно негативное воздействие на репродуктивный потенциал будущих родителей.

В 2015–2017 гг. для выявления факторов риска репродуктивно значимых заболеваний было проведено исследование методом «случай-контроль» с участием 1456 родителей детей и подростков, обратившихся за медицинской помощью. Анализ информации о перенесенных инфекционных заболеваниях ребенка, наличии хронической патологии у родителей и близких родственников, течении беременности, сопутствующей акушерско-гинекологической патологии у матери ребенка, данные о наличии профессиональных вредностей на работе будущих родителей позволил определить наиболее значимые 52 фактора риска.

Критерии включения в группу «случаев»: возраст 0–17 лет, наличие одного из заболеваний: ожирение, сахарный диабет (СД), аутоиммунный тиреоидит (АИТ), гипотиреоз, задержка полового развития, крипторхизм, варикоцеле; согласие на участие в исследовании; отсутствие других заболеваний эндокринной и мочеполовой систем. Диагностика репродуктивно значимой эндокринной и уроандрологической патологии была основана на федеральных клинических рекомендациях (протоколах). Критерии исключения: возраст ребенка старше 17 лет, отказ родителей от участия в исследовании.

В рассматриваемый период проведено анкетирование 256 родителей девочек с заболеваниями обмена веществ (ожирение – 122, СД – 134),

211 родителей мальчиков с заболеваниями обмена веществ (ожирение – 109, СД – 102), 190 родителей девочек с заболеваниями щитовидной железы (АИТ – 103, гипотиреоз – 87), 104 родителя мальчиков с заболеваниями щитовидной железы (АИТ – 23, гипотиреоз – 81), 251 родитель мальчиков с заболеваниями мочеполовой системы (задержка полового созревания – 10), крипторхизм (в т.ч. мигрирующее яичко) – 101 случай, варикоцеле – 136). Таким образом, группу «случай» составили 1012 детей и подростков: 446 девочек и 566 мальчиков.

Контрольная группа включала 444 детей и подростков без репродуктивно значимой патологии: 227 девочек и 217 мальчиков.

Статистическая обработка данных для оценки взаимосвязи между факторами риска и репродуктивно значимыми заболеваниями у детей и подростков была проведена с использованием программы EpiInfo, WinPepi с определением показателей отношения шансов (OR).

OR позволило сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного фактора риска. Важно, что результатом применения отношения шансов явилось не только определение статистической значимости связи между фактором и исходом, но и ее количественная оценка.

Если OR превышало 1, то это означало, что шансы обнаружить фактор риска выше в группе «случай», таким образом, фактор имел прямую связь с вероятностью наступления исхода.

OR, имеющее значение меньше 1, свидетельствовало о том, что шансы обнаружить фактор риска был больше в группе «контроль», т. е. фактор имел обратную связь с вероятностью наступления исхода.

При OR, равном единице, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах были одинаковы, следовательно, не оказывал никакого воздействия на вероятность исхода.

Для оценки значимости OR были рассчитаны границы 95% доверительного интервала, что позволило оценить статистически значимый уровень связи между определенным исходом и фактором риска.

Если доверительный интервал не включал 1, т.е. оба значения границ были или выше, или ниже 1, делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$.

Если доверительный интервал включал 1, т.е. его верхняя граница больше 1, а нижняя – меньше 1, делался вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$.

С целью многофакторного анализа в исследовании был использован метод бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

В результате статистического анализа данных, полученных методом анкетирования, было

выявлено, что развитие эндокринных и уроандрологических заболеваний, формирующих бесплодие в будущем, зависит от состояния здоровья ребенка, родителей и образа жизни родителей до зачатия. В настоящем исследовании обсуждаются только те факторы, которые имели статистически значимый уровень взаимосвязи с соответствующим репродуктивно значимым заболеванием и объяснялись причинно-следственными гипотезами.

Факторы, связанные с состоянием здоровья ребенка

При обобщении данных опроса было выявлено, что на развитие СД у девочек оказывает влияние ранее перенесенная краснуха ($p = 0,012$; OR 2,7, 95% ДИ 1,3–5,5). Целесообразно обратить внимание на то, что в 82% случаев краснуха была перенесена этими девочками в подростковом возрасте.

Согласно выводам, приведенным в исследовании F. Ramondetti et al., вирус краснухи обладает способностью поражать бета-клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. Авторы предполагают, что на лиц с различной генетической восприимчивостью также могут воздействовать дополнительные факторы окружающей среды [6].

Хронические соматические заболевания родителей

Согласно сформулированной цели исследования на основании ответов на вопросы анкеты в дальнейшем будет показано, что на развитие репродуктивно значимых заболеваний у детей и подростков влияют факторы, связанные с состоянием здоровья родителей.

В результате анализа отмечен ряд соматических расстройств у родителей и близких родственников, которые имели статистически значимую взаимосвязь с репродуктивно значимой патологией детей и подростков: заболевания щитовидной железы, ожирение, сердечно-сосудистая патология, варикозное расширение вен нижних конечностей, СД.

В ходе исследования была выявлена связь между тиреодной патологией матери и СД у девочек ($p = 0,017$; OR 2,7, 95% ДИ 1,1–6,7). Необходимо заметить, что прямого наследования девочкой расстройств щитовидной железы от матери не отмечается, в то время как заболевания щитовидной железы у её близких родственников могут рассматриваться в качестве отягощающего фактора аутоиммунного тиреоидита и/или гипотиреоза ($p = 0,001$; OR 2,1, 95% ДИ 1,3–3,3).

В настоящем исследовании была проведена оценка влияния заболеваний щитовидной железы матери на развитие уроандрологической патологии у мальчиков. Отмеченная ассоциация между тиреодной патологией матери и варикоцеле у ребенка ($p = 0,007$; OR 5,8, 95% ДИ 1,6–21,0) объясняется чрезвычайно важным влиянием гормонов щитовидной железы матери на плод в первые 10–12 недель гестации, определяя костный рост

Original Articles

в последующие годы. Известно, что чрезмерно быстрый костный рост в период полового созревания является фактором риска варикоцеле [7].

В проведенном исследовании обнаружено, что ожирение матери может значительно увеличивать риск ожирения у детей и подростков (у девочек $p = 0,001$; OR 14,1, 95% ДИ 4,3–45,9; у мальчиков $p = 0,0001$; OR 8,4, 95% ДИ 2,5–27,7). Данный фактор носит не только генетический характер, но определяется привычкой питания в семье, ведущей к набору лишнего веса.

Исследование показало также, что существует взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями отца и варикоцеле ребенка ($p = 0,002$; OR 28,7, 95% ДИ 3,4–237,6).

Взаимосвязь между варикозным расширением вен нижних конечностей у матери и варикоцеле у ребенка описана в исследованиях Мирского В. Е. (2008) [8]. Вышеизложенное подтверждается также результатами проведенного нами исследования. У матерей в группе пациентов с варикоцеле поражение сосудов нижних конечностей отмечалось значительно чаще ($p = 0,002$; OR 5,0, 95% ДИ 1,8–14,0).

СД в семье может стать фактором риска ожирения ($p = 0,0001$; OR 3,5, 95% ДИ 1,8–6,8) или СД ($p = 0,0001$; OR 6,8, 95% ДИ 3,8–12,1) у мальчиков. Достоверная статистическая связь между этими заболеваниями в группе девочек не выявлена.

Акушерско-гинекологическая патология матери

Акушерско-гинекологическая патология матери как до зачатия, так и в период вынашивания ребенка в значительной степени может определить риск развития некоторых репродуктивно значимых заболеваний у детей и подростков. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что токсикоз, возникающий во время беременности, является одной из причин перинатальной заболеваемости ребенка [8].

В настоящем исследовании мы обнаружили, что как ранний, так и поздний токсикоз являются факторами риска ожирения у девочек ($p = 0,03$; OR 2,8, 95% ДИ 1,1–7,4). Основным воздействием на плод является недостаточное получение питательных веществ, что приводит к замедлению роста плода. Адаптируясь к ограниченному поступлению необходимых микро- и макроэлементов, плод подвергается метаболическим изменениям, которые могут стать источником ряда заболеваний в постнатальном периоде. Проспективные исследования показывают, что у таких детей чаще развиваются метаболические расстройства и СД [9].

Осложненными формами токсикоза являются преэклампсия и эклампсия, сопровождающиеся повышением артериального давления. Развитие варикоцеле у ребенка может стать следствием адаптации плода, вызванной несоответствием между потребностью в питательных веществах и количеством поступающих через

плаценту нутриентов [9]. Это подтверждается результатами, полученными при анализе влияния токсикоза на возникновение варикоцеле ($p = 0,002$; OR 2,5, 95% ДИ 1,4–4,6).

Распространенным осложнением во время беременности является кровотечение. В исследовании R. Hasan et al. (2010) сообщается, что вагинальное кровотечение может иметь ряд неблагоприятных исходов (преждевременные роды, низкий вес при рождении) [10].

Связь между кровотечением во время беременности и ожирением ребенка была обнаружена в группе девочек ($p = 0,001$; OR 5,1, 95% ДИ 2,2–11,9). Женщины с угрозой прерывания беременности или выкидышами в анамнезе имели наиболее высокий риск рождения мальчика с патологией щитовидной железы ($p = 0,004$; OR 2,8, 95% ДИ 1,4–5,8). Отношения шансов, связанные с угрозой прерывания и развитием СД и ожирения, составили 3,6 (95% ДИ 1,9–6,7 ($p = 0,0001$)) и 3,0 (95% ДИ 1,4–6,4 ($p = 0,002$)) соответственно. Сравнение результатов, полученных в нашем исследовании и в других работах, затруднено из-за различий в методологических подходах к изучению.

Известно, что короткие интервалы между родами оказывают негативное влияние на течение и исход беременности. Согласно некоторым исследованиям, период между беременностями менее 21 месяца может увеличить риск преждевременных родов и рождения ребенка с низким весом [11]. По результатам проведенного опроса установлено, что вышеперечисленные нарушения также являются предикторами заболеваний щитовидной железы у девочек ($p = 0,025$; OR 5,7, 95% ДИ 1,2–26,5) и ожирения у мальчиков ($p = 0,027$; OR 2,7, 95% ДИ 1,1–6,9).

Распространенность макросомии плода (вес при рождении более 4 кг) в развитых странах составляет от 5 до 20% и за последние десятилетия выросла на 15–25%, что обусловлено ростом числа беременных с ожирением. В исследовании A. Abubakari et al. (2015) сообщается об увеличении макросомии с 6 (1994 г.) до 7,8% (2005 г.). Поскольку распространенность диабета и ожирения у женщин репродуктивного возраста возрастает в развивающихся странах, существуют веские основания ожидать соответствующего увеличения макросомии среди новорожденных [12].

При рассмотрении макросомии плода в качестве потенциального фактора риска развития СД получены статистически значимые результаты ($p = 0,001$; OR 5,1, 95% ДИ 2,1–12,4).

В исследовании мы обнаружили взаимосвязь между искусственным питанием с рождения и развитием ожирения в группе мальчиков ($p = 0,001$; OR 6,5, 95% ДИ 2,2–19,0). Неблагоприятное воздействие на организм ребенка искусственного вскармливания объясняется более высоким содержанием белка в смеси в сравнении с грудным молоком. Кроме того, состав материнского молока

исключает возможность избыточной секреции инсулина поджелудочной железой, ограничивая чрезмерное увеличение количества адипоцитов [13].

Факторы, связанные с образом жизни родителей

Известно, что курение и алкоголь оказывают множественное неблагоприятное влияние на секрецию гормонов, некоторые из которых способны привести к серьезным патологическим клиническим проявлениям. Эти эффекты наблюдаются в группе мальчиков с ожирением. Матери таких детей курили ($p = 0,001$; OR 3,4 95% ДИ 1,6–7,3) и употребляли алкоголь ($p = 0,009$; OR 2,1, 95% ДИ 1,2–3,8) до беременности значительно чаще. Основными характерными клиническими эффектами являются повышенный риск нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Пассивный перенос токсических продуктов распада может вызвать нарушение метаболизма у ребенка с последующим риском ожирения и ряда других патологических состояний [9].

Исследование влияния долгосрочного использования подгузников продемонстрировало их негативное действие. Обнаружено, что использование подгузников в возрасте старше 1 года является фактором риска крипторхизма ($p = 0,003$; OR 2,8 95% ДИ 1,4–5,6) и варикоцеле ($p = 0,0001$; OR 5,8, 95% ДИ 3,4–10,7), поскольку семенники и придатки подвергаются воздействию более высокой температуры. Известно, что для нормального сперматогенеза более благоприятной является температура в мошонке на 1–4 °C ниже температуры тела, в то время как использование подгузников в младенчестве ведет к долгосрочному

увеличению температуры на 1–2 °C, увеличивая риск нарушения сперматогенеза [14].

Выводы

1. Факторы риска возникновения заболеваний обмена веществ у девочек: ожирение у матери, токсикоз, кровотечения во время беременности, выкидыши, перенесенная краснуха, заболевания щитовидной железы у матери, возраст отца при зачатии старше 30 лет, вес ребенка при рождении более 4 кг.
2. Факторы риска возникновения заболеваний обмена веществ у мальчиков: сахарный диабет в семье, ожирение матери, период между рождением детей менее 2 лет, угроза прерывания беременности, искусственное питание с рождения, курение и употребление алкоголя до беременности.
3. Факторы риска возникновения заболеваний щитовидной железы у девочек: заболевания щитовидной железы у близких родственников, выкидыши, вес ребенка при рождении менее 2 кг.
4. Фактор риска возникновения заболеваний щитовидной железы у мальчиков: угроза прерывания беременности.
5. Факторы риска возникновения заболеваний мочеполовой системы у мальчиков: использование подгузников в возрасте старше 1 года, заболевания щитовидной железы у матери, варикозное расширение вен нижних конечностей у матери, сердечно-сосудистые заболевания отца, токсикоз во время беременности.

Литература

1. Кузьменко Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2008.
2. Федорова И.Д., Федорова И.Д., Кузнецов Т.В. Генетические факторы мужского бесплодия. // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI, № 1. С. 64–72.
3. Данишевский К.Д. Репродуктивное здоровье: глобальные цели развития и экономический потенциал России. // Экономика здравоохранения. 2010. № 9. С. 17–26.
4. Adhami S., Tansaz M., Malehi A.S., Javadnoori M. The relationship between uterine temperament and vaginitis from Iranian traditional medicine point of view. // *Indo American Journal of pharmaceutical sciences*. 2017. Vol. 4, N 10. P. 3589–3595.
5. Kazemeini S.K., Emtiazy M., Owlia F., Khani P. Causes of infertility in view of Iranian traditional medicine: A review. // *International Journal Reproductive Biomedicine*. 2017. Vol. 15, N 4. P. 187–194.
6. Ramondetti F., Sacco S., Comelli M., et al. Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry. // *Diabet Med*. 2012. Vol. 29, N 6. P. 761–766.
7. Kutanov P., Robeva R.N., Tomova A. Adolescent Varicocele: Who Is at Risk? // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N 1. P. e53–57.
8. Мирский В.Е., Ришук С.В. Удельный вес крипторхизма среди андрологической патологии у детей и подростков Санкт-Петербурга и некоторых регионов России. // Балтийский журнал современной эндокринологии. 2008. № 1. С. 115–116.
9. Cosmi E., Fanelli T., Visentin S., Trevisanuto D., Zanardo V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted. // *Journal of Pregnancy*. 2011. Vol. 2011. P. 6.
10. Hasan R., Baird D.D., Herring A. H., et al. Association Between First-Trimester Vaginal Bleeding and Miscarriage. // *Obstet Gynecol*. 2010. Vol. 114, N 4. P. 860–867.
11. Hendrik C.C. de Jonge, Azad K., Seward N., et al. Determinants and consequences of short birth interval in rural Bangladesh: a cross-sectional study. // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014. P. 14.
12. Abubakari A., Kynast-Wolf G., Jahn A. Prevalence of abnormal birth weight and related factors in Northern region, Ghana. // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015. P. 15.
13. de Armas M.G., Megias S.M., Modino S.C., et al. Importance of breastfeeding in the prevalence of metabolic syndrome and degree of childhood obesity. // *Endocrinol Nutr*. 2009. Vol. 56, N 8. P. 400–403.
14. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. // *Reprod Biol Endocrinol*. 2007. N 5. P. 15.

References

1. Kuz'menko E.T. Clinico-epidemiological aspects of female infertility (on the example of the Irkutsk region): Doctorate of med. sci. diss. Irkutsk; 2008. (In Russ.)
2. Fedorova ID, Fedorova ID, Kuznecov TV. Genetic factors of male infertility. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2007; LVI (1): 64–72. (In Russ.)
3. Danishevskij KD. Reproductive health: global development goals and Russia's economic potential. *Ehkonomika zdavoohraneniya*. [Health Economics]. 2010; 9: 17–26. (In Russ.)
4. Adhami S, Tansaz M, Malehi AS, Javadnoori M. The relationship between uterine temperament and vaginitis from Iranian traditional medicine point of view. *Indo American Journal of pharmaceutical sciences*. 2017; 4 (10): 3589–3595.
5. Kazemeini SK, Emtiazy M, Owlia F, Khani P. Causes of infertility in view of Iranian traditional medicine: A review. *International Journal Reproductive Biomedicine*. 2017; 15 (4): 187–194.
6. Ramondetti F, Sacco S, Comelli M, et al. Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry. *Diabet Med*. 2012; 29 (6): 761–766. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03529.x

Original Articles

7. Kumanov P, Robeva RN, Tomova A. Adolescent Varicocele: Who Is at Risk? *Pediatrics*. 2008; 121 (1): e53–57.
8. Mirkij VE, Rishchuk SV. Specific weight of cryptorchidism among andrological pathologies in children and adolescents of St. Petersburg and some regions of Russia. *Baltijskij zhurnal sovremennoj ehndokrinologii [Baltic Journal of Modern Endocrinology]*. 2008; 1: 115–116. (In Russ.)
9. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted. *Journal of Pregnancy*. 2011. doi: 10.1155/2011/364381
10. Hasan R, Baird DD, Herring AH, et al. Association Between First-Trimester Vaginal Bleeding and Miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2010; 114 (4): 860–867.
11. Hendrik CC de Jonge, Azad K, Seward N, et al. Determinants and consequences of short birth interval in rural Bangladesh: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14. doi: 10.1186/s12884-014-0427-6
12. Abubakari A, Kynast-Wolf G, Jahn A. Prevalence of abnormal birth weight and related factors in Northern region, Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15. doi: 10.1186/s12884-015-0790-y
13. de Armas MG, Megias SM, Modino SC, et al. Importance of breastfeeding in the prevalence of metabolic syndrome and degree of childhood obesity. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56 (8):400–403. doi: 10.1016/S1575-0922(09)72709-3
14. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007; 5: 15. doi: 10.1186/1477-7827-5-15

Об авторов

- **Татьяна Михайловна Чиркина** – аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. +7 (953) 362-12-83, tatyana-chirkina@bk.ru.
- **Татьяна Анатольевна Душенкова** – к. м. н., старший преподаватель кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. +7 (921) 418-89-37, uzueva@mail.ru.
- **Батырбек Исметович Асланов** – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. +7 (921) 871-34-20, batyra@mail.ru.
- **Сергей Владимирович Ришук** – д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова. +7 (911) 232-85-63, s.rishchuk@mail.ru.

Поступила: 3.07.18. Принята к печати: 23.11.2018.

About authors

- **Tatyana M. Chirkina** – graduate student of department of epidemiology, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. +7 (953) 362-12-83, Tatyana-chirkina@bk.ru.
- **Tatyana A. Dushenkova** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of public health and health management, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. +7 (921) 418-89-37, uzueva@mail.ru.
- **Batyrbek I. Aslanov** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, department of epidemiology, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. +7 (921) 871-34-20, batyra@mail.ru.
- **Sergey V. Rishchuk** – Dr. Sci. (Med.), professor, department of obstetrics and gynecology named S. N. Davydova, Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. +7 (911) 232-85-63, S.rishchuk@mail.ru.

Received: 3.07.18. Accepted: 23.11.2018.

Информация ВОЗ

Заявление девятнадцатого совещания Комитета ММСП по чрезвычайной ситуации в связи с международным распространением полиовируса

(30 ноября 2018 г. Извлечения из Заявления)

Девятнадцатое совещание Комитета Международных медико-санитарных правил (ММСП) по чрезвычайным ситуациям было создано 27 ноября 2018 г. Генеральным директором в штаб-квартире ВОЗ в связи с глобальным распространением полиовируса. В совещании в формате телеконференции приняли участие члены ММСП, консультанты и приглашенные представители государств-членов.

Комитет по чрезвычайной ситуации рассмотрел имеющиеся данные по дикому полиовирусу (ДПВ1) и циркулирующим полиовирусам вакцинного происхождения (цПВВП). Секретариат ММСП представил доклад о ходе осуществления Временных рекомендаций для государств-участников ММСП по проблеме распространения полиовируса. Ряд государств-членов ММСП (Афганистан, Демократическая Республика Конго (ДРК), Нигерия, Нигер, Папуа-Новая Гвинея и Сомали) представили обновленную информацию о текущей ситуации с момента предыдущего совещания Комитета 15 августа 2018 г. и о ходе внедрения Временных рекомендаций. < ... >

Комитет высказал глубокую озабоченность в связи с ростом числа случаев заражения ДПВ1 во всем мире в 2018 г., особенно на фоне роста числа случаев заражения ДПВ в Афганистане. Более того, после 10 месяцев отсутствия распространения дикого полиовируса между Пакистаном и Афганистаном через их общую границу, в последние три месяца такие случаи отмечены вновь. В Пакистане по-прежнему во множестве районов циркулирует дикий полиовирус при восприимчивых к вирусу непривитых. Тем не менее, было констатировано некоторое повышение результативности программы по ликвидации полиомиелита в таких областях, как качество дополнительных мероприятий по иммунизации. < ... >

В Афганистане число случаев полиомиелита в 2018 г. возросло почти вдвое по сравнению с предыдущим годом,

что объясняется труднодоступностью населения, а также сохраняющимся большинством числом отказов от вакцинации, в частности, детей. В ходе эпиднадзора за ДПВ, также как и в Пакистане, обнаруживаются все больше и больше положительных образцов. Для успешной ликвидации заболевания необходимо заметное повышение охвата вакцинацией, поскольку на текущий момент 1 млн детей в возрасте до 5 лет не привиты. < ... >

Вспышку цПВВП2 в Сирии удалось успешно взять под контроль и не допустить международного распространения. В результате Сирия больше не рассматривается как «инфицированная», но остается уязвимой страной. < ... >

Комитет единодушно согласился с тем, что риск международного распространения полиовируса остается чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (ЧСЗМЗ) и рекомендовал продлить срок действия пересмотренных Временных рекомендаций еще на три месяца. < ... >

Генеральный директор одобрил рекомендации Комитета в отношении стран, соответствующих определению «Государств, инфицированных ДПВ1, цПВВП1 или цПВВП3 с потенциальным риском международного распространения», «Государств, инфицированных цПВВП2 с потенциальным риском международного распространения» и «Государств, более не инфицированных ДПВ1 или цПВВП, но остающихся уязвимыми к повторному появлению ДПВ или цПВВП», и принял решение о продлении срока действия Временных рекомендаций в соответствии с ММСП для снижения риска международного распространения полиовируса со вступлением в силу с 27 ноября 2018 г.

Источник: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-11-2018-statement-of-the-nineteenth-ih-emergency-committee-regarding-the-international-spread-of-poliovirus>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-87-97>

Оценка иммунологической эффективности вакцинации населения против чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге

К. М. Корытов¹, В. В. Войткова¹, В. И. Дубровина*¹, А. К. Носков¹, А. И. Мищенко²,
Е. П. Михайлов², С. В. Балахонов¹, Л. В. Щучинов³

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

² ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора, г. Горно-Алтайск

³ Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай, г. Горно-Алтайск

Резюме

Актуальность. Чума – это опасное природно-очаговое бактериальное заболевание, включенное в перечень болезней, подлежащих санитарной охране территории на национальном и международном уровнях, и способное формировать чрезвычайную ситуацию в общественном здравоохранении. В 2014–2016 гг. в Республике Алтай зарегистрировано 3 случая бубонной чумы среди местных жителей, что послужило поводом для проведения комплекса профилактических мероприятий.

В настоящей работе представлены результаты комплексного исследования иммунного статуса людей, вакцинированных (ревакцинированных) против чумы, проживающих и осуществляющих свою трудовую деятельность на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага.

Материалы и методы. Исследование полученного от 60 добровольцев клинического материала включало определение функциональной активности фагоцитирующих клеток в НСТ-тесте, продукции цитокинов IFN- γ , IL-4 и TNF- α , титров специфических антител IgG к капсульному антигену чумного микроба и концентраций основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови иммуноферментным анализом, а также иммунофенотипирование лимфоцитов крови посредством проточной цитофлуориметрии и определение аллелей генов HLA II класса полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Материалы сравнительного исследования позволили установить ряд важнейших параметров, свидетельствующих об активации звеньев как клеточного, так и гуморального иммунитета организма людей, вакцинированных против чумы. Определены часто встречаемые аллели генов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DQA1. Выявлены их возможные ассоциации с уровнем продукции TNF- α и IL-4, а также с относительным содержанием Т-хелперов и CD3-CD16+ -клеток. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют об иммунной перестройке организма людей, вакцинированных против чумы. В условиях обострения эпидемиологической обстановки подтверждена относительная иммунологическая эффективность и безопасность живой чумной вакцины. Тем не менее, для полноценной характеристики иммунологической реактивности людей, вакцинированных (ревакцинированных) живой чумной вакциной, и совершенствования стратегии специфической профилактики чумы в природных очагах этой инфекции необходим дальнейший иммунологический мониторинг.

Ключевые слова: природный очаг чумы, вакцинация, чума, иммуноглобулин, цитокин, кровь, HLA

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Корытов К. М., Войткова В. В., Дубровина В. И. и др. Оценка иммунологической эффективности вакцинации населения против чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6): 87–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-87-97>

Immunological Efficiency of Human Plague Vaccination in the Gorno-Altai High-Mountain Natural Plague Focus

K. M. Korytov¹, V. V. Voitkova¹, V. I. Dubrovina*¹, A. K. Noskov¹, A. I. Mishchenko², E. P. Mikhailov², S. V. Balakhonov¹, L.V. Schuchinov³

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор

² Altai Antiplague Station of Rosпотребнадзор, Gorno-Altai, Russia

³ Department of Rosпотребнадзор in the Republic of Altai, Gorno-Altai, Russia

* Для переписки: Валентина Ивановна Дубровина – д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. (dubrovina-valya@mail.ru). ©Корытов К. М. и др.

* For correspondence: Valentina I. Dubrovina – doctor of biological sciences, senior scientific officer, head of the department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор. (dubrovina-valya@mail.ru). ©Korytov K. M. et al.

Abstract

Background. Plague is a dangerous natural-focal bacterial disease that can cause emergencies of interstate significance. In 2014–2016, three bubonic plague cases were registered among local residents in the Republic Altai. This circumstance was the reason for implementation of complex preventive measures. Comprehensive studies of the immune status of humans vaccinated (revaccinated) with live plague vaccine are presented in this paper. These people constantly reside and work at the territory of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus. **Methodology.** The study of the clinical material (blood) from 60 volunteers included the determination of the functional activity of phagocytic cells, the production of IFN- γ , IL-4 and TNF- α cytokines, the titre of specific IgG anti-bodies to the capsular antigen of the plague microbe and the concentrations of the main classes of immunoglobulins in blood serum by enzyme immunoassay, as well as immunophenotyping of blood lymphocytes through flow cytometry and the de-termination of the alleles of HLA class II genes by a polymerase chain reaction. **Results.** The materials of these studies made it possible to determine a number of important parameters indicative of the cellular and humoral immunity activation in humans immunized against plague. Frequently occurring alleles of the HLA-DRB1, HLA-DQB1 and HLA-DQA1 genes were defined. Possible associations of these alleles with the levels of TNF- α and IL-4 production, as well as with the relative content of T-helpers and CD3-CD16+ cells were revealed. **Conclusions.** The obtained results indicate the immune reconstruction of the humans immunized against the plague. The immunological efficiency and safety of live plague vaccine were confirmed during the exacerbation of the epidemiological situation in active natural plague focus. Nevertheless, further immunological monitoring is necessary to fully characterize the immunological reactivity of the humans vaccinated (revaccinated) with live plague vaccine, and to improve the strategy for specific plague prevention in natural foci.

Key words: natural plague focus, vaccination, plague, immunoglobulin, cytokine, blood, HLA

No conflict of interest to declare.

For citation: Korytov K. M., Voitkova V. V., Dubrovina V. I. et al. Immunological Efficiency of Human Plague Vaccination in the Gorno-Altai High-Mountain Natural Plague Focus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 87-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-87-97>

Введение

Как известно, чума – это опасное природно-очаговое бактериальное заболевание, возбудителем которого является *Yersinia pestis*, уносившее в прошлом сотни тысяч человеческих жизней [1, 2]. Однако и по сей день эта болезнь представляет для людей большую угрозу несмотря на успехи медицины в ее диагностике, лечении и профилактике [3–5].

На территории Российской Федерации расположены 11 природных очагов чумы. В настоящее время самым активным как в эпизоотологическом, так и в эпидемиологическом отношении является Горно-Алтайский высокогорный природный очаг, расположенный на территории Кош-Агачского района Республики Алтай [6]. Повышение эпидемического потенциала этого очага связывают с появлением штамма возбудителя чумы основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis* с высокой вирулентностью [7]. Так, в 2014–2016 гг. в этом районе зарегистрировано 3 случая заболевания местных жителей бубонной формой чумы [8, 9]. Данное обстоятельство послужило причиной проведения комплекса противозидемических мероприятий, включающих массовый охват населения, проживающего на данной территории, профилактической иммунизацией согласно Федеральному закону от 17.09.1998 № 157 ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Приказу Минздрава Российской Федерации от 21.03.2014 г. №125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

В Российской Федерации для специфической профилактики чумы применяется живая чумная вакцина (ЖЧВ) на основе штамма *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ производства ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ» Роспотребнадзора. Данный препарат имеет государственную регистрацию и вызывает развитие иммунитета длительностью до года [10, 11].

Поскольку в настоящее время отсутствуют утвержденные стандарты для оценки уровня поствакцинального иммунитета у людей, вакцинированных ЖЧВ, актуальным направлением исследований является изучение истинного состояния их иммунитета (фактической привитости) и поиск маркеров [12], свидетельствующих о его напряженности.

Цель работы – оценить состояние ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета у вакцинированных (ревакцинированных) ЖЧВ людей, постоянно проживающих и осуществляющих свою трудовую деятельность на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы.

Материалы и методы

В работе изучены показатели иммунитета у 60 добровольцев, ранее не вакцинированных против чумы, проживающих в с. Кош-Агач (Кош-Агачский район, Республика Алтай, Россия) и давших письменное информированное добровольное согласие для участия в исследовании. Критерием включения в исследование служили: отсутствие в анамнезе вакцинации и противопоказаний к вакцинации ЖЧВ в соответствии с инструкцией по применению данной вакцины, возраст не моложе 18 лет и отсутствие аллергических заболеваний. Работа была одобрена в 2016 г. Комитетом

по биомедицинской этике при Иркутском противочумном научно-исследовательском институте.

По этническому признаку распределение в исследуемой группе было следующим: казахи – 73%, алтайцы – 20% и русские – 7%. При этом из всей группы 77% женщин и 83% мужчин входили в возрастную группу от 25 до 50 лет. Большая часть женщин (90%) были медицинскими работниками.

Вакцинацию и ревакцинацию людей проводили медицинские работники БУЗ РА «Кош-Агачская РБ» в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.7.2492-09 «Профилактика чумы» однократно накожным способом с использованием коммерческой ЖЧВ (ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора), которая представляет собой лиофилизированную живую культуру вакцинного штамма чумного микроба *Y. pestis* EV линии НИИЭГ. Ревакцинацию осуществляли через 12 месяцев.

Забор клинического материала (периферическая кровь) из локтевой вены проводили непосредственно перед вакцинацией (1 срок наблюдения), через 1 (2 срок), 6 (3 срок) и 12 месяцев (4 срок) после вакцинации, а также через 1 (5 срок), 3 (6 срок) и 6 месяцев (7 срок) после ревакцинации с помощью вакуумных систем для взятия крови (Improve, Китай и Vacutest Kima, Италия). Из крови выделяли сыворотку по стандартной методике (кровь с активатором свертывания и гелем отстаивали при комнатной температуре не менее 30 мин и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин). Для определения уровня продукции цитокинов кровь с антикоагулянтом (гепарин) предварительно смешивали с питательной средой RPMI 1640 (ООО «ПанЭко», Россия), содержащей 100 мкг/мл гентамицина (ООО «ПанЭко», Россия), в соотношении 1:4. В опытные пробы вносили по 100 мкл Т-клеточного митогена конканавалин А (ООО «ПанЭко», Россия) в концентрации 15 мкг/мл, а в контрольную – забуференного физиологического раствора (ЗФР), и инкубировали 24 ч при 37 °С.

Полученный клинический материал исследовался согласно разработанным в РосНИПЧИ «Микроб» методическим рекомендациям «Оценка уровня иммунитета у лиц, вакцинированных (ревакцинированных) против чумы» (Саратов, 2015 г.). Исследование включало определение функциональной активности фагоцитирующих клеток, спонтанной и митогениндуцированной продукции биомаркерных цитокинов (IFN- γ , IL-4, TNF- α) клеток крови, титров специфических антител IgG к капсульному антигену F1 чумного микроба и концентраций основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA и IgE) в сыворотке крови, а также иммунофенотипирование лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) и определение аллелей генов HLA II класса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Определение функциональной активности фагоцитирующих клеток проводили в тесте

восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) с микропланшетным фотометрическим способом учета, для чего периферическую кровь с гепарином смешивали с 3% раствором желатина в соотношении 1:3 и инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. После отбирали верхний слой и центрифугировали 10 мин при ускорении 200 g (1000 об/мин) на холоде. Взвесь лейкоцитов трижды промывали раствором Хенкса, ресуспендировали в среде 199 (ООО «ПанЭко», Россия) и доводили до концентрации $2,0 \cdot 10^6$ кл/мл. НСТ-тест проводили в двух вариантах согласно методическим рекомендациям: спонтанном и индуцированном (с внесением в инкубационную среду индуктора – латекса (ООО «ПанЭко», Россия)). Оптическую плотность (ОП) определяли на автоматическом ридере ELx 808 IU (Biotek Instruments Inc, США) при длине волны 630 нм. Рассчитывали индекс активации (ИА): ОП опыт/ОП контроль.

Количественное определение уровня цитокинов в спонтанной/индуцированной Т-клеточным митогеном конканавалином А пробах и основных классов иммуноглобулинов оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (р. п. Кольцово, Новосибирская область) согласно инструкциям производителя. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл, а иммуноглобулинов – в мг/мл (классы М, G и A) и МЕ/мл (класс E). Для оценки титра специфических антител к капсульному антигену F1 чумного микроба использовали иммуноферментную тест-систему «ИФА-Ат-Ф1 *Yersinia pestis*» (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», г. Саратов). Учет оптической плотности осуществляли на автоматическом ридере ELx 808 IU (Biotek Instruments Inc, США).

Фенотип лимфоцитов определяли с использованием сертифицированных моноклональных антител (МКАТ, производства Becton Dickinson, США) в панели: CD3-PE-Cy7, CD4-PerCP, CD8-APC-Cy7, CD16-PE, CD19-FITC, для чего готовили коктейль МКАТ в соответствии с инструкцией производителя. В пробирку для цитофлуориметрического анализа добавляли 50 мкл крови с ЭДТА и 75 мкл коктейля МКАТ, перемешивали на вортексе и инкубировали при 4 °С в темноте в течение 30 мин. Лизис эритроцитов проводили с помощью BD FACSTM Lysing solution (Becton Dickinson, США) согласно инструкции. Затем образцы центрифугировали при 300 g в течение 5 мин с последующим двукратным отмыванием ЗФР. По завершении процесса отмывания клеток осажденные лейкоциты ресуспендировали в 450 мкл ЗФР. Анализ окрашенных МКАТ образцов проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson, США) в программе BD Diva 6.0. В каждой пробе анализировалось не менее 10000 клеток. Для изучения клеточного звена определяли следующие субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты

(CD3⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), NK-клетки (CD3⁺CD16⁺) и В-лимфоциты (CD19⁺). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по формуле: CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ у.е.

Аллели генов гистосовместимости HLA II класса определяли с помощью коммерческих наборов реагентов для типирования генов DRB1, DQB1 и DQA1 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени согласно инструкции производителя. Для этого предварительно выделяли ДНК из периферической крови с ЭДТА с помощью комплектов реагентов Проба-Рapid-Генетика и Проба-ГС-Генетика (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) согласно руководству по применению. Детекцию результатов осуществляли на амплификаторе детектирующем ДТПрайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) в программном обеспечении RealTime_PCR версии 7.3.

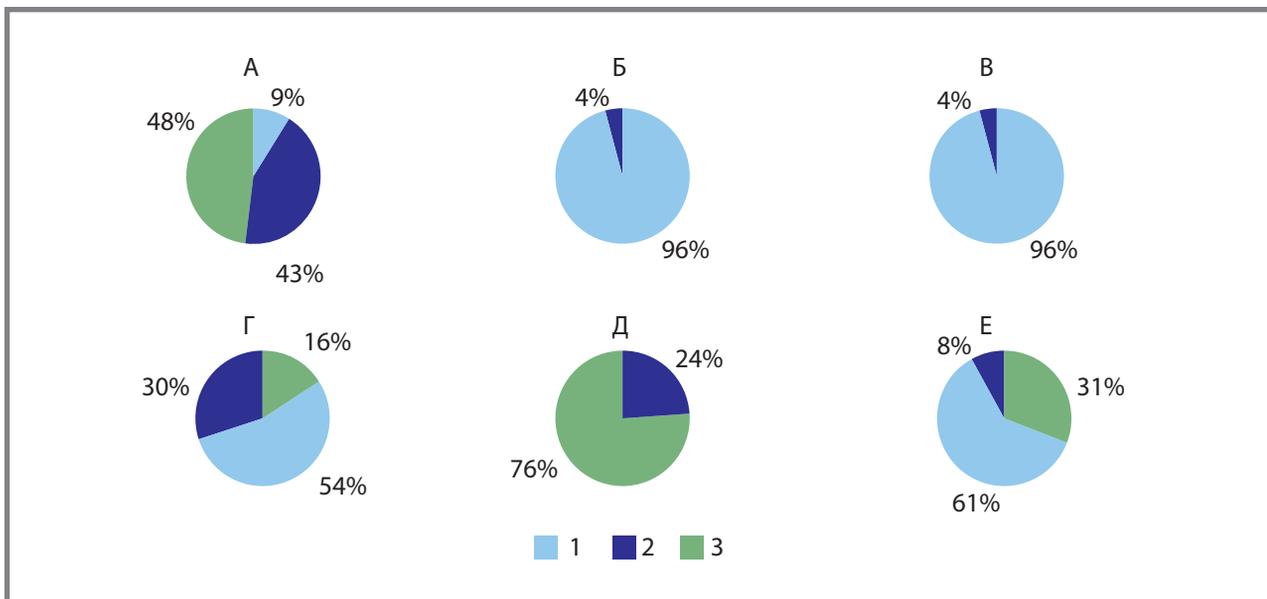
Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» версия 6.1 непараметрическими критериями Уилкоксона и Фридмана для парных и множественных сравнений соответственно, корреляционного анализа Спирмена (rs) и критерия согласия хи-квадрат. Полученные данные выражали в виде медианы (Me) и диапазона квартильных отклонений (Q25% – Q75%). При этом различия считали достоверными при уровне значимости P < 0,05.

Результаты и обсуждение

В процессе исследования в динамике сывороток крови, полученных от людей, проживающих на территории Горно-Алтайского природного очага чумы, ранее нами было показано, что через месяц после прививки ЖЧВ процент положительной сероконверсии не достигает 100% (рис. 1) [13]. По нашим результатам, сероконверсия, т.е. 4-кратный прирост титра антител к F1 *Y. pestis* по сравнению с исходным уровнем, отмечалась в 91% случаев, при этом средний титр был равен 1:197,6. Тем не менее, только у 48% вакцинированных зафиксирован уровень специфических антител к F1 чумного микроба, превышающий диагностический титр 1:80. Однако уже через 6 месяцев лишь в 4% случаев титр специфических IgG к фракции 1 чумного микроба соответствовал уровню диагностического [13]. Аналогичная картина наблюдалась и через год после вакцинации ЖЧВ.

Данные, полученные через месяц после ревакцинации, показали, что титр специфических IgG к капсульному антигену чумного микроба превышал уровень диагностического только в 16%, а через 3 месяца – в 76% случаев. Примечательно то, что через 3 месяца после ревакцинации уровень сероконверсии внутри исследуемой группы достигал 100% и спустя полгода сохранялся у 39% ревакцинированных людей. Следует отметить, что через полгода после ревакцинации уровень сероконверсии был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем после вакцинации (P = 0,001). Кроме того, высокие титры IgG к F1

Рисунок 1.
Процентное соотношение титров антител к F1 *Y. pestis* у людей, вакцинированных/ревакцинированных ЖЧВ
*Figure 1. Percentage titres of antibodies to F1 *Y. pestis* in humans vaccinated/revaccinated with live plague vaccine*



Примечание: 1 – титр АТ меньше диагностического; 2 – титр АТ на уровне диагностического; 3 – титр АТ выше диагностического; А – через месяц после вакцинации; Б – через 6 месяцев после вакцинации; В – через 12 месяцев после вакцинации; Г – через месяц после ревакцинации; Д – через 3 месяца после ревакцинации; Е – через 6 месяцев после ревакцинации.
 Note: 1 – antibody titre is less than diagnostic; 2 – antibody titre at the diagnostic level; 3 – antibody titre higher than diagnostic; A – 1 month after vaccination; B – 6 months after vaccination; B – 12 months after vaccination; D – 1 month after the revaccination; D – 3 months after the revaccination; E – 6 months after the revaccination.

Таблица 1.

Основные классы иммуноглобулинов, Me (Q25–Q75%)

Table 1. The major classes of immunoglobulins, Me (Q25–Q75%)

Показатель Index	До вакцинации Before vaccination	После вакцинации, месяц After vaccination, month			После ревакцинации, месяц After revaccination, month		
		1	6	12	1	3	6
IgE общ. (МЕ/мл)	7,5 (3,0–18,5)	20,5 (3,0–49,0)*	11,0 (4,0–47,5)***	15,0 (6,0–42,0)**	20,0 (10,0–52,0)***	6,0 (2,0–18,0)	16,0 (4,0–26,0)
IgM (мг/мл)	2,1 (1,7–2,5)	2,3 (1,6–3,4)**	1,5 (1,0–2,1)***	0,8 (0,5–1,2)***	0,7 (0,6–1,0)***	1,9 (1,6–2,4)	2,4 (0,8–4,9)
IgA (мг/мл)	1,8 (1,2–2,6)	2,4 (1,5–3,5)**	1,3 (0,7–1,9)***	1,3 (0,9–2,2)	1,5 (1,3–2,1)	1,7 (1,2–2,4)	0,9 (0,4–2,0)*
IgG (мг/мл)	15,7 (9,8–24,2)	14,2 (10,7–24,3)	10,3 (6,0–15,1)***	14,8 (5,6–25,0)	12,3 (8,6–20,4)	16,0 (9,0–23,2)	13,2 (7,1–19,8)

Примечание: *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 уровни значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

Note: *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 – in comparison with the index before vaccination.

чумного микроба были статистически значимо выше в группе казахов (P = 0,039).

При сравнительном анализе показателей основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови людей индикаторной группы установлено статистически значимое повышение концентрации общего IgE через 1, 6, 12 месяцев после проведения вакцинации и месяц после ревакцинации в среднем в 2,2 раза по сравнению со значениями данного показателя до проведения специфической профилактики (табл. 1). Установлено, что уровни IgM и IgA через месяц после вакцинации людей против чумы тоже были достоверно выше (P < 0,01). Выявлена корреляционная связь между концентрациями этих иммуноглобулинов (rs = 0,46, P = 0,0002), которая возрастала на 3-й (rs = 0,63, P < 0,0001) и 4-й (rs = 0,69, P < 0,0001) сроки наблюдения. Снижение концентрации IgA имело фазный характер и наблюдалось через 6 месяцев после вакцинации/ревакцинации, в то время как уровень IgM падал к 6 месяцу после вакцинации и сохранял относительно низкие значения до 5 срока наблюдения. Также имело место достоверное снижение концентрации IgG через полгода после проведения прививки (P < 0,001). Достоверных различий в последующие сроки наблюдения не выявлено. При этом все выявленные изменения концентраций основных классов иммуноглобулинов варьировали в пределах референсных значений [14, 15].

Цитокины периферической крови отражают текущее состояние работы иммунной системы и развития защитных реакций. Согласно литературным данным, клеточно-опосредованный противочумный иммунный ответ развивается по доминирующему Th1 пути, который характеризуется появлением патоген-специфических Т-лимфоцитов (Т-хелперы 1 типа), синтезирующих IFN-γ и TNF-α [16]. IFN-γ регулирует иммунный ответ и выраженность воспалительных реакций и является мощным активатором макрофагов, гранулоцитов, клеток эндотелия и индуктором экспрессии молекул главного

комплекса гистосовместимости; TNF-α способствует увеличению числа Т- и В-лимфоцитов и является основным стимулятором для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, способствуя их адгезии и дальнейшему хемотаксису в очаг воспаления [17].

Для определения цитокин-секреторной функции иммунокомпетентных клеток оценивали продуцирующую способность клеток в спонтанной и индуцированной пробах в культуральной среде методом иммуоферментного анализа. При этом спонтанная продукция цитокинов в культуре свидетельствует о том, что клетки уже активированы *in vivo* в результате развития воспаления или иммунопатологических процессов, в то время как индуцированная продукция цитокинов – о потенциальных возможностях активации клеток, что очень важно для оценки иммунологической реактивности.

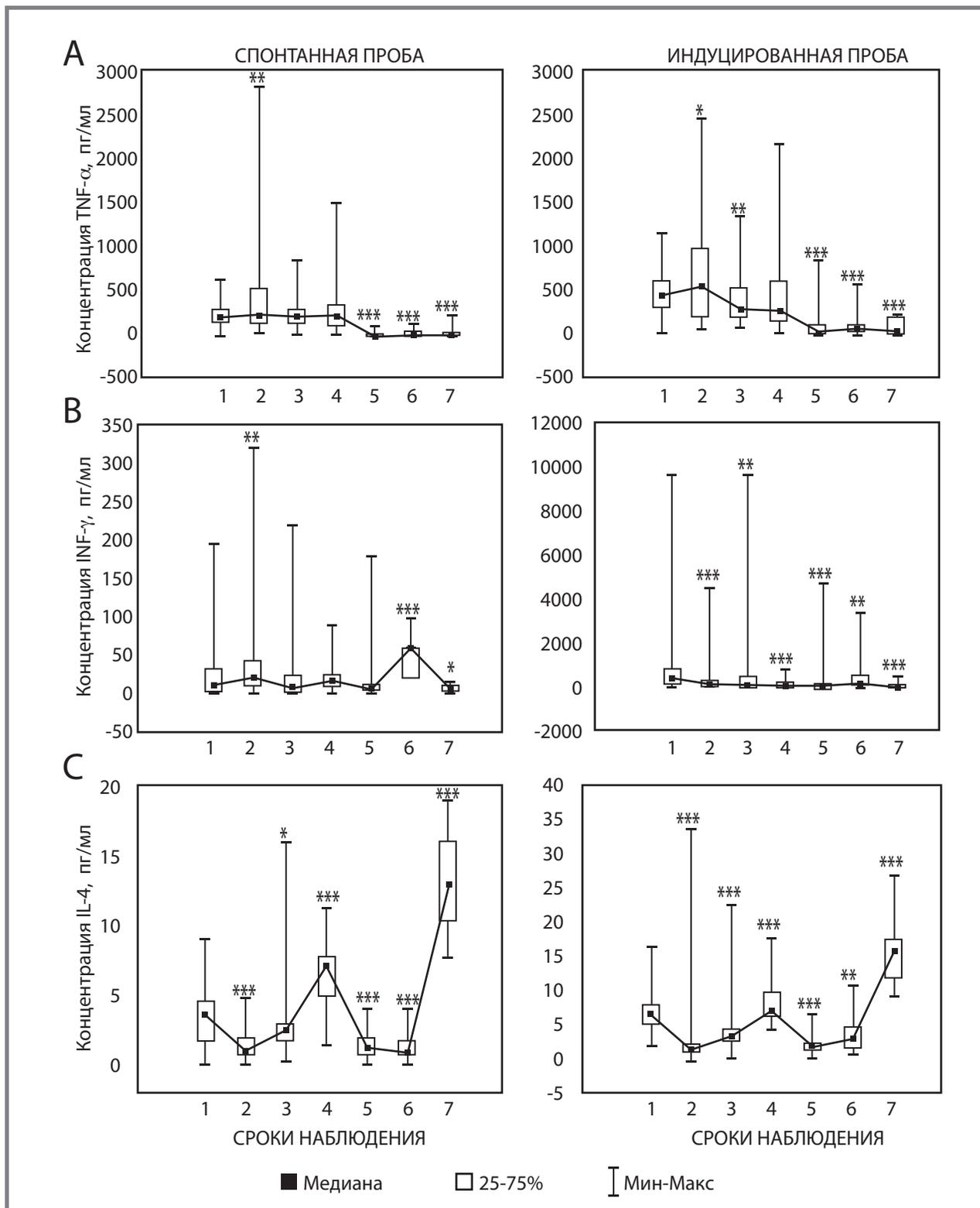
Обнаружены значительные изменения и в системе цитокинового статуса жителей Кош-Агаского района, вакцинированных ЖЧВ. Установлено, что у 56% обследованных лиц происходит через месяц после вакцинации повышение концентрации TNF-α в 1,2 раза в спонтанной и индуцированной пробах (рис. 2, А). Это свидетельствует об активации клеток организма, продуцирующих TNF-α в условиях *in vivo*. Обращает на себя внимание тот факт, что продукция этого цитокина после ревакцинации снижалась в среднем в 39,5 раза по сравнению с аналогичными показателями после вакцинации (P < 0,001). Тем не менее, его уровень находился в пределах референсных значений (1–87 пг/мл). Следует отметить, что у всех обследованных лиц митогенная стимуляция вызывала достоверное повышение выработки TNF-α клетками периферической крови в среднем в 3,9 раза по сравнению с их спонтанной продукцией во все сроки наблюдения (P < 0,001).

Подобная тенденция была характерна и для IFN-γ: статистически значимое повышение уровня содержания через месяц после вакцинации в спонтанных пробах у 65% обследованных лиц

Рисунок 2.

Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов (TNF- α , IFN- γ и IL-4) у людей, вакцинированных/ревакцинированных ЖЧВ, Me (Q25-Q75%)

Figure 2. Spontaneous and induced production of cytokines (TNF- α , IFN- γ and IL-4) in humans vaccinated/revaccinated with live plague vaccine, Me (Q25-Q75%)



Примечание: А – концентрация TNF- α в спонтанной/индуцированной пробах, В – концентрация IFN- γ в спонтанной/индуцированной пробах, С – концентрация IL-4 в спонтанной/индуцированной пробах; сроки наблюдения: 1 – до вакцинации, 2 – через месяц после вакцинации, 3 – через 6 месяцев после вакцинации, 4 – через 12 месяцев после вакцинации, 5 – через 1 месяц после ревакцинации, 6 – через 3 месяца после ревакцинации, 7 – через 6 месяцев после ревакцинации; *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 по сравнению с показателем до вакцинации.

Note: A – concentration of TNF- α in spontaneous/induced samples, B – concentration of IFN- γ in spontaneous/induced samples, C – concentration of IL-4 in spontaneous/induced samples; periods of observation: 1 – before vaccination, 2 – 1 month after vaccination, 3 – 6 months after vaccination, 4 – 12 months after vaccination, 5 – 1 month after revaccination, 6 – 3 months after revaccination, 7 – 6 months after the revaccination; *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 – in comparison with the index before vaccination

в 1,8 раза ($P < 0,05$) и достоверно высокое по отношению к спонтанным – в индуцированных пробах (рис. 2, В). Увеличение уровня IFN- γ также наблюдалось через 3 месяца после ревакцинации ($P < 0,001$) с последующим статистически значимым снижением к 7 сроку исследования. Показано снижение концентрации IFN- γ в митоген-индуцированной пробе в сравнении с аналогичным показателем до вакцинации. У всех обследованных лиц митогенная стимуляция вызывала достоверное повышение выработки IFN- γ клетками периферической крови в среднем в 14,9 раза по сравнению с их спонтанной продукцией во все сроки наблюдения ($P < 0,001$). Выявлена взаимосвязь между изменением концентрации IFN- γ и национальностью людей индикаторной группы ($P = 0,0008$): у казахов наблюдалось более выраженное повышение концентрации IFN- γ .

Не менее значимую роль в развитии иммунитета играют Т-хелперы 2 типа (Th2), которые активируют В-лимфоциты, способствуя развитию гуморального иммунного ответа, и, в частности, продуцируют IL-4. Этот цитокин является костимулятором В-клеток и способствует продукции ими антител IgE.

Иммуноферментный анализ количественного определения IL-4 показал (рис. 2, С), что статистически значимое снижение концентрации лимфокина у людей, вакцинированных ЖЧВ, имело место через 1, 6 месяцев после вакцинации и 1, 3 месяца после ревакцинации живой чумной вакциной в сравнении с аналогичным показателем до вакцинации как в спонтанной (3,4 и 1,5 раза соответственно), так и в индуцированной пробах (4,5 и 1,9 раза соответственно). На 7 срок проведения исследования установлено значительное повышение концентрации IL-4 по сравнению с исходным уровнем.

Известно, что направленность специфического иммунного ответа напрямую зависит от пути дифференцировки CD3⁺CD4⁺-клеток в Th1 или Th2 клетки [15, 18]. Поскольку эти две популяции Т-лимфоцитов находятся в антагонистических отношениях, наиболее показательным параметром оценки функционального баланса Th1/Th2 является соотношение IFN- γ /IL-4. Так, увеличение соотношения IFN- γ /IL-4 свидетельствует о повышении функциональной активности Th1, а уменьшение данного соотношения – Th2-лимфоцитов.

Результаты исследований показали, что через месяц после вакцинации только в 4% случаев наблюдалось смещение в сторону функциональной активности Th2 и снижение соотношения IFN- γ /IL-4 по сравнению с исходным показателем. В то же время у 96% обследованных установлено повышение активности Th1, что сопровождалось увеличением концентрации IFN- γ и соответственно соотношения IFN- γ /IL-4. Это может свидетельствовать о сдвиге после вакцинации в сторону клеточного иммунного ответа. В последующие сроки исследования наблюдалась аналогичная картина – преобладание

клеточного иммунитета. Можно предположить, что недостаточная выработка IL-4 на 5 и 6 сроки приводит к супрессии Th2-лимфоцитов, соответственно, к увеличению показателя IFN- γ /IL-4. Кардинальное изменение соотношения Th1 к Th2 имело место через 6 месяцев после ревакцинации – в 92% случаев происходило увеличение концентрации IL-4 к IFN- γ и, соответственно, преобладание гуморального иммунитета.

Наличие специфических антител к антигенам *Yersinia pestis* не всегда коррелирует с защитой организма от чумной инфекции, тем более, что ведущая роль в формировании противочумного иммунитета принадлежит клеточным факторам иммунитета. Одним из основных методов оценки функциональной активности клеток иммунной системы, в частности фагоцитирующих, является НСТ-тест. Этот метод позволяет не только выявлять фагоцитирующие нейтрофилы, но и характеризовать их ферментные системы.

В результате проведенных исследований установлено, что у людей, проживающих на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы, ИА фагоцитов непосредственно до проведения вакцинации ЖЧВ составил 0,6 (0,5; 1,1) у.е. с последующим повышением фагоцитарной активности клеток макроорганизма во все сроки наблюдения, но показатели не превышали значений физиологической нормы – 1,3 [19]. Стоит отметить, что через 1 и 3 месяца после ревакцинации эти изменения носили статистически значимый характер. Обращает на себя внимание тот факт, что ИА после ревакцинации через месяц был достоверно выше, чем после вакцинации ($P = 0,008$). Таким образом, выявленные изменения показателей неспецифической резистентности организма в НСТ-тесте указывают на повышение функциональной способности фагоцитирующих клеток после ревакцинации.

Известно, что Т-лимфоциты являются наиболее быстро реагирующими на воспалительный процесс иммунокомпетентными клетками. Поэтому оценка их содержания – один из наиболее информативных показателей при изучении состояния иммунной системы. Как правило, развитие воспалительного процесса разной этиологии сопровождается снижением относительного содержания Т-лимфоцитов, причем интенсивность воспалительного процесса зависит от степени снижения данного показателя. В ходе исследования изменений процентного содержания CD3⁺-клеток после вакцинации ЖЧВ зарегистрировано не было (рис. 3, А). Тем не менее, наблюдалась тенденция ($P = 0,09$) к повышению данного показателя через месяц после вакцинации/ревакцинации. Необходимо отметить, что статистически значимое понижение данного показателя в среднем в 1,1 раза по сравнению с исходным (до вакцинации) имело место через 3 месяца после ревакцинации, что, вероятно, связано с формированием гуморального иммунного ответа.

Изменений процентного содержания CD3⁺CD8⁺-клеток во все исследуемые периоды не было отмечено (рис. 3, С). В то же время после ревакцинации наблюдались статистически значимые сдвиги содержания Т-хелперов, которые сопровождалось изменениями ИРИ – повышение на 5 и его снижение на 6 сроки наблюдения за счет Т-хелперов (табл. 2). Выявленное на 6 срок снижение CD3⁺CD4⁺-клеток нельзя рассматривать как неблагоприятный признак, поскольку их процентное содержание находилось в пределах референсных значений (рис. 3, В). Стоит отметить, что на 2 срок исследования отмечалась тенденция ($P = 0,07$) к повышению относительного содержания CD3⁺CD4⁺-клеток.

Динамика содержания В-клеток крови отражает текущий вакцинальный процесс: после ревакцинации повышение их относительного содержания (рис. 3, D). Причем у казахов имела место тенденция к повышению данной характеристики на 6 срок. В ходе корреляционного анализа была отмечена связь количественных показателей содержания В-клеток на 2 срок наблюдения с уровнем IFN- γ ($rs = -0,52$, $P = 0,049$).

Известно, что натуральные киллеры (NK) относятся к клеточным факторам неспецифической резистентности, которые лизируют клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными агентами. Нами показано, что динамика содержания NK имела фазный характер со статистически значимым повышением через 6 месяцев после вакцинации и 3 месяца после ревакцинации (рис. 3, E). Возможно, данные изменения не связаны с иммунным ответом на ЖЧВ. Для раскрытия механизмов участия NK в развитии поствакцинального противочумного иммунитета необходимы дальнейшие исследования.

Важными антигенами, обеспечивающими кооперацию клеток иммунной системы, являются антигены HLA класса II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR). Гены MHC II класса (локусы DP, DQ, и DR) наиболее полиморфны. Известно, что функциональная активности Т- и В-лимфоцитов, киллерная активность NK-клеток, уровень иммуноглобулинов являются наследственными факторами и находятся в ассоциативной связи с определенными HLA-антигенами. Причем генетически детерминированные различия в силе иммунного ответа не меняются в течение жизни. Молекулы HLA II класса экспрессируются

на антигенпредставляющих клетках и опосредуют взаимодействие CD3⁺CD4⁺-клеток, В-лимфоцитов и макрофагов в иммунном ответе.

Нами определены аллельные варианты генов HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR класса II у 60 жителей с. Кош-Агач Республики Алтай. В ходе анализа данных в индикаторной группе были отмечены следующие часто встречаемые аллели генов: HLA-DRB1*03, *04, *07, *08, *11, *13; HLA-DQB1*02, *03:01 и HLA-DQA1 *05:01, при этом HLA-DRB1*03 (22%), *07 (21%) чаще у казахов. По распределению аллелей данного гена среди русских и алтайцев не отмечено часто встречаемых. По отношению к гену HLA-DQB1 можно выделить аллель *03:01, который встречается в 38–77% среди казахов, алтайцев и русских. Более 50% казахов индикаторной группы имеют аллель HLA-DQB1*02. Стоит отметить, что аллель HLA-DQB1*05:03 была зарегистрирована лишь у 12% казахов, а HLA-DQB1*05:02/*05:04 – у 33% русских. Что касается распределения аллели HLA-DQA1*05:01, то она выявлена у 62% казахов и алтайцев, а также у 100% русских индикаторной группы.

При изучении взаимосвязей между титрами специфических антител к F1 чумного микроба и часто встречаемыми аллелями генов HLA класса II статистически значимых ассоциаций не выявлено.

При анализе корреляций аллелей генов HLA класса II с продукцией цитокинов установлено, что HLA-DQB1*02 предположительно ассоциирован с повышением синтеза TNF- α на начальных этапах исследования ($P = 0,027$). Изменения концентрации IL-4, возможно, зависят от наличия в гаплотипе HLA класса II аллелей генов HLA-DQB1*02 и HLA-DQA1*05:01

Дальнейшая работа по выявлению ассоциации аллелей генов HLA класса II с показателями клеточного иммунитета показала наличие взаимосвязей HLA-DQB1*03:01 с содержанием CD3⁺CD16⁺-клеток.

Таким образом, определены аллельные варианты генов HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR класса II у людей, проживающих в с. Кош-Агач Республики Алтай, часто встречаемые аллели генов HLA-DRB1*03, *04, *07, *08, *11, *13; HLA-DQB1*02, *03:01 и HLA-DQA1 *05:01 и их возможные взаимосвязи с показателями иммунного статуса после вакцинации/ревакцинации ЖЧВ.

Таблица 2.

Иммунорегуляторный индекс, Me (Q25%–Q75%)

Table 2. Immunoregulatory index, Me (Q25% -Q75%)

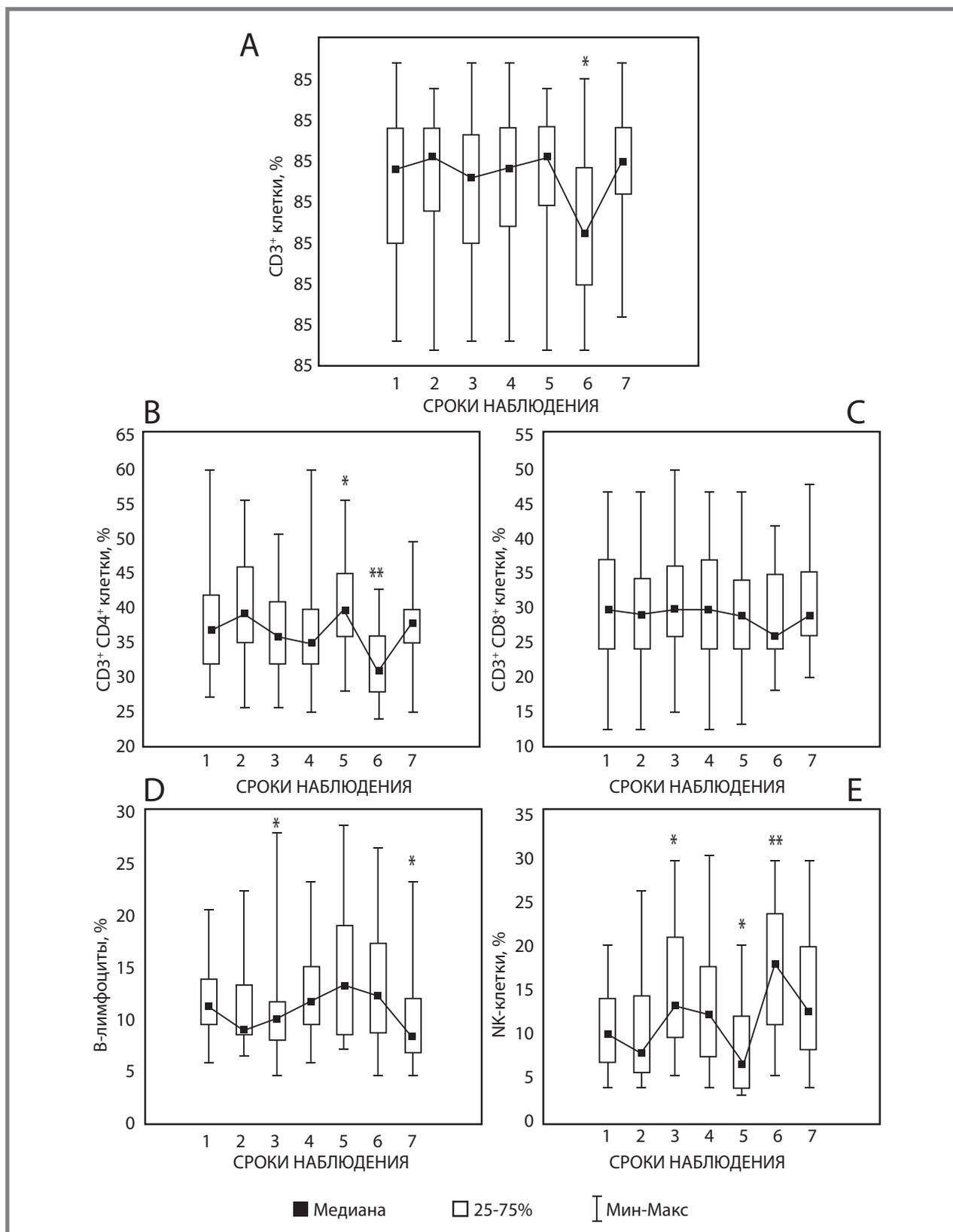
Показатель Index	До вакцинации Before vaccination	После вакцинации, месяц After vaccination, month			После ревакцинации, месяц After revaccination, month		
		1	6	12	1	3	6
ИРИ	1,1 (1,0–1,5)	1,3 (1,1–1,7)	1,2 (0,9–1,5)	1,2 (1,0–1,5)	1,4 (1,1–1,7)*	1,1 (0,9–1,4)*	1,3 (1,1–1,5)

Примечание: * $P < 0,05$ по сравнению с исходными (до вакцинации).
Note: * $P < 0.05$ in comparison with the index before vaccination.

Рисунок 3.

Динамика содержания натуральных киллеров, Т- и В-лимфоцитов в крови вакцинированных/ревакцинированных против чумы людей, Me (Q25–Q75%)

Figure 3. Content dynamics of natural killers, T- and B-lymphocytes in the blood of humans vaccinated / revaccinated against plague, Me (Q25 –Q75%)



Примечание: сроки наблюдения: 1 – до вакцинации, 2 – через месяц после вакцинации, 3 – через 6 месяцев после вакцинации, 4 – через 12 месяцев после вакцинации, 5 – через месяц после ревакцинации, 6 – через 3 месяца после ревакцинации, 7 – через 6 месяцев после ревакцинации; *P < 0,05; **P < 0,01 по сравнению с показателем до вакцинации.

Note: periods of observation: 1 – before vaccination, 2 – 1 month after vaccination, 3 – 6 months after vaccination, 4 – 12 months after vaccination, 5 – 1 month after revaccination, 6 – 3 months after revaccination, 7 – 6 months after the revaccination; *P < 0.05, **P < 0.01 in comparison with the index before vaccination.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Вместе с тем, для определения значимости HLA-генотипирования II класса при оценке поствакцинального противочумного иммунитета необходимо более детальное исследование с применением современных методов молекулярной биологии.

Заключение

Результаты комплексного сравнительного иммунологического исследования иммунизированных живой чумной вакциной людей, проживающих и осуществляющих свою трудовую деятельность на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы, позволили установить ряд важнейших параметров. Полученные данные свидетельствуют об активации звеньев гуморального иммунитета организма людей, вакцинированных против чумы. Кроме того, проведение ревакцинации ЖЧВ приводит к повышению уровня сероконверсии. Так, сероконверсия отмечалась в 91% случаев через месяц после вакцинации, в то время как через 3 месяца после ревакцинации этот показатель составил 100%. Тем не менее, уже через полгода после вакцинации/ревакцинации уровень специфических к капсульному антигену *Y. pestis* антител достоверно снижался.

Известно, что в развитии аллергических состояний играют важную роль не только IgE, непосредственно участвующий в развитии аллергических реакций, но и IL-4, который регулирует синтез этого иммуноглобулина. Выявленное отсутствие корреляционных взаимосвязей между этими показателями в ходе исследования может служить доказательством безопасности используемой вакцины. Кроме того, подтверждением этому является отсутствие изменений содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и показателей ИРИ в пределах референсных значений, т.к. для аллергических и аутоиммунных заболеваний характерно увеличение ИРИ более 3,5 у.е.

При изучении уровней биомаркерных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-4) в спонтанной и индуцированной пробах уже на начальных этапах после вакцинации установлено развитие системного цитокинового ответа, который сопровождался увеличением концентрации TNF- α и активацией клеток (NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, Th1), продуцирующих IFN- γ . При этом наблюдалось повышение соотношения IFN- γ /IL-4, свидетельствующее о преобладании функциональной активности Th1-лимфоцитов и, соответственно, клеточной направленности иммунного ответа. Наряду с повышением уровня TNF- α и IFN- γ , увеличение концентраций IgA, IgM и IgE, а также специфических антител к F1 чумного микроба через месяц после вакцинации

свидетельствует о формировании гуморального иммунитета. Повышение концентрации IFN- γ у вакцинированных/ревакцинированных имеет важное значение при формировании резистентности к возбудителю чумы, так как этот цитокин обладает большой иммуномодулирующей активностью. Следует отметить, что увеличение продукции цитокинов в митоген-индуцированных пробах является благоприятным признаком и говорит об отсутствии супрессорного влияния вакцины на организм человека.

В ходе исследования патологических изменений субпопуляционного состава лимфоцитов не было выявлено. Зарегистрировано снижение Т-лимфоцитов через 3 месяца после ревакцинации за счет повышения CD3⁺CD19⁺-клеток. Возрастающее процентное содержание Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) в крови, увеличение значения индекса ИРИ и общая тенденция повышения функциональной активности иммунокомпетентных клеток в НСТ-тесте через месяц ревакцинации свидетельствуют о наличии адаптивного клеточного иммунитета, что играет важную роль в активации и пролиферации В-лимфоцитов.

Определены часто встречаемые аллели генов HLA-DRB1 *03, *04, *07, *08, *11, *13, HLA-DQB1 *02, *03:01 и HLA-DQA1 *05:01. Выявлены возможные ассоциации этих аллелей с уровнем продукции TNF- α и IL-4, а также с относительным содержанием Т-хелперов и CD3⁺CD16⁺-клетками.

Таким образом, наличие положительной сероконверсии после вакцинации у подавляющего большинства людей, принявших участие в исследовании, свидетельствует об адекватной иммунной перестройке организма и выработке специфических защитных антител в ответ на введение ЖЧВ. Тем не менее, увеличение продукции TNF- α и IFN- γ , а также соотношения IFN- γ /IL-4 после вакцинации говорит о повышении активности Th1-клеток и развитии у людей клеточного иммунного ответа. В то же время как после ревакцинации происходит снижение соотношения IFN- γ /IL-4, а также TNF- α , ассоциированного с Th1 клетками, что свидетельствует о сдвиге в сторону гуморального иммунитета. В целом после ревакцинации отмечаются более выраженные изменения показателей иммунного статуса людей индикаторной группы.

Несмотря на проведенный комплекс исследований, остается необходимость дальнейшего, более глубокого изучения иммунологической реактивности организма людей, проживающих в условиях активного природного очага чумы, с расширением спектра диагностических методик.

Литература

1. Perry R.D., Fetherston J.D. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague // *Clin Microbiol Rev.* 1997. N 10. P. 35–66.
2. Henry R. *Etiologia: Plague. Emerging Infectious Diseases* // 2018. Vol. 24, N 1. P. 102.
3. Ramasindrazana B., Andrianaivoarimanana V., Rako-tondranga J.M., et al. *Pneumonic Plague Transmission, Moramanga, Madagascar, 2015* // *Emerging Infectious Diseases.* 2017. Vol. 23, N 3. P. 521–524.
4. Forrester J.D., Apangu T., Griffith K., et al. *Patterns of Human Plague in Uganda, 2008–2016* // *Emerging Infectious Diseases.* 2017. Vol. 23, N 9. P. 1517–1521.

5. Li Y, Li D, Shao H, et al. Plague in China 2014 – All sporadic case report of pneumonic plague // *BMC Infect Dis*. 2016. N 16. P. 85.
6. Балахонов С.В., Корзуна В.М. Горно-Алтайский природный очаг чумы: Ретроспективный анализ, эпизоотологический мониторинг, современное состояние. Новосибирск: Наука-Центр; 2014.
7. Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Шестопалов М.Ю., и др. Первый случай выделения *Yersinia pestis subsp. pestis* в Алтайском горном при родном очаге чумы. Сообщение 1. Микробиологическая характеристика, молекулярно-генетическая и масс-спектрометрическая идентификация изолята // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013. № 1. С. 60–65.
8. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., и др. Случай заболевания человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Вклад государств-участников сотрудничества независимых государств в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения в современных условиях. Материалы XII Межгосударственной научно-практической конференции. Саратов; 2014. С. 130–132.
9. Балахонов С.В., Попова А.Ю., Мищенко А.И., и др. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016. № 1. С. 55–60.
10. Feodorova V.A., Sayarina L.V., Corbel M.J., et al. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens // *Emerg Microb Infect*. 2014. N 3. P. e86.
11. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хаитов Р.М., ред. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
12. Шуковская Т.Н., Смолькова Е.А., Шмелькова Т.П., и др. Индуцированная продукция IFN-γ и IL-4 как показатель функциональной активности Th1- и Th2-клеток у вакцинированных против чумы людей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 6. С. 78–83.
13. Коротков К.М., Войткова В.В., Дубровина В.И., и др. Оценка иммунологической эффективности вакцинации против чумы в активном природном очаге. Сообщение 1. Цитокиновый и иммуноглобулиновый статус // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 16, № 2. С. 45–49.
14. Тотолян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // *Медицинская иммунология*. 1999. № 1. С. 75–108.
15. Никуллин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
16. Philipovskiy AV, Smiley S. T. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection // *Infection and Immunity*. 2007. Vol. 75, N 2. P. 878–885.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Иммунология: атлас. ГЭОТАР-Медиа; 2011.
18. Roit A, Rostoff J, Mail D. Immunology. Moscow: Mir; 2000.
19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

References

1. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10: 35–66.
2. Henry R. *Etiologia: Plague. Emerging Infectious Diseases*. 2018;24(1):102. doi: 10.3201/eid2401.ET2401.
3. Ramasindrazana B, Andrianaivoarimanana V, Rako-tondramanga JM, et al. Pneumonic Plague Transmission, Moramanga, Madagascar, 2015. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23 (3): 521–524. doi: 10.3201/eid2309.170789
4. Forrester JD, Apangu T, Griffith K, et al. Patterns of Human Plague in Uganda, 2008–2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23 (9): 1517–1521. doi: 10.3201/eid2309.170789.
5. Li Y, Li D, Shao H, et al. Plague in China 2014 – All sporadic case report of pneumonic plague. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 85. doi: 10.1186/s12879-016-1403-8.
6. Balakhonov SV, Korzun VM. Gorno-Altai natural plague focus: Retrospective analysis, epizootological monitoring, modern condition. *Novosibirsk, Nauka-Tsentr [Science-Center]; 2014. (In Russ.)*
7. Balakhonov SV, Afanasyev MV, Shestopalov MYu, et al. The First Case of *Yersinia pestis subsp. pestis* Isolation in the Territory of Altai Mountain Natural Plague Focus. *Communication 1. Microbiological Characteristics, Molecular-Genetic and Mass-Spectrometric Identification of the Isolate. Probl. Osobo Opasn. Infek. [Problems especially dangerous infections]*. 2013; 1: 60–65. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2013-1-60-65.
8. Kutyrev VV, Popova AYu, Yezhlova EB, et al. The case of human plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2014. *Vklad gosudarstv-uchastnikov sodruzhestva nezavisimyykh gosudarstv v obespecheniye sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v sovremennykh usloviyakh. Materialy XII Mezhhgosudarstvennoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Contribution of the member states of the commonwealth of independent states to the provision of sanitary and epidemiological welfare of the population in modern conditions. Proceedings of XII International scientific-practical conference]*. Saratov; 2014: 130–132. (In Russ.)
9. Balakhonov SV, Popova AYu, Mishchenko AI, et al. A Case of Human Infection with Plague in the Kosh-Agach Region of the Republic of Altai in 2015. *Communication 1. Clinical-Epidemiological and Epizootological Aspects. Probl. Osobo Opasn. Infek. [Problems especially dangerous infections]*. 2016; 1: 55–60. (In Russ.) doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.
10. Feodorova VA, Sayarina LV, Corbel MJ, et al. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. *Emerg Microb Infect*. 2014; 3: e86. doi: 10.1038/emi.2014.82.
11. Zverev VV, Semenov BF, Khaitov RM. Vaccine and vaccinal prevention: national guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)
12. Shchukovskaya TN, Smolkova EA, Shmelkova TP, et al. Induced Production of IFN-γ and IL-4 as an Indicator of Functional Activity Human Th1 and Th2 Cells After Plague Vaccination. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2011; 6: 78–83. (In Russ.)
13. Korytov KM, Voitkova VV, Dubrovina VI, et al. Immunological Efficiency of Plague Vaccination in the Active Natural Focus. *Report 1. Cytokine and immunoglobulin status. Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2017; 16 (2): 45–48. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-2-45-48.
14. Totolian AA. Modern approaches to diagnosis of immunopathological conditions. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 1999; 1: 75–108. (In Russ.)
15. Nikulin BA. Evaluation and correction of immune status. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)
16. Philipovskiy AV, Smiley ST. Vaccination with live *Yersinia pestis* primes CD4 and CD8 T cells that synergistically protect against lethal pulmonary *Y. pestis* infection. *Infection and Immunity*. 2007; 75(2): 878–885.
17. Khaitov RM, Pinegin BV, Yarinin AA. Immunology: atlas. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.)
18. Roit A, Rostoff J, Mail D. Immunology. Moscow: Mir; 2000. (In Russ.)
19. Khaitov RM, Pinegin BV, Yarinin AA. Guide to Clinical Immunology. *Diagnosis of diseases of the immune system: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)

Об авторах

- **Константин Михайлович Коротков** – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института (ORCID. 0000-0003-1137-6049)
- **Валентина Владимировна Войткова** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института (ORCID. 0000-0002-0685-7625)
- **Валентина Ивановна Дубровина** – д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. (ORCID. 0000-0001-8561-6207) (dubrovina-valya@mail.ru)
- **Алексей Кимович Носков** – к. м. н., зав. отделом санитарной охраны территории и мониторинга ЧС Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. (ORCID. 0000-0003-0550-2221)
- **Сергей Владимирович Балахонов** – д. м. н. профессор, директор Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. (ORCID. 0000-0003-4201-5828)
- **Александр Иванович Мищенко** – заместитель директора по эпидемиологической работе Алтайской противочумной станции Роспотребнадзора.
- **Евгений Павлович Михайлов** – директор Алтайской противочумной станции.
- **Леонид Васильевич Щучинов** – руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Алтай.

Поступила: 22.08.2018. Принята к печати: 22.10.2018.

About the Authors

- **Konstantin M. Korytov** – junior scientific officer of department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадzor. (ORCID. 0000-0003-1137-6049)
- **Valentina V. Voytkova** – Cand. Sci. (Med.), chief scientific officer of the department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor. (ORCID. 0000-0002-0685-7625)
- **Valentina I. Dubrovina** – Dr. Sci. (Biol.), senior scientific officer, head of the department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor. (ORCID. 0000-0001-8561-6207) (dubrovina-valya@mail.ru)
- **Alexey K. Noskov** – Cand. Sci. (Med.), head of department of sanitary protection of territory and monitoring of emergencies of Irkutsk Research Antiplague Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor. (ORCID. 0000-0003-0550-2221)
- **Sergey V. Balakhonov** – Dr. Sci. (Med.), professor, director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor. (ORCID. 0000-0003-4201-5828).
- **Alexander I. Mishchenko** – deputy director for epidemiological work of Altai Antiplague Station of Rosпотребнадzor.
- **Evgeny P. Mikhailov** – director of Altai Antiplague Station of Rosпотребнадzor.
- **Leonid V. Shchuchinov** – head of Department of Rosпотребнадzor in the Republic of Altai.

Received: 22.08.2018. Accepted: 22.10.2018.

Доклиническое исследование токсичности и безопасности кандидатной живой коклюшной вакцины интраназального применения

Л. Н. Синяшина, Е. Г. Семин, А. Ю. Медкова, Р. А. Сюндюкова, Г. И. Каратаев

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения, на фоне массовой парентеральной иммунизации населения современными вакцинами во многих странах регистрируется рост заболеваемости коклюшем, в том числе среди подростков и взрослых. Увеличивается число трудно диагностируемых случаев коклюша – атипичных форм и бессимптомного бактерионосительства. Снижается эффективность современных коклюшных вакцин в связи с появлением «новых» штаммов *B. pertussis*. Сложившаяся эпидемиологическая картина требует создания новых, более эффективных вакцин и совершенствования методов и схем вакцинации. Наиболее перспективными для решения поставленных задач являются живые коклюшные вакцины, сконструированные с использованием современных методов генетической инженерии. Целью настоящего исследования является изучение токсичности и безопасности инновационной рекомбинантной живой коклюшной вакцины интраназального применения в экспериментах на животных. Представленные результаты демонстрируют отсутствие острой, специфической токсичности и безопасность интраназального применения кандидатной вакцины.

Ключевые слова: живая коклюшная вакцина, интраназальное применение, токсичность, выживаемость, вирулентность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Синяшина Л. Н., Семин Е. Г., Медкова А. Ю. и др. Доклиническое исследование токсичности и безопасности кандидатной живой коклюшной вакцины интраназального применения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (6): 98–108. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-98-108>

Pre-Clinical Toxicity Study and Safety Assessment of Candidate Live Pertussis Vaccine for Intranasal Administration

L. N. Sinyashina, E. G. Semin, A. Yu. Medkova, R. A. Siundiukova, G. I. Karataev

Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Against the backdrop of mass parenteral immunization by present pertussis vaccines the incidence rate of pertussis is recorded in many countries, as well as among adolescents and adults, according to the World Health Organisation data. The number of cases of pertussis complicated to detect is increased, meaning atypical forms and inapparent bacteria carrying. In the presence of appearance of *Bordetella pertussis* strains of «new» genotype the efficacy of current pertussis vaccines is decreased. Existing epidemiologic situation cries out for development of new, more efficient pertussis vaccines and improvement of immunization methods and schedules. The most promising for this problem solution are live pertussis vaccines, constructed with genetic engineering methods.

The goal of present research is studying of toxicity and safety of innovative recombinant live pertussis vaccine for intranasal administration in animals.

Obtained results demonstrate the absence of specific toxicity of candidate vaccine and its use safety in intranasal applying.

Key words: live pertussis vaccine, intranasal administration, toxicity, survival, virulence

Конфликт интересов не заявлен.

For citation: Sinyashina L. N., Semin E. G., Medkova A. Yu. et al. Pre-Clinical Toxicity Study and Safety Assessment of Candidate Live Pertussis Vaccine for Intranasal Administration. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (6): 98–108 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-6-98-108>

* Для переписки: Геннадий Иванович Каратаев – д. б. н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории генетики бактерий НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, РФ; 123098; г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; тел. +7 (499) 193-61-90. karataevgi@rambler.ru. ©Синяшина Л. Н. и др.

* For correspondence: Gennadij I. Karataev – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher associate, head laboratory of genetics of bacteria, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia. karataevgi@rambler.ru. © Sinyashina L. N. et al.

Введение

Коклюш – тяжёлое респираторное инфекционное заболевание, до введения с начала 1950 годов массовой иммунизации цельноклеточной коклюшной вакциной (ЦКВ) сопровождалось высокой детской смертностью. В 1990 годах в ряде экономически развитых стран, ЦКВ заменили на менее реактогенные бесклеточные коклюшные вакцины (БКВ). По данным ВОЗ, на фоне массовой парентеральной иммунизации населения современными вакцинами (ЦКВ и БКВ) ежегодно в мире погибают более 450 тыс. детей в возрасте до одного года. Смертность от коклюша младенцев до 6 месяцев в странах Африки достигает 10–15% [1]. Растет заболеваемость подростков и взрослых [2–4]. Увеличивается число трудно диагностируемых случаев коклюша из-за атипичных форм и бессимптомного бактерионосительства. Снижается эффективность современных коклюшных вакцин в связи с появлением измененных новых штаммов *B. pertussis*, способных преодолевать коллективный иммунитет [5, 6].

До недавнего времени большинство исследований по определению иммунного ответа к бактериям *B. pertussis*, было сосредоточено на факторах, связанных с выработкой специфических антител. В настоящее время всё больше данных указывают на ведущую роль клеточного иммунитета в предотвращении первичного инфицирования бактериями *B. pertussis*. Исследования показали, что длительную защиту после перенесенного заболевания обеспечивает клеточный иммунитет. Постинфекционный иммунитет продолжительностью до 15 лет связывают с индукцией клеток памяти – Т-хелперов 1 типа (Th1) и 17 типа (Th17). При этом противокклюшные иммуноглобулины в крови определяются в течение двух–трёх лет [1, 3]. После иммунизации ЦКВ и БКВ специфические антитела в диагностически значимых титрах также выявляются не более 1–3 лет [1, 3]. При этом рядом исследователей показано, что вакцинация ЦКВ формирует более напряженный клеточный иммунный ответ за счет хелперов 1-го типа, что обеспечивает лучшую защиту от инфицирования *B. pertussis* по сравнению с БКВ, при иммунизации которой развивается гуморальный ответ, индуцируемый Т-хелперами 2-го типа (Th2) [1,7]. Формирование клеточного противобактерийного постинфекционного иммунного ответа подтвердили результаты экспериментального инфицирования обезьян вида павиан анубис [7, 8], гамадрил и макака резус вирулентными бактериями *B. pertussis* [9, 10]. После вакцинации обезьян ЦКВ также наблюдалось некоторое ускорение элиминации вирулентных бактерий *B. pertussis*, тогда как иммунизация БКВ на этот процесс не влияла [8, 11, 12].

Таким образом, недостаточная эффективность современных БКВ и ЦКВ создает условия, при которых происходит изменение антигенной структуры бактерий *B. pertussis*, позволяющей возбудителю

ускользнуть от поствакцинального иммунного ответа. Такая ситуация диктует необходимость разработки новых эффективных и безопасных препаратов для профилактики коклюша у младенцев и для ревакцинации подростков и взрослых.

Наиболее перспективным представляется создание живой коклюшной вакцины для интраназального применения, способной имитировать естественное инфицирование *B. pertussis* без проявления клинических и лабораторных признаков заболевания и вызывать защитную реакцию организма, схожую с таковой после перенесенного заболевания.

Нами, в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, на основе штаммов, используемых для производства ЦКВ в России, сконструированы аттенуированные бактерии *B. pertussis* 4MKС, продуцирующие нетоксичную форму коклюшного токсина (основного протективного антигена) и не синтезирующие дермонекротический токсин. На основе этих бактерий создан препарат кандидатной рекомбинантной живой коклюшной вакцины (РЖКВ) для интраназального применения [13, 14].

Цель исследования – изучение токсичности и безопасности экспериментальных серий препарата кандидатной рекомбинантной живой коклюшной вакцины (РЖКВ).

Материалы и методы

Изучение токсичности и безопасности препарата РЖКВ проводили в рамках программы доклинического исследования по Государственному контракту № 13411.1008799.13.152 на НИОКР «Доклинические исследования живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша» Шифр «2.1 Вакцина коклюш 2013» по теме: «Доклинические исследования живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша» в соответствии с требованиями Минздрава России.

Животные. Инбредные мыши линии Balb/c и С57 ВL/6 весом 12–16г; новорожденные аутбредные мышата и крысята; морские свинки весом 150 г; кролики породы шиншилла весом 1,0–1,5 кг.

Острую токсичность РЖКВ определяли на двухнедельных мышатах и крысятах в соответствии со стандартными методиками (А. Н. Миронов, 2012 [15]). На базе лицензированного для осуществления доклинических исследований АНО «ИМБИИТ» проводили: наблюдение за поведением животных; общий и биохимический анализ крови; измерение веса тела и отдельных органов; патоморфологическое изучение состояния внутренних органов. Препарат вводили однократно в максимально возможных дозах: мышатам интраназально 10^{10} м. к. (10 МЕ – 10 предполагаемых иммунизирующих доз для человека) и внутривентриально – 2×10^{10} м. к. (20 иммунизирующих доз); крысятам обоими способами введения в одинаковой дозе – $2,5 \times 10^{10}$ м. к.

Подготовка препарата и суспензии. Лиофилизат препарат РЖКВ серии 1.1.11 (2×10^{11} МЕ) непосредственно перед введением суспендировали в 200 мкл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида при комнатной температуре, перемешивали до получения однородной взвеси. Субстанцию готовили суспендированием в 0,9% растворе натрия хлорида 18–20 часовой культуры бактерий, собранных с чашки Петри. Суспензию доводили до нужной однородности и мутности по стандарту (ОСО 42-28-85-2014). Препарат в нужных концентрациях, с учётом возможного объёма, вводили однократно интраназально и внутрибрюшинно: мышатам интраназально 10^{10} м. к. – 10 МЕ и внутрибрюшинно – 2×10^{10} м. к. – 20 МЕ; крысятам по $2,5 \times 10^{10}$ м. к. – 25 МЕ обоими путями введения. Интраназально, без наркоза препарат вводили шприцем типа Гамильтон 200 мкл в объёме 10–15 мкл – мышатам и (20–30) мкл – крысятам. Взрослым мышам вводили 25–30 мкл препарата интраназально после наркоза. Для краткосрочного наркоза, обеспечивающего свободное дыхание животного, внутримышечно вводили раствор «Золетила» (Франция) в количестве 0,2–0,4 мг. Каплю суспензии на конце иглы шприца Гамильтон (20–25 мкл) подносили к носу мыши (крысы) добываясь её полного вдыхания без разбрызгивания.

Лейкоцитозстимулирующую (ЛСА), гистаминсенсibiliзирующую (ГСА) активности и весовую токсичность препаратов определяли в соответствии со стандартными методиками при внутрибрюшинном и интраназальном введении взрослым мышам [8]. Интраназально в объёме 25 мкл, внутрибрюшинно по 0,5 мл (10 МЕ).

Активность дермонекротического токсина (ДНА) определяли при внутрикожном введении кроликам и морским свинкам по 0,2 мл РЖКВ – 4 МЕ (МУК 4.2.2317-080).

Аллергизирующую активность препарата РЖКВ определяли в тестах конъюнктивальной пробы и активной кожной анафилаксии на морских свинках [15].

Оценку сенсibiliзирующих свойств РЖКВ проводили с помощью теста Овери – определение «немедленной анафилактической реакции кожи» в нашей модификации (замена парентерального способа введения препарата на интраназальный). Морских свинок трёхкратно интраназально сенсibiliзировали РЖКВ, содержащим 10 МЕ в 100 мкл суспензии. Через 20 дней внутрикожного вводили 100 мкл вакцины в дозе 10 и 2 МЕ и через 20 минут внутрисердечно краситель синего Эванса. После эвтаназии свинок эфиром измерили размер окрашенного пятна на внутренней поверхности кожи в месте введения препарата. Использовали морских свинок весом 250–300 г. Контролем служили свинки, которым препарат для сенсibiliзации организма не вводили. Опытных свинок сенсibiliзировали трёхкратным введением 0,5 мл раствора, содержащего

0,5 мкг овальбумина (Sigma, США) и 0,5 мг гидроксида алюминия или трёхкратным интраназальным введением препаратом РЖКВ. Через 10 дней животным закапывали в правый глаз по 50 мкл препарата РЖКВ (10 вакцинных доз), а в левый – 30 мкл 0,9% раствора натрия хлорида pH 6,8–7,2 и наблюдали за состоянием конъюнктивы глаз. Критерием аллергической реакции было наличие расширения сосудов конъюнктивы правого глаза кролика в сравнении с левым – контрольным.

Статистическая обработка результатов. Средние значения измеряемых величин и их стандартные отклонения вычисляли с использованием программы *Microsoft Excel 2007*. Достоверность различия сравниваемых средних значений определяли по критерию Стьюдента [4].

Результаты и обсуждение

1. Исследование острой токсичности РЖКВ на двухнедельных мышатах и крысятах

Препарат РЖКВ предполагается применять для вакцинации младенцев и ревакцинации подростков и взрослых, в связи с этим исследование острой токсичности препарата и субстанции – живые аттенуированные бактерии *B. pertussis 4MKS*, проводили на двухнедельных мышатах и крысятах.

Субстанцию вводили в максимально возможной дозе, исходя из веса и возраста животных: интраназально – 10^{10} м. к. (10 МЕ), внутрибрюшинно – 2×10^{10} м. к. (20 МЕ), крысятам обоими способами – $2,5 \times 10^{10}$ м. к. (25 МЕ). Препарат РЖКВ вводили только интраназально, поскольку в его состав, помимо субстанции, в качестве стабилизаторов входят желатин и сахароза, действие которых на неполовозрелых животных при внутрибрюшинном введении не описано.

Токсичность препарата РЖКВ и субстанции исследовали общепринятыми методами, определяя: показатели токсичности; клинические и биохимические показатели крови; морфометрическую и гистологическую оценку внутренних органов и тканей [15].

Изучение поведения, динамики изменения веса мышат и крысят при интраназальном и внутрибрюшинном введении субстанции и интраназальном введении РЖКВ в указанных дозах не зарегистрировало отклонений в сравнении с контролем.

Результаты измерения относительной массы внутренних органов (масса органа/масса тела $\times 100\%$) через 24 ч после введения РЖКВ выявили незначительное уменьшение веса тимуса и селезёнки после введения субстанции в дозе 20 МЕ (табл. 1).

Через 7 суток отклонение от массы этих органов было статистически недостоверным по отношению к контрольной группе. В экспериментах с крысятами (доза РЖКВ 25 МЕ) отклонений относительной массы внутренних органов зарегистрировано не было. Гистологическое исследование внутренних органов мышат и крысят не выявило

Таблица 1.

Средние показатели групповой относительной массы внутренних органов мышат в процентах, через 24 часа
Table 1. Average values of the group relative mass of the internal organs of mice in percentage, after 24 hours

Органы Organs	Контроль Control	Интраназальное введение субстанции Intranasal administration of the substance	Внутрибрюшинное введение субстанции Intraperitoneal administration of the substance		Интраназальное введение РЖКВ Intranasal administration of recombinant live pertussis vaccine
	–	10 ME	15 ME	20 ME	10 ME
Печень Liver	4,08 ± 0,058	3,98 ± 0,142	4,24 ± 0,220	4,75 ± 0,388	4,10 ± 0,084
Почки Kidney	1,41 ± 0,053	1,44 ± 0,038	1,38 ± 0,034	1,54 ± 0,110	1,41 ± 0,019
Селезенка Spleen	0,53 ± 0,016	0,50 ± 0,018	0,49 ± 0,019	0,41 ± 0,040*	0,49 ± 0,020
Сердце Heart	0,57 ± 0,010	0,58 ± 0,018	0,61 ± 0,042	0,53 ± 0,022	0,56 ± 0,015
Тимус Thymus	0,61 ± 0,018	0,61 ± 0,029	0,55 ± 0,023	0,53 ± 0,056*	0,55 ± 0,013
Легкие Lungs	1,42 ± 0,006	1,39 ± 0,052	1,60 ± 0,104	1,59 ± 0,125	1,45 ± 0,042

Примечание: *Различие в сравнении с контролем значимо по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).
Note: *Difference in comparison with the control is significant according to Student's t test ($p < 0,05$).

какой-либо патологии внутренних органов и тканей животных.

Измерения клинических и биохимических параметров крови проведены у контрольных и вакцинированных крысят. Вакцинация не повлияла на показатели клинического анализа, активности ферментов и количества билирубина (табл. 2 и 3). Показатели углеводного, липидного, белкового и водно-солевого обмена вакцинированных крысят также были в пределах нормы (данные не представлены).

2. Изучение местно-раздражающего действия препарата РЖКВ

О местном раздражающем действии препарата РЖКВ судили по результатам макроскопического и гистологического исследования носовых ходов у крысят при интраназальном введении и у мышат при подкожном введении. На гистологических препаратах не было отмечено полнокровия, гиперплазии или некроза эпителия, а также увеличения количества бокаловидных клеток и других морфологических изменений. При подкожном введении мышатам РЖКВ макроскопическое и гистологическое исследования также не выявили патологических изменений в месте введения.

Исследование специфической токсичности препарата РЖКВ

а) Определение лейкоцитозстимулирующей активности (ЛСА). ЛСА препарата РЖКВ определяли после интраназального введения в дозе 10^{10} м. к. (10 ME). В качестве препарата сравнения

использовали коммерческий препарат АКДС вакцины серии 252/ААП/15, который вводили внутримышечно. Результаты сравнительного определения ЛСА при использовании мышей линии Balb/C представлены в таблице 4.

Из таблицы видно, что абсолютные значения количества лейкоцитов у контрольных мышей находились в допустимом для эксперимента диапазоне, уровень лейкоцитов достоверно ниже у мышей, инокулированных интраназально или внутрибрюшинно РЖКВ, по сравнению с животными, которым внутрибрюшинно была введена вакцина АКДС. Субстанция также не проявляла ЛСА при обоих способах введения.

б) Определение гистаминсенсibiliзирующей активности (ГСА). Для сравнительного определения ГСА РЖКВ использовали отраслевой стандартный образец – ОСО-5 (42-28-87-02П) и АКДС вакцину серии 252/ААП/15 в соответствии с МУК (4.2.2317-080). Гибели мышей, иммунизированных РЖКВ, после введения разрешающей дозы гистамина сульфатдигидрохлорида (2,5 мг на мышшь) не было. При этом значения индексов ГСА для препаратов ОСО-5 и АКДС имели дозозависимый характер, что и позволило считать эксперимент проведенным корректно (табл. 5).

Изучение дермонекротической активности показала полное отсутствие некротических изменений кожи кролика при исследовании трёх серий препарата РЖКВ и двух серий субстанции. На рисунке 1 видно, что через 72 ч после внутрикожного введения 0,2 мл (2 ME, 1 ME, 0,5 ME) одной из серий РЖКВ кожный покров оставался без изменений,

Таблица 2.

Показатели клинического анализа крови крысят после интраназального и внутрибрюшинного введения препарата кандидатной РЖКВ

Table 2. Indicators of clinical analysis of blood of rats after intranasal and intraperitoneal administration of the drug candidate recombinant live pertussis vaccine

Сутки после введения Day after administration	Контрольная группа Control group	Интраназальное введение субстанции Intranasal substance administration	Внутрибрюшинное введение субстанции Intraperitoneal administration of the substance	Интраназальное введение РЖКВ Intranasal administration of recombinant live pertussis vaccine
<i>Эритроциты Red blood cells (RBC), 10¹²/л</i>				
Фоновое значение Background value	3,7 ± 0,10	3,8 ± 0,17	3,6 ± 0,14	3,8 ± 0,14
1	3,9 ± 0,08	3,9 ± 0,05	3,8 ± 0,19	3,7 ± 0,08
7	5,2 ± 0,05	5,0 ± 0,09	5,1 ± 0,12	4,7 ± 0,102
<i>Тромбоциты Platelets (PLT), 10⁹/л</i>				
Фон Background	553,0 ± 30,61	530,8±27,21	522,5±45,48	509,5 ± 63,14
1	604,0 ± 80,57	503,8±19,51	521,3 ± 58,37	548,5 ± 42,19
7	545,5 ± 36,12	556,8±46,35	653,5 ± 100,35	646,8 ± 89,26
<i>Гематокрит Hematocrit (HCT), %</i>				
Фон Background	25,4 ± 0,10	26,8±1,19	25,4 ± 0,63	25,6 ± 0,77
1	25,6 ± 0,94	24,2±0,41	23,9 ± 0,81	24,7 ± 0,51
7	31,2 ± 1,34	32,3 ± 1,94	31,4 ± 0,89	29,7 ± 2,35
<i>Гемоглобин Hemoglobin (HGB), г/л</i>				
Фон Background	100,0 ± 3,03	97,9 ± 1,72	99,4 ± 4,53	102,0 ± 3,70
1	100,3 ± 2,87	97,0 ± 5,80	93,3 ± 6,36	95,5 ± 0,50
7	120,3 ± 3,40	117,3 ± 2,46	117,3 ± 2,84	118,8 ± 4,48
<i>Лейкоциты White blood cells (WBC), 10⁹/л</i>				
Фон Background	6,7 ± 0,50	6,0 ± 0,60	6,2 ± 0,43	6,2 ± 0,37
1	5,4 ± 0,70	5,5 ± 0,33	5,4 ± 0,73	8,2 ± 1,35
7	7,6 ± 0,58	8,8 ± 0,82	8,1 ± 1,46	6,6 ± 1,73
<i>Лимфоциты Lymphocytes (LYM), %</i>				
Фон Background	72,4 ± 1,42	72,4 ± 1,64	71,1 ± 0,86	72,0 ± 2,33
1	72,2 ± 2,30	69,9 ± 2,01	67,6 ± 3,18	65,5 ± 3,96
7	74,1 ± 0,26	72,1 ± 1,38	72,9 ± 1,17	72,5 ± 0,71
<i>Моноциты Monocytes (MID), %</i>				
Фон Background	10,8 ± 0,63	11,9 ± 2,05	10,3 ± 1,05	10,7 ± 1,36
1	10,3 ± 1,10	10,2 ± 0,55	12,5 ± 1,61	11,5 ± 1,00
7	9,9 ± 0,30	10,9 ± 0,95	10,6 ± 1,22	10,9 ± 0,86

Сутки после введения Day after administration	Контрольная группа Control group	Интраназальное введение субстанции Intranasal substance administration	Внутрибрюшинное введение субстанции Intraperitoneal administration of the substance	Интраназальное введение РЖКВ Intranasal administration of recombinant live pertussis vaccine
Гранулоциты Granulocytes (GRAN), %				
Фон Background	16,9 ± 1,54	15,7 ± 1,26	18,7 ± 0,42	17,3 ± 1,63
1	18,0 ± 1,65	19,9 ± 1,53	19,9 ± 4,70	23,0 ± 3,08
7	16,1 ± 0,23	17,0 ± 0,46	16,5 ± 1,52	16,6 ± 0,52

Таблица 3.

Средние показатели активности ферментов и содержания билирубина крови у крысят после интраназального и внутрибрюшинного введения препарата кандидатной РЖКВ и субстанции

Table 3. The average activity of enzymes and the content of blood bilirubin in rats after intranasal and intraperitoneal administration of the drug candidate recombinant live pertussis vaccine and substance

Сутки после введения Day after administration	Контроль Control group	Интраназальное введение субстанции Intraperitoneal administration of the substance	Внутрибрюшинное введение субстанции Intraperitoneal administration of the substance	Интраназальное введение РЖКВ Intranasal administration of recombinant live pertussis vaccine
АЛТ, Е/л Alanine aminotransferase, E/l				
1	47,0 ± 3,67	47,2 ± 0,21	44,5 ± 4,60	45,9 ± 5,98
7	43,4 ± 5,66	48,2 ± 5,03	43,8 ± 3,58	42,6 ± 3,50
АСТ, Е/л Aspartate aminotransferase, E/l				
1	158,0 ± 12,84	190,6 ± 12,43	181,1 ± 26,83	161,4 ± 9,42
7	167,0 ± 6,45	176,6 ± 4,76	162,8 ± 26,49	156,9 ± 9,45
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, E/l				
1	787,1 ± 84,75	817,5 ± 59,52	852,3 ± 42,07	713,0 ± 55,12
7	802,3 ± 64,04	885,5 ± 68,84	868,3 ± 92,63	851,9 ± 66,09
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μM/l				
1	1,1 ± 0,09	1,1 ± 0,103	1,0 ± 0,11	1,0 ± 0,08
7	1,2 ± 0,10	1,2 ± 0,10	1,1 ± 0,12	1,1 ± 0,07

не было какого либо покраснения или уплотнения, в то время как при внутрикожном введении микробной суспензии изогенного вирулентного штамма *B. pertussis* 475 в концентрации 1 МЕ и в том же объёме наблюдали выраженный некроз размером около 20 мм, характерный для нативных бактерий возбудителя коклюша.

Изучение специфической токсичности препарата РЖКВ в тесте определения массы тела мышей (МТМ)

При интраназальном и внутрибрюшинном введениях в дозе 10 МЕ статистически зарегистрировано относительное увеличение массы тела животных. Прирост массы тела вакцинированных

мышей/прирост массы тела контрольных мышей × 100 был равен 102 и 66% при интраназальном и внутрибрюшинном введении соответственно. Прирост МТМ у мышей, инокулированных внутрибрюшинно субстанцией (без стабилизатора), составил 98%, а внутрибрюшинное введение стабилизатора приводило к снижению МТМ (табл. 6).

Изучение алергизирующей активности препарата РЖКВ

После трёхкратного интраназального и внутрикожного введения морским свинкам и последующего внутривенного введения красителя Эванса (синего) характерных реакций сенсибилизации выявлено не было. В месте введения на внутренней

Таблица 4.

Лейкоцитостимулирующая активность РЖКВ при интраназальном и внутрибрюшинном введениях мышам Balb/c
Table 4. Leukocytosis-stimulating activity of recombinant live pertussis vaccine (RLPV) and substance with intranasal and intraperitoneal injections into mice Balb/c

Препарат Drug	Доза Dose	№ ¹⁾	Способ введения Mode of administration	Количество лейкоцитов через 72 часа The number of leukocytes after 72 hours
РЖКВ серия 1.1.11 RLPV series 1.1.11	10 МЕ	10	интраназально intranasally	9700 ± 900
РЖКВ серия 1.1.11 RLPV series 1.1.11	10 МОЕ	10	внутрибрюшинно intraperitoneally	12700 ± 1000
Вакцина АКДС серия 252/ААП/15 DPT vaccine series 252/ ААП/15	10 МЕ	10	внутрибрюшинно intraperitoneally	21700 ± 2800
0,85% р-р solution NaCl	0,5 мл ml	5	интраназально intranasally	7990 ± 1151
0,85% р-р solution NaCl	25 мкл mkl	5	внутрибрюшинно intraperitoneally	6840 ± 737

Примечание: 1) Количество мышей в эксперименте.
Note: 1) The number of mice in the experiment

Таблица 5.

Гистаминсенсбилизирующая активность РЖКВ при интраназальном и внутрибрюшинном введении мышам линии C57 BL/6
Table 5. Histamine sensitizing activity of recombinant live pertussis vaccine with intranasal and intraperitoneal administration to mice C57 BL/6

Препарат Drug	Доза Dose (м.к. x 10 ⁹)	N ₀ ¹⁾	Способ введения Mode of administration	Гибель мышей Death of mice		N _с ²⁾	N _п ³⁾	% Death of mice	ГСД ₅₀ HSF ₅₀ (м.к. x 10 ⁹)
				2 ч h	24 ч h				
РЖКВ серия 1.1.11 RLPV series 1.1.11	10,0	10	интраназально intranasally	0	0	10	0	0	нр
	2,0	10		0	0	10	0	0	
	0,4	10		0	0	10	0	0	
РЖКВ серия 1.1.11 RLPV series 1.1.11	10,0	10	внутрибрюшинно intraperitoneally	0	0	9	1	10	нр
	2,0	10		0	0	10	0	0	
	0,4	10		0	0	10	0	0	
ОСО-5	10,0	10	внутрибрюшинно intraperitoneally	8	0	2	8	80	2,1
	2,0	10		6	0	4	6	60	
	0,4	10		0	0	10	0	0	
АКДС DPT vaccine	10,0	10	внутрибрюшинно intraperitoneally	8	0	2	8	80	2,7
	2,0	10		6	0	4	6	60	
	0,4	10		2	0	8	2	20	
Контроль Control	0,9% NaCl	10	внутрибрюшинно intraperitoneally	0	0	0	0	0	–
Контроль Control	0,9% NaCl	10	интраназально intranasally	0	0	0	0	0	–

Примечание: 1) количество мышей в опыте; 2) количество выживших мышей; 3) количество погибших мышей
Note: 1) the number of mice in the experiment; 2) the number of surviving mice; 3) the number of dead mice

поверхности кожи морских свинок размер окрашенного пятна не превышал 2 мм, так же, как и после введения физиологического раствора, что является подтверждением отсутствия немедленной анафилактической реакции. У морских свинок после местной аппликации препарата РЖКВ, так же как и у контрольных животных, не было зарегистрировано признаков сенсбилизации конъюнктивы глаза.

В современных условиях как наиболее перспективным, рассматривается создание эффективных коклюшных вакцин интраназального введения на базе живых аттенуированных бактерий *B. pertussis*. Такие вакцины в настоящее время разрабатывают ученые России и Франции [12, 14]. Особенно важно, что РЖКВ предполагается применять для первичной иммунизации младенцев, а также ревакцинации подростков и взрослых. В ФГБУ

Рисунок 1.

Исследование дермонекротической активности препарата РЖКВ и субстанции при внутрикожном введении кроликам. Стрелками указаны места введения РЖКВ (а), и вирулентных бактерий *B. pertussis* 475 (б)

Figure 1. The study of the dermonekroticheskoy activity of the drug recombinant live pertussis vaccine (RLPV) and substance when administered intracutaneously to rabbits. The arrows indicate the sites of administration of RLPV (a), and virulent bacteria *B. pertussis* 475 (b)

(a)



(б)

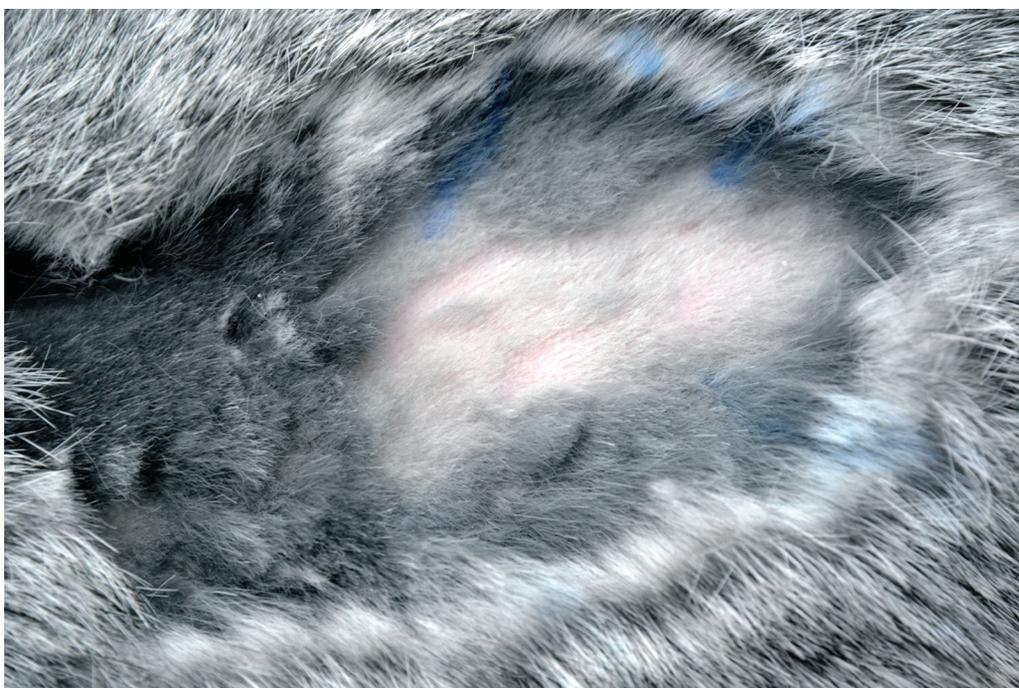


Таблица 6.

Определение специфической токсичности препарата РЖКВ и субстанции в тесте изменения массы тела мышей (МТМ)

Table 6. Determination of the specific toxicity of the drug RLPV and substance in the test of changes in the body weight of mice (BWM)

Образец	Доза Dose ME	Способ введения Mode of administration	Групповая МТМ (г) Groups BWM (g)			Прирост МТМ (г) Growth BWM (g)	
			День введения Introduction day	Через 72 ч After 72 h	Через 7 суток After 7 days	Через 72 ч After 72 h	Через 7 суток After 7 days
Субстанция Substance	10	i/p	174,2	191,0	210,6	+ 16,0	+ 36,5
Субстанция Substance	10	i/n	163,3	179,3	199,8	+ 17,8	+ 46,4
РЖКВ серия 1.1.11 RLPV series 1.1.11	10	i/n	162,6	176,8	195,2	+ 14,2	+ 32,6
РЖКВ серия 1.1.11 RLPV series 1.1.11	10	i/p	161,3	173,5	187,5	+ 12,2	+ 24,8
Стабилизатор Stabilizer	0,5 мл	i/p	167,6	163,4	158,5	- 4,6	- 9,1
Контроль Control	Физ. р-р.	i/n	187,6	196,8	219,6	+ 9,2	+ 32,0
Контроль Control	Физ. р-р.	i/p	167,2	182,1	204,5	+4,9	+37,3

Примечание: В каждую группу входило по 10 мышей линии Balb/c: i/p – внутривентральное введение 0,5 мл препарата; i/n – интраназальное введение 25 мкл.

«НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России на основе генетически аттенуированных бактерий *B. pertussis* создан лиофилизированный препарат кандидатной рекомбинантной живой коклюшной вакцины (РЖКВ) для интраназального применения [13, 14]. Доклиническое изучение токсичности РЖКВ на неполовозрелых мышатах и крысках показало, что препарат не вызывает патологических изменений органов новорожденных животных при введении дозы препарата, в 10–25 раз превышающей дозу, предназначенную для иммунизации людей. Снижение веса тимуса и селезенки у вакцинированных мышат, зарегистрированное через сутки после введения, нивелировалось и на 7-й день наблюдения масса органов была такой же, как у контрольных животных. При гистологическом исследовании этих органов каких-либо отклонений не выявлено. К тому же при повторных экспериментах на мышатах из другого помёта снижения веса тимуса и селезенки выявлено не было. У крыс во все сроки наблюдения уменьшения веса тимуса не наблюдали, что также подтвердило безопасность РЖКВ.

Отсутствие токсичности препарата РЖКВ также подтверждали результаты клинических и биохимических анализов крови иммунизированных мышат

и крыс, не выявившие каких-либо отклонений от контрольных показателей.

Препарат РЖКВ при интраназальном введении не оказывал местного раздражающего и системного аллергизирующего действия, что говорит о его гипоаллергенности.

Аналогичные результаты были получены нами на экспериментальной модели обезьян макака резус. В носоглотке обезьян после однократной и двукратной инокуляции препарата РЖКВ не было зарегистрировано каких-либо отклонений от нормы. Не было зарегистрировано и изменения количества IgE в сыворотке крови обезьян, что также свидетельствовало об отсутствии системного аллергизирующего действия РЖКВ интраназального применения (результаты не опубликованы).

Исследования специфической токсичности РЖКВ, проведенные по стандартной для коклюшных вакцин схеме, не выявили специфической для вирулентных бактерий *B. pertussis* токсичности КТ – ЛСА, ГСА и активности дермонекротического токсина, что доказало полноценность аттенуации и стабильность модификации вирулентных бактерий *B. pertussis* 475, являющихся родительским штаммом для конструирования аттенуированных бактерий *B. pertussis* 4MKS. Изучена генетическая

и структурная стабильность аттенуированных бактерий *B. pertussis* [13, 14].

Изменение массы тела мышей после введения тестируемого препарата является важной характеристикой его токсичности. Согласно национальным стандартам коклюшная вакцина считается безвредной, если относительный прирост МТМ мышей равен 70% или более от прироста МТМ контрольной группы. При интраназальном введении мышам РЖКВ прирост МТМ был выше по сравнению с контрольными животными. Измеренные показатели при интраназальном и внутрибрюшинном введении субстанции (аттенуированные бактерии *B. pertussis* 4МКС) также были существенно выше, чем у контрольных мышей, что указывало на отсутствие токсичности исследуемого препарата.

Относительный прирост веса мышей при внутрибрюшинном введении РЖКВ составил 66%, что несколько меньше контрольных значений. Задержка увеличения веса мышей после внутрибрюшинного введения РЖКВ связана, скорее всего, с присутствием в препарате сахарозы и желатина, разрешённых к медицинскому применению без каких-либо ограничений, но не охарактеризованных в тесте весовой токсичности. Действительно, наши эксперименты показали, что внутрибрюшинное введение мышам стабилизатора (смесь сахарозы и желатина) приводит к снижению веса животных. То есть, некоторое отступление параметра весовой токсичности при внутрибрюшинном введении РЖКВ взрослым мышам от принятой для АКДС нормы связано, вероятно, с присутствием в нём сахарозы и/или желатина. Интересно отметить, что внутрибрюшинное введение стабилизатора неполовозрелым мышатам в значительно меньших

дозах приводило не только к задержке их роста, но и к гибели части животных. При этом не было зарегистрировано видимых нарушений в структуре внутренних органов мышат.

Таким образом, в рекомендуемых для доклинического изучения тестах препарат кандидатной РЖКВ был не токсичен и безопасен.

Выводы

1. Однократное интраназальное и внутрибрюшинное введение препарата кандидатной РЖКВ в 25-кратной дозе ($2,5 \times 10^{10}$ м. к.), предполагаемой для иммунизации людей, не вызывало гибели животных и признаков интоксикации.
2. Однократное интраназальное введение препарата кандидатной РЖКВ в 10-кратной дозе для человека не приводило к гибели животных, так же как и внутрибрюшинное введение 20-кратной иммунизирующей дозы.
3. Препарат кандидатной РЖКВ при интраназальном введении не проявлял местнораздражающего и алергизирующего действия.
4. Исследование клинических и биохимических показателей крови, морфометрическая и гистологическая оценка внутренних органов и тканей мышат и крысят через одни сутки и 7 дней после введения препарата кандидатной РЖКВ обоими способами не вызывали каких-либо патологических изменений.
5. Доклинические исследования препарата кандидатной РЖКВ интраназального применения продемонстрировали безопасность и отсутствие токсичности. Препарат РЖКВ может быть рекомендован для дальнейшего клинического исследования на добровольцах.

Литература

1. Wolter N., Mupere E., Tan T., et al. Pertussis in Africa: Findings and recommendations of the Global Pertussis Initiative (GPI) // *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N 18. P. 2385–2393.
2. Пименова А. С., Борисова О. Ю., Цвиркун О. В., и др. Эффективность применения молекулярно-генетической диагностики при обследовании очагов коклюшной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 2. С. 162–170.
3. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis (Immunological basis for immunization series; module 4). World Health Organization 2017. ISBN 978-92-4-151317-3. Доступно по: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259388/9789241513173-eng.pdf>. Ссылка активна на 1 марта 2018.
4. Бабаченко И. В. Коклюш у детей. С.-Петербург: Комментарий; 2014.
5. Борисова О. Ю., Мазурова И. К., Ивашишникова Г. А., и др. Особенности распространения штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем, с различными аллельными вариантами гена, кодирующего промотарную область коклюшного токсина (*ptxP*) // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012. № 2. С. 28–34.
6. Mooi F.R. Bordetella pertussis and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen // *Infect. Genet. Evol.* 2010. Vol. 10, N 1. P. 36–49.
7. Warfel J.M., Merkel T.J. et al. Bordetella pertussis infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune cells in nonhuman primates // *Mucosal Immunol.* 2013. Vol. 6, N 4. P. 787–796.
8. Warfel J.M., Zimmerman L.I., Merkel T.J. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. N 111. P. 787–792.
9. Каратаев Г. И., Синяшина Л. Н., Медкова А. Ю., и др. Инсерционная инактивация оперона вирулентности в популяции персистирующих бактерий *Bordetella pertussis* // *Генетика*. 2016. Т. 52, № 4. С. 422–430.
10. Кубрава Д. Т., Медкова А. Ю., Синяшина Л. Н., и др. Экспериментальный коклюш у обезьян // *Вестник РАМН*. 2013. № 8. С. 28–33.
11. Warfel J.M., Zimmerman L.I., Merkel T.J. Comparison of Three Whole-Cell Pertussis Vaccines in the Baboon Model of Pertussis // *Clin. Vaccine Immunol.* 2015. Vol. 23, N 1. P. 47–54.
12. Loch C., Papin J.F., Lecher S., et al. Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 protects baboons against *B. Pertussis* // *Disease and infection*. 2017. N 216. P.117.
13. Каратаев Г. И., Синяшина Л. Н. Аттенуированные бактерии *Bordetella pertussis* вакцина против возбудителя коклюша. Патент РФ на изобретение № 2455024 С1; 2012.
14. Сёмин Е. Г., Синяшина Л. Н., Медкова А. Ю., и др. Конструирование рекомбинантных аттенуированных бактерий *Bordetella pertussis* геномина *ptxP3* // *ЖМЭИ*. 2018. № 4. С. 33–41.
15. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунологические лекарственные препараты). Москва: Гриф и К; 2012.
16. Алексеева И. А. Микробиологический надзор за качеством коклюшного компонента комбинированных вакцин. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва; 2015.

References

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

1. Wolter N, Mupere E, Tan T, et al. Pertussis in Africa: Findings and recommendations of the Global Pertussis Initiative (GPI). *Vaccine*. 2018; 36, 18: 2385–2393. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.025
2. Pimenova AS, Borisova OYu, Tsvircun OV, et al. Efficiency of application of molecular-genetic diagnostics in case of inspection of the schools of a whooping cough. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017; 7 (2): 162–170. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-162-170
3. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis (Immunological basis for immunization series; module 4). World Health Organization 2017. ISBN 978-92-4-151317-3. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259388/9789241513173-eng.pdf>. Accessed: 1 Mar 2018.
4. Bobachenko IV. Pertussis in children. Saint-Petersburg: Kommentariy; 2014 (In Russ.)
5. Borisova Olu, Mazurova IK, Ivashinnikova GA, et al. Characteristics of Bordetella pertussis strains isolated from pertussis patients in Moscow by using multilocus sequencing. *Epidemiol. and Infection Diseases*. *Immunobiol.* 2012; (2): 28–34. (In Russ.)
6. Mooi FR. Bordetella pertussis and vaccination: the persistence of a gene-tically monomorphic pathogen. *Infect. Genet. Evol.* 2010; 10 (1): 36–49.
7. Warfel JM, Merkel TJ, et al. Bordetella pertussis infection induces a mucosal IL-17 respons and long-live Th17 and Th1 immune cells in nonhuman primates. *Mucosal Immuinol.* 2013; 6 (4): 787–796.
8. Warfel, JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc. Natl., Acad. Sci. USA*. 2014; 111:787-792.
9. Karataev GI, Sinyashina LN, Medkova AY, et al. Insertional inactivation of virulence operon in population of persistent Bordetella pertussis bacteria. *Russian journal of genetics*. 2016; 52 (4):422–430. (In Russ.)
10. Kubrava DT, Medkova AY, Sinyashina LN, et al. Experimental whooping cough of nonhuman primate. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013; 68 (8): 28–33. (In Russ.)
11. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Comparison of Three Whole-Cell Pertussis Vaccines in the Baboon Model of Pertussis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015; 23 (1): 47–54. doi: 10.1128/CVI.00449-15
12. Locht C, Papin JF, Lecher S, et al. Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 protects baboons against B. pertussis. *Disease and infection*. 2017; 216:117.
13. Karataev GI, Sinyashina LN. Attenuirovannye bakterii Bordetella pertussis vaksina protiv vozбудitel'ya kokliusha. Patent RUS № 2455024 C1; 2012. (In Russ.)
14. Semin EG, Sinyashina LN, Medkova AY, et al. Construction of recombinant attenuated Bordetella pertussis bacteria of ptxP3 genotype. *J. of microbiol., epidemiol. and immunobiol.* 2018; 4: 33–41. (In Russ.)
15. Mironov AN. Manual on preclinical research of medicinal preparations (immunobiological medicinal preparations). Moscow: Grif i K; 2012. (In Russ.)
16. Alekseeva IA. Mikrobiologicheskij nadzor za kachestvom kokliushnogo komponenta kombinirovannikh vaksinn [dissertation]. Moscow; 2015. (In Russ.)

Об авторах

- Людмила Николаевна Синяшина – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики бактерий НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 123098; Москва, ул. Гамалеи, д. 18; тел. +7 (499) 193-61-90. vasilissa7777@yandex.ru
- Евгений Григорьевич Семин – мл. научный сотрудник лаборатории генетики бактерий НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 123098; г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; тел. +7 (499) 193-61-90. recitar@mail.ru
- Алиса Юрьевна Медкова – к. м. н., научный сотрудник лаборатории генетики бактерий НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 123098; г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; тел. +7 (499) 193-61-90. baburida@yandex.ru
- Резида Анваровна Синдюкова – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики бактерий, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 123098; г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; тел. +7 (499) 193-61-90. densm@rambler.ru
- Геннадий Иванович Каратаев – д. б. н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории генетики бактерий НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, РФ; 123098; г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; тел. +7 (499) 193-61-90. karataevgi@rambler.ru

Поступила: 28.07.2018. Принята к печати: 14.11.2018.

About the Authors

- Lyudmila N. Sinyashina – Dr. Sci. (Med.), leading research associate, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. vasilissa7777@yandex.ru
- Evgenij G. Semin – junior research associate, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. recitar@mail.ru
- Alisa Yu. Medkova – Cand. Sci. (Med.), research associate, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. baburida@yandex.ru
- Rezida A. Sindukova – Cand. Sci. (Biol.), senior research associate, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. densm@rambler.ru
- Gennadij I. Karataev – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher associate, head laboratory of genetics of bacteria, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia. karataevgi@rambler.ru

Received: 28.07.2018. Accepted: 14.11.2018.

ИНФОРМАЦИЯ СДС

Охват рутинной вакцинацией в 2017 году

(Выдержки из публикации в MMWR 16 ноября, 2018; 67(45))

По данным ВОЗ, ЮНИСЕФ, общий охват тремя дозами вакцины АКДС увеличился с 79 (2007 г.) до 84% (2010 г.) и оставался стабильным с 2010 по 2017 г. (с 84 до 85%). Подобно охвату АКДС, общий охват первой дозой вакцины против кори вырос с 80 (2007 г.) до 84% (2010 г.) остается стабильным. Охват третьей дозой вакцины против полиомиелита оставался стабильным на уровне 84–85% с 2010 года. С 2007 по 2017 год общий охват второй дозой коревой вакциной увеличился с 33 до 67%, ротавирусной вакциной (от 2 до 28%), а также вакцинами: пневмококковой конъюгированной (с 4 до 44%), против краснухи (с 26 до 52%), от Haemophilus influenzae типа b) (с 25 до 72%) и против гепатита В) (при рождении: с 24 до 43% и тремя дозами: с 63 до 84%). Для достижения и поддержания высокого уровня охвата вакцинацией необходимы целенаправленные,

ориентированные на конкретную ситуацию стратегии, особенно в странах с наибольшим числом непривитых детей.

По охвату вакцинации лидирует Американский регион ВОЗ, за ним следуют по убывающей: Европейский, Юго-Восточной Азии, Восточного Средиземноморья и Африканский. В национальные календари прививок стран-членов ВОЗ включены вакцины КДС, полиомиелитная, коревая (100% стран), три дозы гепатитной, ХИБ (97% и 98% стран соответственно). Только 54% стран прививают новорожденных от гепатита В, 49% стран – от ротавирусной инфекции.

Подготовил Н. А. Озерецковский

Источник: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6745a2.htm>

Резолюция совета экспертов «Папилломавирусная инфекция: обзор накопленного опыта в решении мультидисциплинарной проблемы»

Expert Council Resolution «Human Papillomavirus Infection:
a Review of Experience in Solving a Multidisciplinary Problem»

13 февраля 2018 г. в «Национальном медико-исследовательском центре здоровья детей» Минздрава России прошло заседание экспертов в области профилактики заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека.

В работе совета экспертов приняли участие ведущие специалисты и эксперты Минздрава России:

Н. И. Брико, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист-эпидемиолог МЗ РФ; **В. Г. Поляков**, академик РАН, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, главный детский онколог МЗ РФ; **Л. С. Намазова-Баранова**, академик РАН, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, директор НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ; **В. Н. Прилепская**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии» им. академика В. И. Кулакова МЗ РФ; **Е. В. Уварова**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зав. 2-м гинекологическим отд. ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии» им. академика В. И. Кулакова МЗ РФ; **Г. Н. Минкина**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ МГМСУ им. А. Е. Евдокимова; **С. М. Харит**, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России; **И. В. Михеева**, д.м.н., профессор, руководитель научно-методического центра иммунопрофилактики Роспотребнадзора, зав. лабораторией иммунопрофилактики ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; **М. А. Гомберг**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ; **М. В. Федосеенко**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «НМИЦ

здоровья детей» МЗ РФ, ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; **Н. В. Зароченцева**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ГБУ Московской области «Московский областной НИИ акушерств и гинекологии».

Резюме

В ходе совета экспертов были **обсуждены ключевые вопросы профилактики папилломавирусной инфекции (ПВИ)**: клинико-эпидемиологические аспекты ВПЧ-ассоциированных заболеваний; опыт инициации и организации (разработка, внедрение, мониторинг) национальных программ иммунизации против ВПЧ в различных странах; получено экспертное мнение об особенностях организации и опыте проведения региональных программ вакцинации в РФ (выбор целевых групп для вакцинации, возможный охват, целесообразность и обоснованность инициации программ вакцинации против ВПЧ, основные принципы планирования и организации программ вакцинации против ВПЧ в регионах, результаты оценки эффективности и безопасности вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний россиян различных возрастных групп). Сформулировано консолидированное мнение о необходимости организации региональных программ вакцинации против ВПЧ (в т.ч. с учетом гендерно-нейтрального подхода), а также обоснованности и целесообразности введения 4-валентной вакцины против ВПЧ в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из самых распространенных у людей вирусов, передаваемых половым путем. Международное Агентство по исследованию рака (The International Agency for Research on Cancer) признало ВПЧ этиологическим агентом широкого спектра онкологических заболеваний, таких как рак шейки матки (РШМ), вульвы, влагалища, анального канала, пениса, головы и шеи, а также аногенитальных (венерических) бородавок как у мужчин, так и у женщин, и рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Подавляющая часть случаев ВПЧ-инфекции у иммунокомпетентных лиц характеризуется

транзиторностью и в течение нескольких лет может закончиться самоизлечением. Напротив, у пациентов с иммуносупрессией, включая реципиентов трансплантатов или пациентов с ВИЧ-инфекцией, ПВИ характеризуется хроническим течением. У ВИЧ-позитивных пациенток по сравнению с ВИЧ-негативными наблюдаются значительно более высокие (более чем в четыре раза) показатели инфицирования ВПЧ. Кроме того, в популяции ВИЧ-инфицированных пациентов ПВИ характеризуется вовлечением в процесс различных локусов и более частым прогрессированием в ВПЧ-ассоциированные заболевания, включая аногенитальные бородавки (АГБ), внутриэпителиальные поражения и инвазивный рак. Наряду с тем, что ВИЧ-инфекция является фактором риска развития ВПЧ-ассоциированных случаев рака и предраковых заболеваний, ПВИ может являться фактором риска инфицирования ВИЧ. Как у мужчин, так и у женщин инфицирование ВПЧ любого типа способно двукратно увеличивать риск инфицирования ВИЧ.

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев ВПЧ-ассоциированного рака, приблизительно 90% из которых приходится на РШМ. Самыми распространенными являются ВПЧ 16 и 18 типа, которые вызывают около 70% всех случаев РШМ и до 80% случаев рака других локализаций. В Российской Федерации РШМ занимает пятое место среди других злокачественных новообразований (ЗНО) по заболеваемости женщин и второе место по заболеваемости раком женщин до 45 лет. В структуре смертности от ЗНО у женщин до 45 лет РШМ стоит на первом месте. Эксперты отметили, что за 10 лет заболеваемость РШМ выросла с 17,35 (2006 г.) до 25,1 на 100 тыс. женского населения (2016 г.) В частности, в 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 17 тыс. новых случаев РШМ и 6,6 тыс. летальных исходов. Удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (III–IV стадии РШМ) в 2016 г. составил 32,9%, и в течение года с момента установления диагноза 14,6% больных умерло. В структуре инвалидности вследствие онкогинекологической патологии на долю РШМ приходится 83%. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется приблизительно 4 тыс. случаев рака гортани, из которых 3 тыс. заканчиваются смертельным исходом. Заболеваемость и смертность от рака вульвы, влагалища, анального рака, рака полового члена в Российской Федерации не регистрируется, однако в мире ежегодно отмечается около 100 тыс. новых случаев рака данной локализации. Расчетные данные свидетельствуют о высокой распространенности в России как у женщин, так и у мужчин этих онкологических поражений. Установлено, что преобладающее большинство всех случаев РШМ (74%) в Российской Федерации вызвано ВПЧ 16 и 18 типа.

Эксперты отметили, что профилактика РШМ и борьба с ним должна продолжаться

на протяжении всей жизни женщины, а основные стратегические направления должны предусматривать просветительскую работу по вопросам ПВИ во всех возрастных группах, вакцинацию девочек 9–13 лет до начала половой жизни, скрининг предраковых состояний среди женщин 21 года и старше, включая вакцинированных, для своевременного выявления и лечения предраковых поражений, вызванных типами ВПЧ, не включенными в вакцины. В последнее время накоплено достаточно данных, указывающих на обоснованность вакцинации против ВПЧ женщин среднего возраста, в том числе инфицированных ВПЧ и пролеченных по поводу дисплазий, с целью предупреждения новых случаев инфекции и заболевания, а также снижения риска рецидивирующих заболеваний, часто ассоциированных с типами ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), входящими в вакцины.

Важным, по мнению экспертов, является мультидисциплинарность проблемы профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных раков, что предполагает взаимосвязь национальной программы иммунизации и национальной программы борьбы с онкологическими заболеваниями в виде создания канцер-регистров, позволяющих осуществлять мониторинг заболеваемости и смертности от рака. В частности, в ходе обсуждения была затронута проблема недостаточной регистрации ВПЧ-обусловленных заболеваний на территории РФ в рамках эпидемиологического мониторинга, направленного на реальную оценку бремени ПВИ и оценку эффективности проводимой вакцинопрофилактики, а также отсутствия стандартных форм эпидемиологического учета ряда болезней, ассоциированных с ПВИ.

ВПЧ низкого онкогенного риска 6 и 11 типов вызывают более 90% случаев АГБ. В Российской Федерации данная нозология учитывается в группе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). В некоторых регионах АГБ по частоте занимают лидирующее место в структуре ИППП (например, в Москве), хотя истинная распространенность этой инфекции в РФ неизвестна, поскольку случаи аногенитального кондиломатоза не всегда регистрируются должным образом. Наиболее часто АГБ встречается у лиц обоего пола в возрасте 18–29 лет.

В связи с тем, что ВПЧ передается половым путем, целевой группой для вакцинации против ПВИ являются подростки в возрасте 9–13 лет до полового дебюта. Такой подход позволит добиться максимальной эффективности первичной вакцинопрофилактики АГБ и орофарингеальных раков, что было продемонстрировано как в рандомизированных контролируемых исследованиях так и в реальной клинической практике.

В ряде рандомизированных, мультицентровых исследованиях (FUTURE I – 62 центра, 16 стран, FUTURE II – 90 центров 13 стран, FUTURE III – 38 центров, 7 стран) оценивалась эффективность

4-валентной вакцины против ВПЧ в отношении влияния на показатели общей заболеваемости ВПЧ-6, 11, 16, 18-ассоциированной ПВИ (≥ 6 мес), а также заболеваемости АГБ, внутриэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), внутриэпителиальной неоплазией влагалища (VaIN) и раком, ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированными цервикальными внутриэпителиальными неоплазиями 1/2/3 степени (CIN), аденокарциномой шейки матки *in situ* AIS, РШМ в течение 33–48 месяцев (после вакцинации). В группе вакцинированных не было зарегистрировано случаев развития АГБ, внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN 2,3) или внутриэпителиальной неоплазии влагалища (VaIN 2,3), цервикальной внутриэпителиальной неоплазии 2/3 степени (CIN 2,3), аденокарциномы шейки матки *in situ* AIS и РШМ. Таким образом, эффективность вакцинации для профилактики указанных патологий составила до 98% (95,89% ДИ, 86–100) в группе пациентов, получивших 3 дозы вакцины.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ведущие регуляторные организации настоятельно рекомендуют включение вакцинации против ВПЧ в национальные календари прививок всех стран мира. ВОЗ и Детский Фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рассматривают ВПЧ-вакцинацию как приоритет для национальных программ иммунизации. Всего лишь за 2 последних года число стран, включивших прививку против ПВИ в схемы плановой иммунизации, выросло с 60 до 86. Из них в 70 странах прививки предоставляются только для девочек и в 20 странах – для девочек и мальчиков (гендерно-нейтральная стратегия вакцинации), и их число постоянно растет. С учетом продолжительного опыта наблюдения за применением 4-валентной вакцины против ВПЧ (лицензирована в 2006 г.), широкого её использования в мире (более 270 млн доз), Глобальный Совет Экспертов по безопасности вакцин признал вакцины против ВПЧ в высшей степени безопасными (*extremely safe*).

В ходе совета российские эксперты обсудили опыт организации и результаты национальных программ вакцинации против ВПЧ в Австралии, наиболее успешных в плане вакцинации странах Европейского региона (Дания, Финляндия), США, где вакцинация против ВПЧ уже включена в календари иммунизации. Так, в популяции молодых женщин в Австралии, странах Северной Америки, Европейских странах в результате применения 4-валентной вакцины против ВПЧ в рамках программ вакцинации отмечено снижение показателя ВПЧ-6, 11, 16, 18-ассоциированной инфекции (до 90%), АГБ (до 90%), цервикальных внутриэпителиальных неоплазий легкой степени тяжести (45%) и гистологически подтвержденных цервикальных внутриэпителиальных неоплазий высокой степени тяжести (85%). При этом в Австралии, так же, как и в США, отмечено снижение распространенности ПВИ среди невакцинированных женщин (17–49%)

в т. н. вакцинную эру в сравнении с довакцинальной эрой, что отражает формирование эффекта популяционного иммунитета.

По результатам одномоментного исследования в Австралии продемонстрировано снижение распространенности ВПЧ-типов, входящих в состав 4-валентной вакцины против ПВИ, на 92% в когорте женщин в возрасте 18–35 лет. Также было продемонстрировано, что по мере увеличения доли вакцинированных когорт (как мужского, так и женского пола) передача ВПЧ вакцинных типов в популяции может быть снижена до неопределяемых уровней.

В Австралии и США снижение значения показателя распространенности ВПЧ 6, 11, 16, 18-ассоциированной инфекции (проводилось типирование ВПЧ методом ПЦР в образцах отделяемого из влагалища и цервикального канала) и АГБ стало очевидным менее чем через 4 года с момента начала применения вакцины против ВПЧ.

Эффективность вакцинации остается высокой на протяжении 14 лет последующего наблюдения, что было установлено в популяции скандинавских женщин (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция) 16–26 лет, неинфицированных вакцинными типами ВПЧ до вакцинации, получивших 3 дозы 4-валентной вакцины против ВПЧ.

В странах, где вакцинацией охвачено не менее 50% целевой женской популяции, показатель распространенности ВПЧ 16, 18-ассоциированной инфекции в поствакцинальный период в сравнении с довакцинальным периодом значительно снизился (до 70%), частота регистрации АГБ значительно уменьшилась (около 60%) в когорте девочек 13–19 лет. В указанной возрастной группе также было зарегистрировано значимое снижение частоты выявления ВПЧ 31, 33 и 45 типов, что указывает на наличие умеренной перекрестной защиты. На наличие эффекта популяционного иммунитета указывает и значимое снижение количества случаев АГБ в когортах мальчиков моложе 20 лет и женщин 20–39 лет. В странах с охватом вакцинацией менее 50% значимое снижение показателя ВПЧ 16, 18-ассоциированной инфекции и АГБ установлено в когорте девочек моложе 20 лет, при этом не отмечается формирования эффекта популяционного иммунитета или перекрестной защиты.

Профилактический эффект вакцинации в отношении ВПЧ-ассоциированного инвазивного рака был выявлен в процессе анализа данных Финского Регистра онкологических заболеваний за девятилетний период (2007–2015 гг.). В рамках анализа проводилась оценка частоты развития случаев инвазивного рака у женщин, вакцинированных (в возрасте 14–19 лет, $n = 9529$) и невакцинированных (в возрасте 14–19 лет, $n = 17838$) против ВПЧ. У невакцинированных женщин было зарегистрировано 10 случаев инвазивной карциномы (8 случаев рака шейки матки, 1 случай рака ротоглотки и 1 случай рака вульвы), в то время

как в группе вакцинированных женщин не было зарегистрировано ни одного случая. Совокупная оценка эффективности вакцины составила 100%.

В Российской Федерации к 2017 г. реализовано более 30 региональных программ вакцинации против ВПЧ, вакцинировано свыше 180 тыс. девочек-подростков в таких регионах, как Московская область, Санкт-Петербург, ХМАО, Якутск, Новосибирск, Смоленская область и др. В Москве, ХМАО и Свердловской области вакцинация девочек-подростков против ПВИ внесена в Региональный календарь профилактических прививок.

В частности, в Московской области по региональной программе (2008–2015 гг.), было вакцинировано более 20 тыс. девочек 12–14 лет, в результате чего зарегистрировано снижение заболеваемости РШМ у молодых женщин до 24 лет в 3 раза, а аногенитальными кондиломами – в 5 раз. Региональная программа вакцинации девочек-подростков против ВПЧ в ХМАО (г. Сургут) стартовала в 2009 г. двумя вакцинальными кампаниями – в 2008–2009 гг. и в 2014 г., в общей сложности было привито 4936 человек. Анализ заболеваемости ВПЧ-ассоциированными заболеваниями в ХМАО-Югре показал, что в 2013–2014 гг. было отмечено снижение частоты выявления АГБ у девочек-подростков как по результатам профилактических осмотров, так и по обращаемости в кабинеты детского гинеколога. Именно в этот период в четвертую возрастную категорию 15–17 лет вступили девочки, привитые от ВПЧ в 2008–2009 гг.

Представленный Совету экспертов фармакоэкономической анализ [Рудакова А. В., Харит С. М., Лялина Л. В., Лисянская А. С., Проценко С. А., Михеева И. В., Усков А. Н., Лобзин Ю. В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в Российской Федерации. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (6): 494–500. doi: 10.15690/pf.v14i6.1832] показал, что в России вакцинация 4-валентной ВПЧ-вакциной девочек-подростков до сексуального дебюта должна рассматриваться в качестве высокоэффективной медицинской технологии, направленной на профилактику ПВИ-обусловленных заболеваний. При этом подчеркнута высокая значимость проведения региональных эпидемиологических и социально-экономических исследований в отношении ПВИ по единым (стандартизованным) методикам.

Экспертами отмечено, что возможность применения вакцины против ВПЧ позволяет добиться управления (предотвращения) такими онкологическими заболеваниями, как РШМ, рак вульвы, влагалища, полового члена, ануса, головы и шеи, а также других ВПЧ-ассоциированных заболеваний (АГБ), что может внести значимый вклад в сохранение общественного здоровья, решение задач демографической политики и увеличить размер

предотвращенных расходов системы здравоохранения РФ.

По результатам обсуждения экспертами принята следующая резолюция:

1. Вакцинопрофилактика является наиболее доступным, эффективным и безопасным способом первичной профилактики РШМ и ВПЧ-ассоциированных раков других локализаций у женщин (вульвы, влагалища, ануса; головы и шеи), мужчин (полового члена, ануса; головы и шеи), а также других ВПЧ-ассоциированных заболеваний у мужчин и женщин (АГБ), детей (респираторный папилломатоз) и ПВИ в целом.
2. Проблема ПВИ и ВПЧ-ассоциированных заболеваний является мультидисциплинарной, и реализация программы иммунизации против ВПЧ требует консолидации и участия в ее решении специалистов различных специальностей (гинекологи, педиатры, онкологи, урологи, дерматовенерологи, стоматологи, оториноларингологи, эпидемиологи, специалисты лабораторной диагностики), а также внесения информации о проблеме и способах контроля и предупреждения (программы скрининга и вакцинопрофилактика) в рекомендации различных профессиональных обществ с целью предупреждения возникновения и развития онкологических заболеваний урогенитальной и орофарингеальной областей, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов.
3. Опыт реализации национальных программ вакцинации против ВПЧ (16, 18, 6, 11 типов) в различных странах показывает возможность предотвращения рака и предраковых диспластических состояний шейки матки, вульвы, влагалища, аногенитальных кондилом в 98–100% случаев при вакцинации исходно не инфицированных женщин 16–26 лет. Вакцинация женщин 24–45 лет против ВПЧ (16, 18, 6, 11 типов) в 88,7% случаев эффективна в отношении профилактики ассоциированной с вакцинными типами ВПЧ персистирующей инфекции, CIN, аногенитальных поражений. Вакцинация защищает женщин от инвазивных ВПЧ-ассоциированных видов рака. В странах, где вакцинация четырехвалентной вакциной введена в национальные календари прививок, отмечается снижение частоты АГБ до 50% в первый год массовой вакцинации, и до 92,6% в течение 4 лет у девушек моложе 21 года после включения вакцины в календарь, а также снижение заболеваемости АГБ среди непривитых мужчин, что указывает на формирование популяционного иммунитета.
4. Выбор стратегии вакцинопрофилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных раков в разных странах основан на финансово-экономических возможностях, возможностях системы

здравоохранения в реализации либо гендерно-нейтрального подхода, либо вакцинации только девочек до начала половой жизни, либо вакцинации девочек до начала половой жизни и женщин молодого возраста.

5. Результаты реализации региональных программ вакцинации против ВПЧ (16, 18, 6, 11 типов) более чем в 30 регионах Российской Федерации показывают эффективное снижение заболеваемости АГБ у девочек-подростков, что указывает на высокую значимость данного подхода в стратегии профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в т.ч. РШМ, и необходимость расширения региональных календарей профилактических прививок за счет внедрения вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и проведения региональных программ вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний на постоянной основе.
6. Применение четырехвалентной вакцины против ВПЧ позволяет существенно предотвратить прямые и косвенные затраты, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. Вакцинация девочек до начала половой жизни четырехвалентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически эффективная медицинская технология в профилактике заболеваний, ассоциированных с ПВИ.
7. В рамках Совета экспертов удалось прийти к единому видению подходов в отношении начала вакцинации против ВПЧ: максимальная эффективность в отношении предотвращения ВПЧ-ассоциированных раков может быть достигнута при вакцинации девочек в возрасте 12–13 лет (до начала половой жизни). В случае наличия возможностей для организации гендерно-нейтральной стратегии вакцинации (вакцинация и девочек, и мальчиков) против ВПЧ (в рамках региональных программ) возможно достижение более значимого снижения бремени ПВИ различной локализации (аногенитальной, орофарингеальной локализаций), а также снижения уровня распространения ВПЧ в целом в популяции.
8. Внедрение программ вакцинации против ВПЧ позволит не только защитить от ВПЧ-ассоциированных заболеваний (рака и предрака различной локализации), но также позволит сократить риск инфицирования ВИЧ.
9. Не дожидаясь включения в Национальный календарь профилактических прививок, необходимо приложить усилия к более широкому использованию ВПЧ-вакцин в региональных программах профилактической иммунизации и включению в региональные календари прививок.
10. В рамках планирования и организации вакцинации против ВПЧ на региональном (и национальном) уровне(-ях) особое внимание необходимо уделить разработке программ долгосрочного мониторинга эффективности и безопасности вакцинации с целью оценки индивидуального и популяционного эффектов проводимых программ вакцинации, а также сбора и оценки нежелательных явлений, связанных и не связанных с вакцинацией.
11. Необходимо повышать информированность медицинских работников о ПВИ и ее последствиях, в том числе в рамках программ НМО, а также обеспечить приверженность вакцинопрофилактике против ВПЧ как эффективного и безопасного метода первичной профилактики развития онкологических заболеваний аногенитальной и орофарингеальной областей у мужчин, женщин и детей. Вместе с тем, очень важно развивать просветительскую работу среди населения, широко внедрять образовательные кампании по ПВИ и возможностях ее профилактики с применением вакцинации против ВПЧ. Следует более активно привлекать в качестве сторонников здорового образа жизни и предупреждения ВПЧ-обусловленных заболеваний представителей религиозных сообществ, вносящих весомый вклад в воспитание российских детей и подростков.
12. Накопленный опыт (мировой и российский) позволяет рекомендовать включение вакцинации подростков разного возраста против ВПЧ в Национальный календарь профилактических прививок РФ. Для достижения оптимального эпидемиологического эффекта рекомендуется вакцинация когорты девочек и мальчиков 12–13 лет с максимально возможным охватом – не менее 90%. Программа должна реализовываться в школах (осенью – весной, с учетом необходимого интервала 6 месяцев между V1–V2). Максимальный охват, гендерно-нейтральный подход и проведение вакцинации на базе школ позволят обеспечить максимальное положительное влияние на показатели общественного здоровья, репродуктивного потенциала нации, показатель продолжительности жизни и на размер предотвращенных расходов системы здравоохранения РФ уже в среднесрочной перспективе.
13. Необходимо модернизировать и актуализировать имеющиеся в настоящее время клинические рекомендации по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных ВПЧ, дополнив вариантами включения прививки против ПВИ в региональные календари профилактических прививок, добавив новые данные по эффективности и безопасности вакцинации, а также скорректировав схемы применения вакцинных препаратов.

Резолюция Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» в рамках мероприятий, посвященных 260-летию Сеченовского университета

18–19 октября 2018 г., Москва

Resolution All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Actual Problems of Epidemiology of Infectious and Noncommunicable Diseases» in the Framework of the Events Dedicated to the 260th Anniversary Sechenov University. October 18–19, 2018, Moscow

В работе конференции приняли участие 1036 человек, в том числе врачи различных специальностей (эпидемиологи, бактериологи, вирусологи, хирурги, онкологи, анестезиологи, педиатры, акушеры-гинекологи, клинические фармакологи, инфекционисты и др.), медицинские сестры и организаторы сестринского дела, специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации, Роспотребнадзора, Росздравнадзора, научно-исследовательских институтов различных ведомств, высших учебных заведений и коммерческих структур, членов профессионального сообщества Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»).

Среди участников конференции – представители из 71 субъекта РФ всех федеральных округов страны, а также зарубежные коллеги из Республики Молдова, Республики Беларусь, Германии, Нидерландов, Испании, Объединённых Арабских Эмиратов.

За два дня конференции было проведено 2 пленарных, 12 секционных заседаний, 4 школы НАСКИ, 7 симпозиумов, мастер-класс, «круглый стол», 6 проблемных лекций; заслушано 155 докладов.

Активное участие в работе конференции в виде тематических симпозиумов и отдельных докладов приняла Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины», МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», ФГБУ «Центр мониторинга и клинико-экономической экспертизы» Росздравнадзора. Отдельные секционные заседания на конференции провели ФГБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, ФГБУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН».

В рамках конференции состоялись расширенное заседание Профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, общее собрание членов НП «НАСКИ», заседание Учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного совета в области образования «Здравоохранение и медицинские науки», совещание заведующих кафедрами эпидемиологии медицинских вузов.

Состоялось учебное мероприятие, аккредитованное Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России. Участники учебного мероприятия, сдавшие анкеты и прошедшие контроль знаний, получили свидетельство уставленного образца о начислении 12 образовательных кредитов, а также сертификаты участников конференции.

На общем собрании членов НП «НАСКИ» были подведены итоги и награждены победители и номинанты конкурса «Лучший эпидемиолог медицинской организации – 2018».

Во время конференции работала выставка современного медицинского оборудования, медицинских изделий, средств и технологий профилактики инфекций (38 участников).

Конференция носила мультидисциплинарный характер, что нашло отражение в содержании докладов. Ключевыми тематическими направлениями стали профилактика актуальных инфекций, включая инфекции, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), паразитарных, неинфекционных заболеваний. Особое внимание было уделено вопросам вакцинопрофилактики актуальных инфекций, чему был посвящен кластер симпозиумов и две Школы НАСКИ. Ключевые положения современной доктрины профилактики ИСМП, прозвучавшей в пленарном докладе, нашли отражение в многочисленных секционных докладах. Тема обеспечения эпидемиологической безопасности

медицинской деятельности, риск-менеджмента и риск-ориентированного эпидемиологического надзора и контроля были освещены в секционных заседаниях, а также в работе Школы НАСКИ.

Новые вызовы паразитарных болезней человека и пути их преодоления были представлены в докладах пленарных и секционных заседаний.

Тематическая секция и ряд пленарных докладов были посвящены эпидемиологии и профилактике актуальных неинфекционных болезней.

В рамках конференции были представлены современные подходы к практической деятельности в здравоохранении – клиническая эпидемиология и доказательная медицина.

Не остались без внимания участники конференции нормативно-правовые аспекты медицинской деятельности, перспективы внедрения новых лабораторных технологий, проблемы антимикробной резистентности, оптимизации алгоритмов диагностики, лечения, разработки и совершенствования методов профилактики инфекционных и паразитарных болезней.

Отличительной особенностью Всероссийской конференции 2018 года стало сочетание в программе теоретических дискуссий по общей эпидемиологии и обсуждения различных аспектов эпидемиологической практики, а также расширенное представление всех структурных разделов и направлений современной эпидемиологии.

Заслушав и обсудив представленные доклады, конференция постановляет:

- Всесторонне способствовать практической реализации современной доктрины профилактики ИСМП, основанной на концепции риска, риск-менеджменте ИСМП и обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности.
- Поддерживать деятельность по созданию региональных Центров компетенций по обеспечению качества и безопасности медицинской помощи.
- Провести серию обучающих семинаров по риск-ориентированным технологиям профилактики ИСМП.
- Содействовать реализации «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».
- Ходатайствовать перед Министерством здравоохранения Российской Федерации о пересмотре приказа МЗ № 220 17.09.93 «О мерах по развитию и совершенствованию инфекционной службы в Российской Федерации» и обосновать изменение норм расчета врачей-эпидемиологов в медицинских организациях.
- Ввести в практику осуществление запроса на целевую подготовку врачей-эпидемиологов для медицинских организаций от Минздрава России. Ходатайствовать о включении врачей-эпидемиологов в региональные программы по поддержке молодых специалистов.
- Обновить клинические рекомендации по стратегии и тактике применения антимикробных препаратов в медицинских организациях (мониторинг антибиотикорезистентности, тактика периоперационной профилактики, назначение антимикробных препаратов, СКАТ).
- Продолжить разработку клинических рекомендаций, включая стандартные определения случаев ИСМП различных нозологических форм, обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи, иммунопрофилактику актуальных инфекционных болезней у взрослого населения и лиц из групп риска.
- Продолжить работу по совершенствованию вакцинопрофилактики инфекционных болезней в РФ, включая:
 - разработку предложений по оптимизации Национального календаря профилактических прививок и Календаря прививок по эпидемическим показателям для детей, подростков, взрослого населения в целом и для отдельных групп;
 - содействие разработке и внедрению региональных и корпоративных программ иммунизации населения с учетом эпидемической ситуации, групп риска инфицирования и развития генерализованных форм инфекции и новых возможностей вакцинопрофилактики;
 - усиление внимания к обеспечению своевременности и максимального охвата профилактическими прививками детей первых двух лет жизни;
 - расширение деятельности по улучшению информированности и формирования приверженности населения, СМИ, исполнительной и законодательной власти к вакцинации против инфекций, не введенных в Национальный календарь профилактических прививок;
 - обеспечение доступности населению ко всем вакцинам, зарегистрированным в РФ в установленном порядке, для снижения заболеваемости как инфекционными, так и неинфекционными заболеваниями.
- Ходатайствовать перед Министерством здравоохранения Российской Федерации о создании электронных (национального и региональных) регистров учета профилактических прививок, отказов от иммунизации.
- Инициировать многоцентровое скрининговое исследование защищенности медработников против вакциноуправляемых инфекций.
- Направить предложения в Министерство здравоохранения Российской Федерации и Роспотребнадзор о внесении изменений в Постановление Правительства РФ № 825 от 1999 г. с целью расширения перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными и неинфекционными болезнями, и разработки методических рекомендаций по вакцинации работающего населения;
- Ходатайствовать перед РСПП о внесении вопросов вакцинопрофилактики работающего населения в Национальный стандарт «Система управления охраной здоровья работников»

и определении ответственности работодателей и корпоративной медицины за организацию и проведение профилактических прививок работающему населению.

- В целях совершенствования профилактики актуальных неинфекционных заболеваний расширить научно-исследовательскую деятельность в области эпидемиологии актуальных неинфекционных болезней, теоретических основ их возникновения и распространения, способствовать научному обоснованию, разработке и внедрению мер первичной профилактики неинфекционных заболеваний.
- Для оценки фактической заболеваемости и распространенности факторов риска актуальных неинфекционных болезней рекомендовать расширить перечень программ скрининговых исследований (репродуктивно-значимая патология, ВПЧ-инфекция).
- Внести предложения в Министерство здравоохранения Российской Федерации и Роспотребнадзор об ограничении посещения соляриев из-за высокого риска злокачественных новообразований кожи.
- Продолжить работу по разработке и экспертизе оценочных средств для первичной, а также

первичной специализированной аккредитации специалистов в области эпидемиологии.

- Рекомендовать включить в учебные планы медицинских и фармацевтических образовательных учреждений в качестве обязательной дисциплины «Клиническая эпидемиология и доказательная медицина» за счет вариативной части учебного плана.
- Рекомендовать региональным органам здравоохранения активизировать взаимодействие с органами законодательной и исполнительной власти субъектов РФ по решению проблем профилактики актуальных инфекционных, паразитарных и неинфекционных заболеваний.
- Расширять взаимодействие профессиональных сообществ специалистов, занимающихся проблемами инфекционных, включая ИСМП, паразитарных и неинфекционных болезней.

Материалы конференции опубликованы в научно-практических журналах перечня ВАК «Эпидемиология и вакцинопрофилактика», «Медицинский Альманах», а также в научном электронном издании «Журнале МедиАль».



Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России Ирина Викторовна ФЕЛЬДБЛЮМ отметила в декабре юбилей

Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи желают Вам многочисленные друзья и коллеги.

Ирина Викторовна – одна из авторитетнейших ученых-эпидемиологов России. В стране без участия профессора И. В. Фельдблум не проходит ни одно значимое мероприятие, посвященное вопросам эпидемиологии, высоко ценятся ее экспертные оценки. Ирина Викторовна принимала участие в разработке Федерального государственного образовательного стандарта по специальности «Медико-профилактическое дело» и Профессионального стандарта по эпидемиологии.

Профессор И. В. Фельдблюм является автором концепции эпидемиологического надзора за вакцинопрофилактикой, соавтором «Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», соавтором основных положений и дефиниций: «эпидемиологическая безопасность медицинской помощи», «госпитальный штамм (клон)», «надлежащая эпидемиологическая практика», соавтором паспорта научной специальности «Эпидемиология». Исследования, проведенные И. В. Фельдблюм по проблемам вакцинопрофилактики, внесли существенный вклад в совершенствование Национального календаря профилактических прививок и разработку региональных программ и календарей профилактических прививок в субъектах РФ.

Окончив санитарно-гигиенический факультет Пермского государственного медицинского института и ординатуру по специальности «Эпидемиология», Ирина Викторовна осталась верной своему институту и прошла в нем путь от ассистента до заведующей кафедрой эпидемиологии, которую возглавляет более 19 лет.

Фундаментальные и прикладные исследования И. В. Фельдблюм и ее учеников направлены на разработку и совершенствование теоретических основ эпидемиологии.

Большое место в научно-практической работе Ирины Викторовны занимают проблемы вакцинопрофилактики, эпидемиологической безопасности медицинской деятельности, эпидемиологии и профилактики аэрозольных антропонозов, вирусных гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции, разработка, испытание и внедрение новых технологий борьбы с инфекциями.

Профессор И. В. Фельдблюм является создателем Пермской научной школы эпидемиологов, под ее руководством подготовлено 8 докторских и 22 кандидатских диссертаций.

Результаты научных исследований и опыт реализации разработанных новых подходов и технологий осуществления эпидемиологического надзора и контроля за инфекционными болезнями нашли отражение в более чем в 350 научных работах, в том числе индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 21 учебно-методическом издании, в 4 монографиях, в актовой речи, в 5 патентах на изобретение, в 8 свидетельствах об интеллектуальном продукте.

Ирина Викторовна – заместитель председателя Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов и более 15 лет возглавляет его Пермское отделение. Является экспертом по вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней при Министерстве здравоохранения РФ, экспертом РАН, членом двух республиканских научных проблемных комиссий и редакционных коллегий 4 научных журналов, в том числе «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика».

Заслуги И. В. Фельдблюм отмечены Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ, почетным знаком академика Е. А. Вагнера, ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ», она неоднократно награждалась грамотами и благодарностями главного Федерального инспектора Пермского края Администрации Приволжского Федерального округа, губернатора, Законодательного собрания, Министерства здравоохранения и Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю.

Талантливый ученый, мудрый педагог, замечательный организатор, обаятельная и яркая женщина, дарящая роскошь человеческого общения, Ирина Викторовна Фельдблюм являет собой пример целеустремленности и преданности своей профессии и лучших человеческих качеств. Коллеги и друзья по праву гордятся Ириной Викторовной и желают ей бодрости духа, активного творческого долголетия и доброго здоровья!

**Редакция журнала присоединяется к добрым пожеланиям юбиляру
и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество.**

Хоть мать-природа не сидит без дела,
Но идеалы редко созидает.
И красота души с красивым телом
Довольно редко в людях совпадает.
Две красоты, и обе хороши.
Вручить бы им по равному венцу!

Эдуард Асадов



15 ноября 2018 г. после тяжелой продолжительной болезни на 73-м году жизни скончалась член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией лептоспирозов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России

ЮЛИЯ ВАСИЛЬЕВНА АНАНИНА

Юлия Васильевна родилась 2 июня 1946 г. в Москве в семье медиков. Ее отец В. В. Ананьин заведовал лабораторией лептоспирозов НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН.

После окончания в 1970 г. санитарно-гигиенического факультета Первого Московского медицинского института им. И. М. Сеченова Юлия Васильевна пришла в НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, которому оставалась верна до последних дней своей жизни. В стенах Института в 1974 г. она защитила кандидатскую диссертацию, в 1994 г. – докторскую, в 2007 г. избрана членом-корреспондентом РАМН, в 2014 г. – членом-корреспондентом РАН.

Долгие годы она руководила лабораторией лептоспирозов (с 1990 г.) и была заместителем директора Института по научной работе (1999–2014 гг.).

Под руководством Ю. В. Ананьиной в лаборатории был выполнен большой цикл исследований по приоритетным проблемам лептоспирозов. Основные направления научной деятельности Юлии Васильевны: изучение видового и внутривидового экологического и генетического разнообразия лептоспир, эпидемиология и эпизоотология, разработка средств диагностики и профилактики лептоспирозов. Впервые установлен механизм преодоления возбудителями барьера гостальной специфичности, выявлен феномен нейротропности у лептоспир, разработаны молекулярно-генетические подходы к видовой и внутривидовой дифференциации лептоспир. Она руководила работой нескольких противоэпидемических отрядов по борьбе с лептоспирозами.

Результаты ее научно-практической работы нашли отражение в более чем в 200 научных публикациях, в том числе в монографиях и руководствах, изданиях ВОЗ по контролю и диагностике лептоспирозов, нормативно-методических документах Минздрава СССР и Минздрава России. Ее разработки, защищенные авторскими свидетельствами и патентами, внедрены в производство лептоспирозной вакцины (совместно с Ростовским НИИЭМП Роспотребнадзора), которая успешно прошла постлицензионную оценку иммунологической эффективности.

Лаборатория лептоспирозов, которую возглавляла Ю. В. Ананьина, в разные годы выполняла функции Центра, координирующего научно-исследовательскую работу в системе Минздрава СССР, Справочной лаборатории по эпидемиологии лептоспирозов ВОЗ, Справочной лаборатории международного комитета по таксономии лептоспир.

Много сил и времени Ю.В. Ананьина отдавала научно-организационной работе: она была членом Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов им. И. И. Мечникова, председателем проблемной комиссии «Медицинская микробиология и молекулярная биология микроорганизмов», и членом Проблемной комиссии «Природноочаговые инфекции» научных советов РАМН и Минздрава России, членом Бюро Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Роспотребнадзора, членом редколлегии 3 научных журналов («Эпидемиология и вакцинопрофилактика», «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», «Медицинская паразитология и паразитарные болезни» – зам. главного редактора), председателем Специализированного совета по защите докторских диссертаций по специальности «эпидемиология» НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и членом Специализированного совета по микробиологии и биологии Российского Университета дружбы народов им. П. Лумумбы, членом Международного подкомитета по таксономии лептоспир, членом Правления Европейского общества лептоспирологов.

Юлия Васильевна вела активную организационно-методическую и педагогическую работу, читала лекции специалистам из различных регионов нашей страны, на кафедре инфектологии и вирусологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, участвовала в организации и проведении всесоюзных и международных конференций по лептоспирозам. Под ее руководством защищены 2 докторских и 7 кандидатских диссертаций.

Ю. В. Ананьина награждена почетными грамотами РАМН, Минздрава России, имеет Благодарность Правительства Российской Федерации (в 2012 г.).

Юлия Васильевна была глубоко преданным науке ученым, высококвалифицированным и эрудированным специалистом, сфера ее интересов была огромна и не ограничивалась только наукой. Она хорошо знала историю, литературу и искусство, разбиралась в спорте, в совершенстве владела английским языком. Высокая требовательность к себе и коллегам гармонично сочеталась в ней с отзывчивостью и доброжелательностью к людям, готовностью всегда прийти на помощь, чувством юмора и самоиронии. Такой она навсегда останется в памяти коллег, учеников, друзей.

Ушел из жизни человек, кого не забыть и кого продолжаем ценить.

Эпидемиология Вакцинопрофилактика

- ООО «Нумиком» доводит до сведения подписчиков, что для своевременного получения вами журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» в 2019 году необходимо оплатить квитанцию, приведенную ниже, и прислать в редакцию по электронной почте (epidemvac@yandex.ru) скан оплаченной квитанции, ФИО (полностью) и полный почтовый адрес получателя.
- Если подписчик – юридическое лицо, необходимо сообщить в редакцию по электронной почте полные реквизиты для выставления счета по безналичной оплате подписки на журнал на 2019 год. После оплаты счета прислать по электронной почте скан документа, подтверждающего оплату.

Доставка журналов включена в стоимость подписки.

Стоимость подписки на 2019 год через редакцию с учетом почтовых расходов и НДС: одного экземпляра – 400 рублей, на полугодие – 1200 рублей, на год – 2400 рублей.

Извещение	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____
	Кассир
Квитанция	ООО «Нумиком» (наименование получателя платежа) 7702402120 (ИНН получателя платежа) № 40702 810 1026 8000 1869 (номер счета получателя платежа) в АО "АЛЬФА-БАНК" кор. счет 30101 810 2000 0000 0593 (наименование банка и банковские реквизиты) БИК 044525593 оплата годовой подписки на журнал «Эпидемиология и вакцинопрофилактика» (6 номеров) (наименование платежа) Дата: _____ Сумма: _____ руб. ____ коп. (прописью) Плательщик (подпись) _____

Информация о плательщике:

(ФИО, адрес доставки)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(ФИО, адрес доставки)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

ТАНТУМ® ВЕРДЕ

УСПЕШНО
ПРОТЕСТИРОВАН
НА РОССИЙСКИХ
ШТАММАХ
БАКТЕРИЙ*



ЛСР-002911/10, П N014279/01, П N014279/02, П N014279/03
TV/DTC-Layout-28/11/2018

Тантум® Верде (бензидамин). Показания к применению:
симптоматическая терапия болевого синдрома воспалительных
заболеваний полости рта и ЛОР-органов (различной этиологии).
Противопоказания: непереносимость компонентов препарата; спрей –
до 3 лет; Форте спрей – до 18 лет; раствор – до 12 лет;
таблетки – до 6 лет; фенилкетонурия (вкусы «Мята» и «Лимон»).

*П.В. Слукин, Н.К. Фурсова, Н.И. Брико. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (6):



ANGELINI

ООО «Анджелини Фарма Рус».
123001, г. Москва,
Трехпрудный пер., д. 9, стр. 2.
Тел.: +7 495 933 3950.
Факс: +7 495 933 3951.
www.angelini.ru
www.tantum-verde.net

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

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.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (небольшие пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;
- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ - инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплинией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет - в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявлены инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями, Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы - с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрланд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капел Бизнес-парк, Клондакин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВАНО:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел: (495) 698-4538; (499) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

