

2019

ЯНВАРЬ–ФЕВРАЛЬ
JANUARY–FEBRUARY

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Том 18, № 1

Vol. 18, No 1

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

Оптимизация прогнозирования
вакцинных штаммов гриппа

4

Экспериментальные живые
аттенуированные вакцины против жёлтой
лихорадки на основе инфекционных ДНК

18

Эпидемический процесс кори в условиях
разных стратегий вакцинопрофилактики
в крупном промышленном центре
Среднего Урала

34

12+

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

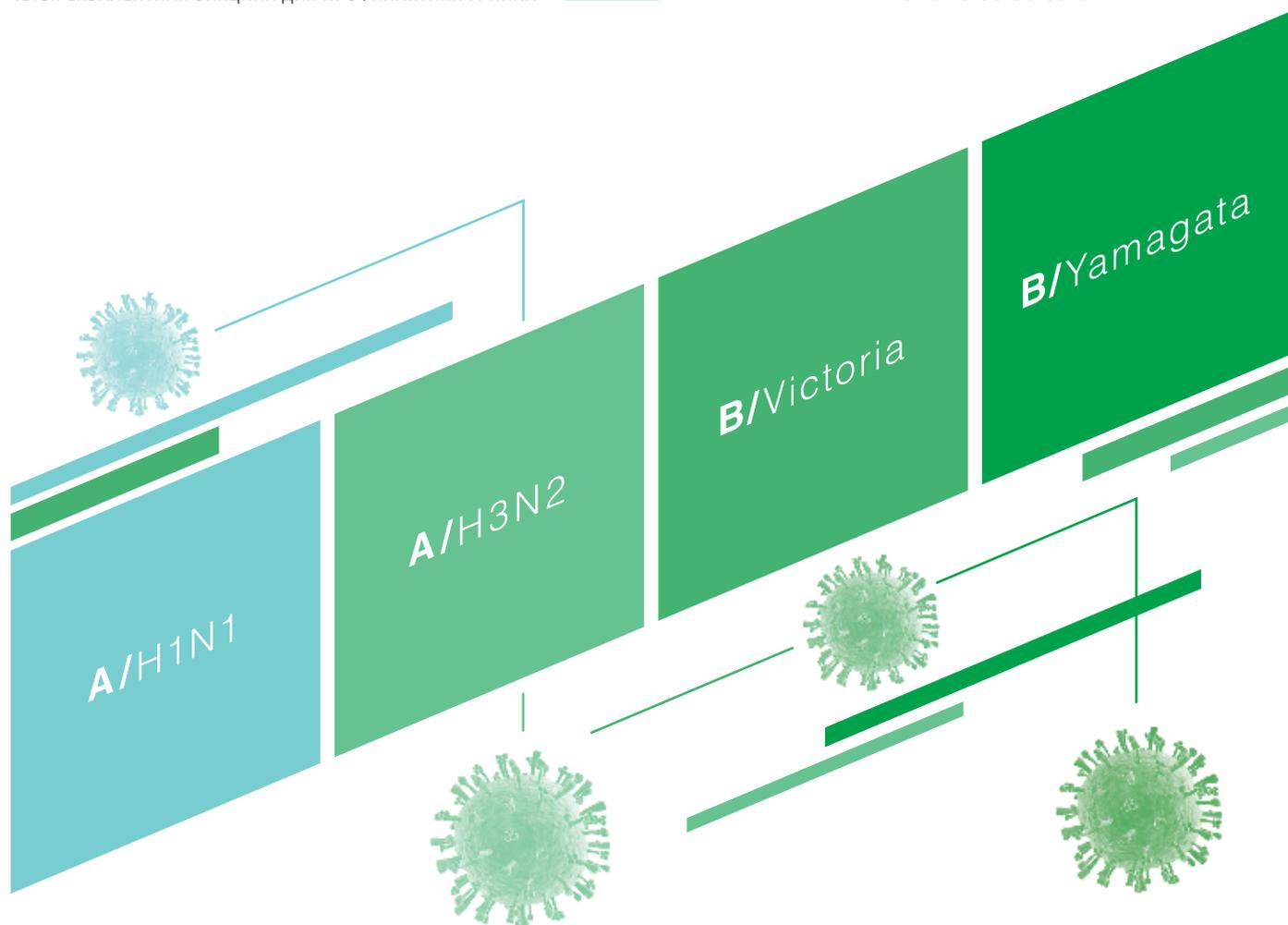
www.epidemvac.ru

Гриппол® КВАДРИВАЛЕНТ

ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



ЭВОЛЮЦИЯ
ПРОФИЛАКТИКИ
ГРИППА



ГРИППОЛ® КВАДРИВАЛЕНТ — ПЕРВАЯ В РОССИИ ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ СУБЪЕДИНИЧНАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА

- Содержит антигены 2 подтипов гриппа А (Н1N1 и Н3N2), 2 линий гриппа В (Виктория и Ямагата) и иммуноадъювант Полиоксидоний®
- Не содержит консервантов и антибиотиков
- Выпускается в индивидуальной шприц-дозе с атравматичной иглой
- Разработан по технологии производства вакцин семейства Гриппол®



 НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ

ООО «НПО Петровакс Фарм»
123376, г. Москва, ул. Красная Пресня, д.22
тел.: +7 (495) 730-75-45, e-mail: info@petrovax.ru
www.petrovax.ru

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

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

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

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: **Ботвинкин А. Д.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Брусина Е. Б.**, д. м. н., профессор (Кемерово, Россия); **Ковалишена О. В.**, д. м. н., профессор (Нижний Новгород, Россия); **Костинов М. П.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Кузин А. А.**, д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); **Миндлина А. Я.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Савилов Е. Д.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Ткаченко А. Е.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Фельдблюм И. В.**, д. м. н., профессор (Пермь, Россия); **Цвиркун О. В.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Шагинян И. А.**, д. м. н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: **Балахонов С. В.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Борисова В. Н.**, к. х. н. (Москва, Россия); **Васин А. В.**, д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); **Горелов А. В.**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Жанг Ф.**, д. м. н. (Харбин, Китай); **Зверев В. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Злобин В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Иванова О. Е.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Ишмухаметов А. А.**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Коломиец Н. Д.**, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); **Коренберг Э. И.**, д. б. н., профессор (Москва, Россия); **Королева И. С.**, д. м. н. (Москва, Россия); **Кramer А.**, д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); **Львов Д. К.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер **Линден М.**, к. м. н. (Аахен, Германия); **Малов И. В.**, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); **Медуницын Н. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Михеева И. В.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Наттелл П. А.**, профессор (Оксфорд, Великобритания); **Онищенко Г. Г.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Петрунов Б.**, академик БАН и иностранный член РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); **Попова А. Ю.**, д. м. н., профессор (Москва, Россия); **Рудаков Н. В.**, д. м. н., профессор (Омск, Россия); **Стасенко В. Л.**, д. м. н., профессор (Омск, Россия); **Титов Л. П.**, чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); **Тотоян А. А.**, академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF: **NIKOLAY I. BRIKO**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-based medicine of the Sechenov University, Chief Independent Epidemiologist of the Russian Ministry of Healthcare (Moscow, Russia)

HONORARY EDITOR-IN-CHIEF: **Valentin I. Pokrovsky**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Adviser to the Director for Innovation of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF: **Vasiliy G. Akimkin**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia); **Tatiana V. Yakovleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Minister of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD MEMBERS: **Alexandr D. Botvinkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); **Elena B. Brusina**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia); **Olga V. Kovalishena**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizhny Novgorod, Russia); **Mikhail P. Kostinov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Alexandr A. Kuzin**, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); **Alla Ya. Mindlina**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); **Evgeny D. Savilov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); **Evgeny A. Tkachenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Irina V. Fel'dblum**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Perm, Russia); **Olga V. Tsvircun**, Dr. Sci. (Med.), (Moscow, Russia); **Igor A. Shaginyan**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS: **Sergey V. Balahonov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); **Vera N. Borisova**, Cand. Sci. (Chem.) (Moscow, Russia); **Andrey V. Vasin**, Dr. Sci. (Biol.), (St. Petersburg, Russia); **Alexandr V. Gorelov**, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Fengmin Zhang**, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); **Vitaliy V. Zverev**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Vladimir I. Zlobin**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); **Olga E. Ivanova**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); **Aidar A. Ishmuhametov**, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Natalia D. Kolomiec**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); **Eduard I. Korenberg**, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia); **Irina S. Korolyova**, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); **Alexandr Kramer**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Greifswald, Germany); **Dmitry K. L'vov**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Mark van der Linden**, Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); **Valery A. Malov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Nikolai V. Medunitsyn**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Irina V. Mikheeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Patricia Nattell**, Professor (Oxford, UK); **Gennadiy G. Onishchenko**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Bogdan Petrunov**, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); **Anna Yu. Popova**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); **Nikolay V. Rudakov**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); **Vladimir L. Stasenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); **Leonid P. Titov**, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); **Areg A. Totolian**, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

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.epidemiavac.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.epidemiavac.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

- Оптимизация прогнозирования
вакцинных штаммов гриппа
Е. П. Харченко 4

Оригинальные статьи

- Экспериментальные живые аттенуированные вакцины
против жёлтой лихорадки на основе инфекционных ДНК
Р. Pushko, А. А. Ишмухаметов, Р. Р. Bredenbeek с соавт. 18

- Влияние вакцинации на эпидемический процесс вирусного
гепатита В в Республике Беларусь
В. С. Высоцкая, А. Н. Волченко, Н. Д. Коломиец с соавт. 26

- Эпидемический процесс кори в условиях
разных стратегий вакцинопрофилактики
в крупном промышленном центре Среднего Урала
А. А. Голубкова, Т. А. Платонова, С. С. Смирнова с соавт. 34

- Коллективный иммунитет к вирусу кори у медицинских
работников и студентов медицинских колледжей
в Республике Татарстан
Л. Г. Авдоница, М. А. Пятяшина, Г. Ш. Исаева с соавт. 43

- Перспективный подход к оценке качества вакцины
чумной живой по показателю иммуногенности
С. Е. Гостищева, Н. В. Абзаева, Е. Л. Ракитина с соавт. 50

- Болезни органов пищеварения
инфекционной и неинфекционной природы.
Эпидемиологическая взаимосвязь
М. О. Антипов, А. Я. Миндлина 55

- Питание и пищевые привычки, ассоциированные
с риском развития колоректального рака у населения
Омского региона: исследование случай-контроль
Н. Г. Ширлина, В. Л. Стасенко, Д. В. Турчанинов с соавт. 67

- Использование медико-экономического подхода
в оценке социально-эпидемиологической значимости
болезней органов дыхания
А. А. Кузин, В. Н. Емельянов, А. П. Губанов 74

- Распространенность и возможные причины бесплодия
в Пермском крае
А. П. Годовалов, Н. В. Николаева, Т. И. Карпунина 77

- Эпидемиологические аспекты
избыточной массы тела и ожирения
среди взрослого населения Воронежской области
Н. В. Габбасова, Н. В. Дзень 82

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

- Влияние специфической профилактики лептоспирозов
на эпидемический процесс
Н. В. Бренёва, В. М. Корзун, И. В. Мельцов с соавт. 88

- Опыт сравнительного анализа заболеваемости
пневмониями и острыми респираторными инфекциями
верхних дыхательных путей после внедрения системы
эпидемиологического мониторинга пневмоний
Н. А. Кравченко, Т. А. Гаврилова, М. И. Хакимова с соавт. 96

- Некоторые эпидемиологические аспекты инфекций
мочевыводящих путей
у пациентов госпиталя для ветеранов войн
К. И. Сурякова, Т. В. Сафьянова 105

- Необходимость унификации текста инструкции
по медицинскому применению вакцин
Н. А. Озерецковский 112

Информация Роспотребнадзора

- Об утверждении плана поэтапного перехода
на использование квадριвалентных вакцин
для профилактики гриппа (пресс-релиз от 25.01.2019 г.) 17
- О профилактике желтой лихорадки 111

Информация ЕРБ ВОЗ

- Корь в Европе: рекордное число заболевших
и рекордные показатели иммунизации 66
- Европейская неделя иммунизации, 2019 г. –
чествовая простых героев, делающих возможность
вакцинации реальностью 118

Юбилей

- Виктор Иванович Сергеевич 117

Информация для авторов:

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

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Optimization of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains
E. P. Kharchenko 4

Original Articles

- Experimental DNA-Launched Live-Attenuated Vaccines Against Yellow Fever
P. Pushko, A. A. Ishmukhametov,
P. P. Bredenbeek et al.18
- Vaccination Effect on Epidemic Process of Viral Hepatitis B In Republic of Belarus
V. S. Vysotskaya, A. N. Volchenko,
N. D. Kolomiets et al.26
- The Epidemic Process of Measles with Different Strategies of Vaccination in a Large Industrial Center of the Middle Urals
A. A. Golubkova, T. A. Platonova, S. S. Smirnova et al.34
- Collective Immunity to Virus Measles of Medical Workers and Students of Medical Colleges in the Republic of Tatarstan
L. G. Avdonina, M.A. Patyashina, G. Sh. Isaeva et al.43
- Perspectives approach to the assessment of the quality of the vaccine plague live in terms of immunogenicity. Epidemiology and Vaccinal Prevention
Gostischeva S. E., Abzaeva N. V., Rakitina E. L. et al.50
- Infectious and Non-infectious Diseases of the Digestive System. Epidemiological Interrelation
M. O. Antipov, A. Ya. Mindlina55
- Nutrition and Dietary Habits Associated with Risk of Colorectal Cancer in the Population of Omsk region: Case-Control Study
N. G. Shirlina, V. L. Stasenko, D. V. Turchaninov et al.67
- The peculiarities of epidemiological and socio-economic importance of respiratory diseases in the modern period
A. A. Kuzin, V. N. Emel'yanov A. P. Gubanov..... 74
- Prevalence and Possible Causes of Infertility in the Perm Region
A. P. Godovalov, N. V. Nikolaeva, T. I. Karpunina..... 77

- Epidemiological Aspects of Overweight and Obesity among the Adult Population of the Voronezh Region
N. V. Gabbasova, N. V. Dzen.82

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Influence of Specific Leptospirosis Prevention to Epidemic Process
N. V. Breneva, V. M. Korzun, I. V. Meltsov et al.88
- The Experience of a Comparative Analysis of the Incidence of Pneumonia and Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract after the Introduction of a System of Epidemiological Monitoring of Pneumonia
N. A. Kravchenko, T. A. Gavrilova,
M. I. Khakimova et al.96
- Some Epidemiological Aspects of Infections of Urinary Tract in patients of Altai Regional Hospital for Veterans of Wars
K. I. Sursyakova, T. V. Safyanova 105
- The Need to Unify the Text of the Instruction on the Medical Use of Vaccines
N. A. Ozeretskovskiy..... 112

Rospotrebnadzor information

- On Approval of the Plan for a Phased Transition to the Use of Quadrivalent Vaccines for the Prevention of Influenza17
- On the Prevention of Yellow Fever..... 118

WHO/Europe information

- European Immunization Week 2019 – celebrating everyday heroes who make immunization possible66
- Measles in Europe: Record Number of Both Sick and Immunized 111

Anniversary

- Sergevnin V. I. 117

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. I. 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.

Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа

Е. П. Харченко*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

Резюме

Актуальность. Вакцинация по-прежнему является наиболее эффективным способом снижения заболеваемости и смертности от гриппа и вызываемых им осложнений. ВОЗ рекомендует штаммовый состав вакцин к каждому эпидсезону гриппа. К сожалению, соответствие вакцинных и циркулирующих в эпидсезоне штаммов вируса гриппа в силу их изменчивости не всегда является оптимальным. **Цель.** Разработать новый метод прогнозирования оптимальной структуры гемагглютинаина (HA) для вакцинных штаммов H1N1 и H3N2 для предстоящих эпидсезонов гриппа, сравнить их с рекомендованными ВОЗ и с циркулирующими. **Материалы и методы.** Для анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур гемагглютинаина HA штаммов H1N1 и H3N2, выделенных в эпидсезон гриппа 2012/2013–2017/2018 гг. Для построения прогнозируемой аминокислотной последовательности HA использована адаптированная скрытая марковская модель. **Результаты.** Использованный биоинформативный подход показал возможность построения оптимальной первичной структуры HA вакцинных штаммов. Она максимально близка к HA циркулирующих в эпидсезоне штаммов вирусов, распространена среди них и превосходит по критерию структурной близости HA штаммов, рекомендованных ВОЗ. **Заключение.** Данные по первичной структуре HA вируса гриппа можно рассматривать как надежную основу для прогнозирования вакцинных штаммов, снижающую риски для неоптимального или даже ошибочного выбора. Биоинформационный подход позволяет проводить непрерывный мониторинг изменения HA по прошествии эпидсезона и прогностически оценивать соответствие производимых к будущему эпидсезону вакцин.

Ключевые слова: прогнозирование, скрытая марковская модель, компьютерный анализ, вирусы гриппа, вакцинные штаммы, гемагглютинин, антигенные сайты

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (1): 4-17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17>.

Optimization of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains

E. P. Kharchenko*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Vaccination is still the most effective way to reduce the incidence and mortality from influenza and the complications it causes. WHO recommends the composition of the vaccine strain for each influenza season. Unfortunately, the relevance of vaccines and strains of influenza virus circulating during the epidemic season cannot always coincide. The cause is flu variability. Aim is to develop a new computational method for predicting an optimal hemagglutinin (HA) structure in H1N1 and H3N2 human influenza vaccine strains for coming epidemic seasons and to compare its results with WHO recommendations. **Materials and method.** For this study HA sequences were used from data bases available in INTERNET and the modified hidden Markov model was used to construct the HA primary structures. **Results.** It was indicated that the new bioinformatics approach allowed to construct an optimal structure of HA for vaccine strains. It was at most close to HA of circulating virus strains in coming epidemic seasons, spreaded over them and was superior to WHO recommendations. **Conclusion:** HA sequences should be considered as reliable background for predicting vaccine strains to decrease risks of not optimal and even mistakable choices. Bioinformatics approach allows to continually monitor HA changes after epidemics and to estimate adequacy of manufacturing vaccines to the future epidemic season.

Key words: influenza virus, hemagglutinin, vaccine, predicting, Markov chain, computer analysis, antigen sites

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko E. P. Optimization of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 4-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17>.

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, вед. научн. сотр. Тел./факс: 8 (812) 552-70-31 (служебн.); 8 904 338-22-80 (моб.). E-mail: neuro.children@mail.ru ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Eugene P. Kharchenko Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, leader researcher. Phone/Fax: +7 (812) 552-70-31 (office); +7 904 338-22-80 (mobile). E-mail: neuro.children@mail.ru ©Kharchenko E. P.

Вакцинация по-прежнему является наиболее эффективным путем снижения заболеваемости и смертности от гриппа и вызываемых им осложнений. Высокая генетическая изменчивость вируса гриппа обуславливает необходимость ежегодной смены состава вакцинных штаммов. Современная противогриппозная вакцина включает либо три (два подтипа А – H1N1 и H3N2 и один тип В) либо 4 (два подтипа А – H1N1 и H3N2- и обе линии вируса гриппа В) штамма вируса гриппа. Традиционно каждый год специальный комитет Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по гриппу публикует рекомендации по составу вакцинных штаммов для обоих полушарий. Они основываются на данных эпидемиологического, антигенного и генетического анализов. Ведущим фактором в определении вакцинного штамма служат данные серологического анализа. Этому есть объяснение: эпиднадзор с использованием серологических методов прост, дешев и доступен для стран с различным уровнем экономического развития.

Однако эффективность спрогнозированных ВОЗ вакцинных штаммов не гарантирована. С 2003 по 2016 гг. 13 из 26 рекомендаций ВОЗ по вакцинным штаммам не были оптимальными, а для эпидсезона 2003/2014 гг. были ошибочными, когда по H3N2 были рекомендованы соответственно штаммы A/Wellington/1/2004 и A/Switzerland/9715293/2013 [1]. В аспекте ежегодной глобальной заболеваемости гриппом и смертности от него, оцениваемой более 500 тыс. человек, разработка методов прогнозирования вакцинных штаммов предстоящего эпидсезона остро актуальна.

Поскольку роль гемагглютинина (HA) является определяющей в распространении вируса гриппа и в формировании популяционного иммунитета к нему, цель настоящего сообщения – описание нового биоинформационного подхода к прогнозированию оптимальной структуры HA для вакцинного штамма H1N1, H3N2 и В (Yamagata) для предстоящих эпидсезонов гриппа с использованием адаптированной скрытой марковской модели (СММ) [2], а также сравнение результатов предлагаемого метода с рекомендациями ВОЗ.

Задача исследования состояла в нахождении такой первичной структуры HA (и соответственно штамма, которому она принадлежит), которая максимально была бы близка HA подавляющего большинства циркулирующих в эпидсезоне штаммов вируса гриппа, т. е. структуры, представляющей собой обобщенный образ HA циркулирующих в конкретном эпидсезоне штаммов вируса гриппа.

Материалы и методы

Компьютерный анализ первичной структуры HA включал штаммы H1N1 и H3N2, выделенные в эпидсезоны 2012/2013–2017/2018 гг., охватывающие период с 1 октября текущего года по 1 февраля последующего года. Их общая численность

составила 16 346 штаммов. Эпидсезоны резко отличаются по численности циркулирующих штаммов, представленных в банке данных. Для развернутого анализа прогнозирования предстоящего эпидсезона 2018/2019 гг. были исследованы также 668, 704 и 890 штаммов соответственно подтипов H1N1, H3N2 и В (линия Yamagata), выявленных с 1 февраля по 30 сентября 2018 г., а также 1483 штаммов H1N1 и 8899 штаммов H3N2 – с 1 февраля по 30 сентября 2017 г. Источником первичных структур HA служила общедоступная в Интернете база данных (<http://www.platform.gisaid.org>). Во всех выборках были отсеяны штаммы со вставками или делециями в первичной структуре HA, а также штаммы с резко отличающейся структурой HA. Поскольку в данных отмечается резкая асимметрия по географическому представительству штаммов, частая многочисленность их из одного и того же источника с варьированием способа культивирования, как и множество штаммов с идентичными HA (их численность может составлять до 20–25% всей выборки), в анализ включался лишь один их представитель. После фильтрации численность штаммов в каждой из анализируемых выборок снижалась примерно на 75–80%.

Для сравнения дополнительно были использованы также HA штаммов

A/HongKong/1/68(H3N2),
A/BrevigMission/1918(H1N1),
A/California/04/2009(H1N1),
A/California/66/2017(H1N1),
A/Japan/305/1957(H2N2),
A/HUMAN/VietNam/1203/2004(H5N1),
A/Fujian/02151/2017(H7N9),
A/chicken/China/AH-10-01/2010(H9N2),
A/chicken/Jiangsu/RD5/2013(H10N9)

и штаммы, рекомендованные ВОЗ (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/>) для вакцин

на соответствующие эпидсезоны: подобные
A/Victoria/361/2011 (H3N2) – 2012/2013 гг.,
A/Victoria/361/2011(H3N2) – 2013/2014 гг.,
A/Texas/50/2012 (H3N2) – 2014/2015 гг.,
A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) – 2015/2016 гг.,
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) – 2016/2017 и 2017/2018 гг.,
A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) – 2018/2019 гг.,
B/Phuket/3073/2013, (B,Yamagata) – 2018/2019 гг.

Предметом компьютерного сравнительного анализа были аминокислотный состав HA, дипептидный состав HA, аминокислотные замены HA среди штаммов и отличия HA штаммов каждого исследованного года от HA пандемического штамма, инвариантные последовательности штаммов по каждому году, изменения нуклеотидного состава гена HA и его трансляционного кода.

Для построения оптимальной первичной структуры HA возможного вакцинного штамма

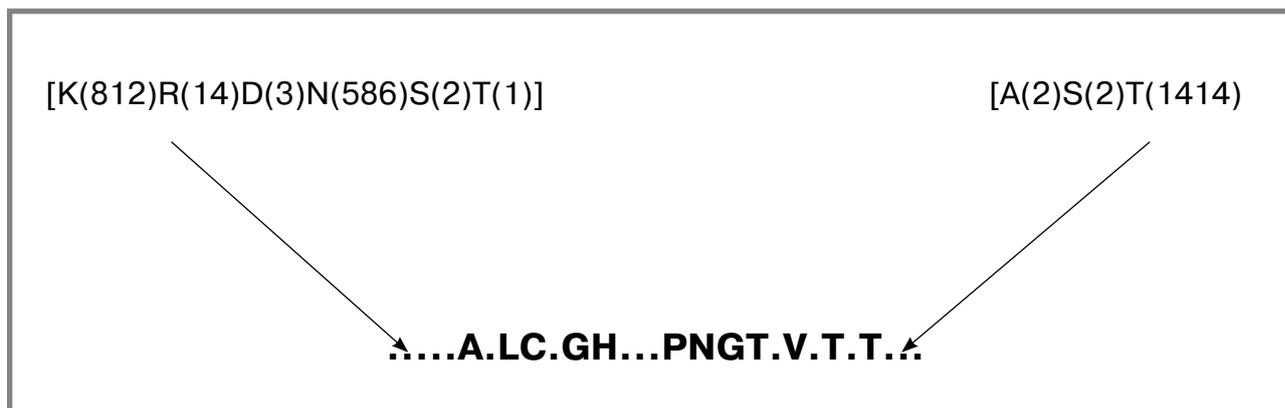
использована СММ, адаптированная нами применительно к специфике структуры НА и его эволюции. Элементами СММ являются число состояний модели, число различных встречающихся символов в каждом состоянии и их распределение, матрицы вероятностей перехода от одного состояния в другое и вероятность начального состояния [2].

Процедура построения оптимальной первичной структуры НА возможного вакцинного штамма заключалась в следующем. Первоначально для каждого года в последовательности из 566 позиций (длина НА) определяли расположение инвариантных (консервативных) аминокислот или их блоков для всей выборки штаммов, выделенных и секвенированных с 1 октября предыдущего года по 1 февраля последующего года. На рисунке 1 представлена схема СММ для восстановления первичной структуры НА возможного вакцинного штамма. За начальное состояние СММ принимали цепь из 566 позиций, в которой распределены инвариантные блоки аминокислот (обозначены символами аминокислот) и позиции переменных аминокислот (обозначены точками). Задача состоит в размещении конкретных аминокислот в переменных позициях между инвариантными блоками. Для этого определяли все замены и их частоты по каждой переменной позиции для НА всех включенных в анализ штаммов анализируемого эпидсезона. В качестве иллюстрации на рисунке 1 для двух переменных позиций приведен ряд всех встречающихся в них аминокислотных замен и соответственно их частоты. Как видно на рисунке 1, позиции частоты встречаемости замещающих аминокислот резко отличались, что упрощает процедуру достраивания аминокислотных последовательностей между консервативными позициями, поскольку отпадает необходимость расчета вероятности нахождения конкретной аминокислоты в исследуемой позиции и вероятность соседства ее с другой. Аминокислота с наибольшей частотой встречаемости в ряду замен для конкретной позиции в первичной структуре НА названа нами как доминирующая, и поскольку сам

процесс восстановления первичной структуры НА возможного вакцинного штамма построен на заполнении «инвариантной» цепи доминирующими аминокислотами, то построенная (спрогнозированная) цепь НА названа также доминирующей (далее ради краткости она будет именоваться как «доминирующая последовательность» (ДП)). В некоторых позициях ряд замещающих аминокислот (пример, левая позиция на рис. 1) содержит две разные аминокислоты с очень близкими высокими частотами встречаемости, что служит свидетельством доминирования в эпидсезоне по крайней мере двух штаммов и предвестником того, что в любом варианте прогнозирования вакцинного штамма при иммунизации риск инфицирования в предстоящем эпидсезоне существенно не снизится, если обе эти доминантные аминокислоты входят в эпитопы НА, поскольку одним вакцинным штаммом невозможно охватить многообразия изменений НА.

Наличие двух доминирующих аминокислот в ряду замен в той или позиции требует уточнения допустимых соседствующих аминокислот, и для этого можно воспользоваться расчетами вероятности встречающихся в НА дуплетов (либо триплетов) аминокислот. Построенная доминирующая последовательность для грядущего эпидемического эпидсезона сравнивалась с НА штамма, рекомендованного ВОЗ для включения в состав вакцины. Возможно применение нескольких количественных критериев оценивания их близости к той выборке штаммов, на анализе которой был сделан их выбор. Поскольку успешность выбора вакцинного штамма будет определяться близостью его НА к НА циркулирующих в эпидсезоне штаммов, то иллюстрацией ее может служить такой простой интегральный показатель как частотное распределение штаммов по общему числу аминокислотных различий в первичной структуре НА между циркулирующими штаммами и вакцинными или доминирующей последовательностью соответственно по интервалам различий. Для этого были использованы интервалы различий НА на 0–5 (А), 6–10 (Б) и > 10 (В)

Рисунок 1.
Схема построения доминирующей последовательности
Figure 1. The scheme of building a dominant sequence



аминокислотных остатков. Достоверность различий распределений штаммов по этим интервалам для HA вакцинного штамма и доминирующей последовательности HA оценивали по статическому критерию для сравниваемых выборочных долей вариант [3]. Дополнительным показателем различий прогнозирования были средние (интервальные) значения различий первичной структуры HA всех штаммов эпидсезона соответственно от HA штаммов, рекомендованных ВОЗ, и доминирующей последовательностью. Статистическую значимость их различий оценивали по критерию Стьюдента [3].

Аналогично анализу различий между HA штаммов эпидсезона и доминирующей последовательностью и штаммов, рекомендованных ВОЗ, проводили анализ различий по антигенным сайтам HA, позиции которых рассматривались согласно их описаниям для H1 [4] и H3 [5].

После завершения построения доминирующей последовательности среди штаммов соответствующего эпидсезона (возможно и в общем банке данных по вирусу гриппа) отыскиваются штаммы с идентичными ей HA. С учетом других характеристик (например, по критерию успешности выращивания) среди последних выбирается штамм для рекомендации в качестве кандидата в вакцинный штамм.

Альтернативой описанному подходу выбора возможного вакцинного штамма может быть выявление в «отфильтрованной» выборке штамма с наименьшим различием первичной структуры его HA от HA всех других штаммов. При всей его соблазнительной простоте метод не позволяет увидеть полную картину изменений HA (т. е. по всем

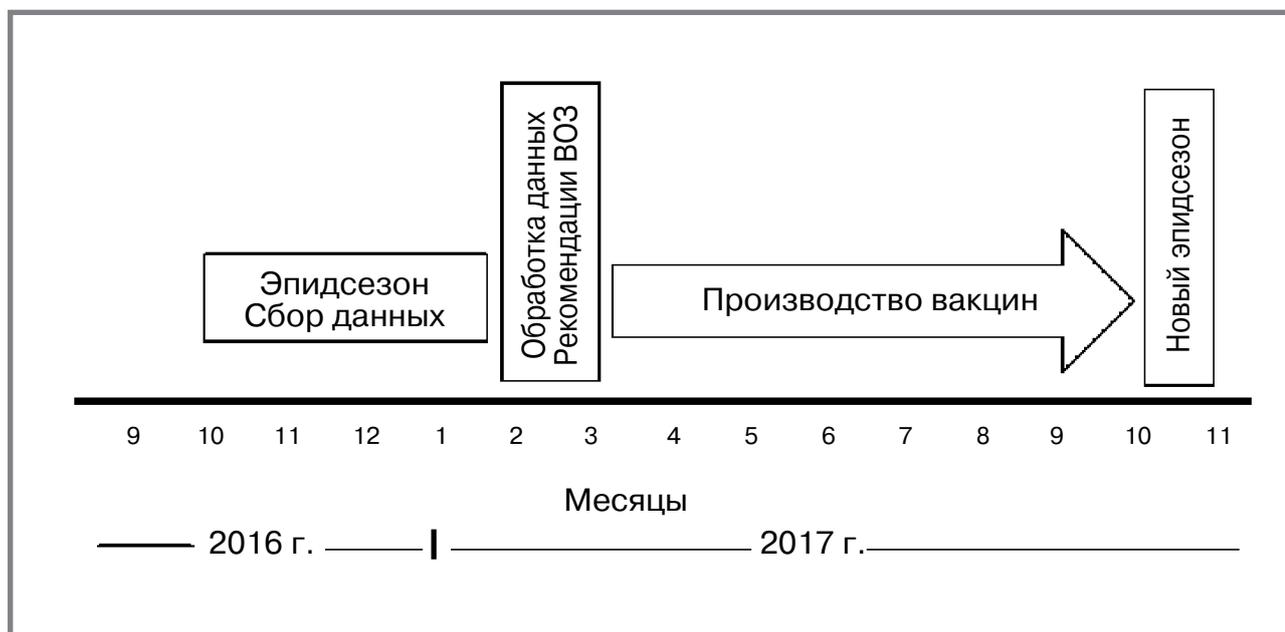
штаммам эпидсезона), распознать существование в циркуляции нескольких доминантных линий (кладов) вируса гриппа, оценить тенденции изменения в HA от одного эпидсезона к другому, и поэтому далее не обсуждается.

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин. Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: А – аденин, Г – гуанин, Ц – цитозин, Т – тимин.

Результаты и обсуждение

В данной статье в качестве примера рассматриваются результаты анализа штаммов вируса гриппа только по северному полушарию. Для лучшего понимания сути нового подхода прогнозирования и полученных на его основе результатов необходимо дать краткое описание схемы (рис. 2) последовательности регулярной подготовки к предстоящему эпидсезону гриппа, определяемой ВОЗ, и пояснить, какие неопределенности связаны с выбором вакцинного штамма, взяв в качестве примера последовательности эпидсезон 2016/2017 гг. и 2017/2018 гг. Выбор ВОЗ (<http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/>) рекомендуемых вакцинных штаммов для эпидсезона 2017/2018 гг. (условно назовем его как «текущий») в северном полушарии утверждался на основе анализа штаммов 2016/2017 гг. (его временные границы

Рисунок 2.
Схема временной последовательности подготовки к эпидемическому сезону гриппа
Figure 2. Scheme of timeline preparation for the epidemic season of influenza



для выделения штаммов и секвенирования их НА по регламенту определены с 1 октября 2016 г. по 1 февраля 2017 г.) в феврале 2017 г., а затем, до 30 сентября 2017 г., шел процесс производства вакцин и их испытания. Циркулировавшие же в промежутке с февраля по октябрь 2017 г. штаммы вируса не учтены в рекомендациях ВОЗ, и в них за этот период возможны изменения, которые могут полностью опрокинуть прогнозы, сформулированные комитетом ВОЗ ранее (в феврале 2017 г.), и усилия стран по изготовлению вакцин против очередной эпидемии гриппа.

Штаммы, выделенные в текущем эпидсезоне (с 1 октября 2017 г. по 1 февраля 2018 г.), используются нами не только для прогнозирования доминирующей последовательности НА на будущий эпидсезон 2018/2019 гг., но и для оценивания ранее спрогнозированной для него доминирующей последовательности НА по данным эпидсезона 2016/2017 гг. Такая же двойная параллельная оценка прогнозирования осуществлялась для каждого эпидсезона и по вакцинным штаммам, рекомендованным ВОЗ (табл. 1). Такое двойное параллельное сравнение позволяет выявить эффективность прогнозирования разных подходов.

Этапы построения доминирующей последовательности НА описаны в разделе «Материалы и методы», и на рисунке 3 представлен ее фрагмент для выборки штаммов H3N2 эпидсезона 2016/2017 гг., являющейся наиболее многочисленной, по сравнению с выборками других эпидсезонов. На рисунке 3 спрессована информация об изменчивости первичной структуры НА всех штаммов эпидсезона. Сравнение таких таблиц по каждому эпидсезону служит ценным источником информации о тенденции изменения первичной структуры НА. Первый вертикальный ряд аминокислот в фрагменте является последовательностью НА вакцинного штамма, рекомендованного ВОЗ, (представлен для сравнения), а второй вертикальный ряд аминокислот – сама построенная доминирующей последовательность НА, параллельно ей правее – «скелет» молекулы с расположением инвариантных (представлены обозначениями аминокислот) и вариабельных (представлены точками) сайтов. За последними следует горизонтальный ряд всех замещающих аминокислот, обнаруженных в этих позициях НА у разных штаммов, с указанием (в скобках) для каждой аминокислоты частоты ее встречаемости.

Строилась доминирующая последовательность вставлением в цепь с инвариантными блоками доминантной аминокислоты из приводимого горизонтального ряда замещающих аминокислот. По существу доминирующая последовательность представляет ту первичную структуру НА, которая минимально отличается от подавляющего большинства НА штаммов текущего эпидсезона. Она не является абстрактной либо идеализированной, поскольку строилась на реальной выборке

штаммов и поэтому оказывается идентичной НА многих штаммов, число которых в выборке может составлять от нескольких единиц до сотен в зависимости от размера выборки, представляющей соответствующий эпидсезон. Дополнительные свойства этих штаммов (например, характеристика роста при культивировании, температурная чувствительность и др.) будут далее определяющими в окончательном выборе среди них возможного вакцинного штамма. Совершенно не исключено, что рассчитанная доминирующей последовательность может быть идентичной НА штаммов прошлых эпидсезонов различной давности.

Большая выборка штаммов H3N2 эпидсезона 2016/2017 гг. более реально отразила изменчивость молекулы НА: более короткими оказались инвариантные блоки и возросло число позиций с бóльшим числом замен разными аминокислотами. Особенность распределения встречаемости замен – резкие различия их частот. Условно их можно разделить на доминантные и минорные. В ряду замещающих аминокислот доминантные (их частота встречаемости > 1000, если исходная выборка включает > 1000 штаммов), как правило, единственные. Лишь в позициях 187 и 422 в ряду замен выявлены две доминантные аминокислоты. К минорным заменам условно отнесены те, частота встречаемости которых варьирует от 1 до нескольких сотен. Максимально в одной и той же позиции выявлено до 8 замен (позиция 69 в выборке эпидсезона 2016/2017 гг.), чаще выявляются позиции с 6 заменами, а преобладают – с заменами от 2 до 4 аминокислот. Большая консервативность НА₂, по сравнению с НА₁, проявляется в наименьшей встречаемости позиций с 7 или 6 заменами

Уточнения по выбору аминокислоты в варьирующей позиции можно дополнить, используя ограничения по встречаемости дуплетов аминокислот в НА. Эти уточнения особенно полезны в случае встречаемости двух доминантных замен либо когда помимо доминантной замены имеются минорные замены с частотой в несколько сотен, служащие свидетельством того, что в текущем эпидемическом эпидсезоне циркулируют несколько преобладающих штаммов. Поскольку НА₁ и НА₂ субъединицы НА разные не только по функции, но и по длине и первичной и вторичной структуре, то более точным представляется использовать данные по запретам дуплетов для каждой из субъединиц. Для НА₁ число запрещенных дуплетов составляет 48, а для НА₂ – 111 дуплетов. В НА₂ сильные ограничения накладываются на позиции гистидина, метионина, фенилаланина и тирозина.

Дополнительной информацией для построения доминирующей последовательности НА могут служить данные по анализу особенностей эволюции НА H1 и H3. Непрерывное в течение полувека наблюдение за H3N2 обусловило накопление более полной, чем по H1N1, информации об изменении

Таблица 1.

Распределение частот штаммов по интервалам различий первичной структуры их HA от доминантной последовательности HA и HA вакцинного штамма

Table 1. The frequency distribution of strains by the intervals of differences in the primary structure of their HA from the dominant sequence of the HA and HA of the vaccine strain

Эпидсезон (годы) Epidemic season (years)	Доминантная последовательность HA Dominant sequence of the HA								Штамм, рекомендованный ВОЗ* The strain recommended by WHO*								Σ
	до эпидсезона before the epidemic season				после эпидсезона after epidemic season				до эпидсезона before the epidemic season				после эпидсезона after epidemic season				
	A	Б	В	x _{ср}	A	Б	В	x _{ср}	A	Б	В	x _{ср}	A	Б	В	x _{ср}	
<i>Штаммы H1N1 Strain H1N1</i>																	
2013/ 2014	272	85	1	(4–5)	341	14	3	(2–3)	2	6	350	(12–13)	2	6	350	(12–13)	358
2014/ 2015	122	6	3	(2–3)	126	6	3	(2–3)	2	2	127	(12–13)	2	2	127	(12–13)	131
2015/ 2016	298	283	10	(5–6)	469	115	17	(3–4)	3	1	587	(16)	3	1	587	(16)	591
2016/ 2017	174	6	0	(4–5)	174	6	0	(2–3)	0	0	180	(17)	174	6	0	(2–3)	180
2017/ 2018	134	106	1	(5–6)	226	12	3	(2–3)	134	106	1	(5–6)	134	106	1	(5–6)	241
<i>Штаммы H3N2 Strain H3N2</i>																	
2013/ 2014	178	102	1	(5)	228	50	3	(4–5)	0	90	191	(11–12)	0	228	53	(9–10)	281
20 14/ 2015	91	500	334	(9–10)	586	52	287	(6–7)	1	60	864	(13–14)	93	74	758	(12–13)	928
2015/ 2016	324	26	52	(4–5)	324	26	52	(4–5)	37	15	360	(13–14)	324	26	52	(4–5)	402
2016/ 2017	598	766	54	(6–7)	865	491	62	(5–6)	598	766	54	(6–7)	598	766	54	(6–7)	1418
2017/ 2018	38	211	9	(7–8)	132	32	88	(6–7)	119	111	28	(6–7)	12	216	30	(8–9)	258

Примечание: * перечислены в разделе «Материалы и методы»; А, Б и В – соответственно интервалы различий на 0–5, 6–10 и > 10 аминокислот. x_{ср} – интервал значения средней. Σ – численность штаммов выборки/

Note: * listed in the “Materials and Methods” section; А, Б and В – respectively, the intervals of differences by 0–5, 6–10 and > 10 amino acids. x_{mean} is the interval of the mean value. Σ is the number of sample strains/

его молекулярных характеристик. По сравнению с пандемическим штаммом H3N2 1968 г. через полвека в HA отмечается сниженное количество треонина и повышение содержания лизина при неперменном постоянстве цистеина (содержание его, по сравнению с HA других подтипов, наиболее высокое – 18 остатков) и триптофана. Заметным изменениям подверглось также содержание изолейцина (повышение) и валина (понижение). Между эпидсезонами выявлены существенные колебания по общему числу позиций в HA, подвергнутых заменам. Они зависели от размера выборки: чем больше выборка, тем больше число замещений. Для эпидсезона 2016/2017 гг. их

число составило 354 и соответственно на инвариантные области приходится 212 позиций в молекуле, т. е. заменам подвергалась по меньшей мере каждая вторая позиция. Нельзя не отметить особенности неравномерного распределения аминокислотных замен по длине молекулы HA. В давно известной консервативности ствовой части HA наиболее консервативной оказывается цепь HA2, а N- и C-концевые фрагменты цепи HA1, также формирующие ствовую часть HA, также подвержены частым мутациям. Следует подчеркнуть, что мутации в HA2 не являются редкостью, особенно в ее прилежащем к C-концу фрагменте. Максимально различия между отдельными

Рисунок 3. Фрагмент доминирующей последовательности гемагглютинаина для штаммов H3N2 эпидсезона 2016/2017 гг.

Figure 3. Fragment of the dominant hemagglutinin sequence for strains H3N2 of the epidemic season 2016/2017

130 S S • L(3)S(1415)
 131 S S • Y(1)S(1417)
 132 G G G
 133 T T • K(1)S(1)T(1416)
 134 L L L
 135 E E • D(3)E(1415)
 136 F F F
 137 N K • K(901)D(1)E(3)I(2)Y(1)N(508)S(2)
 138 N N • K(1)D(133)N(1280)S(4)
 139 E E E
 140 S S • R(2)I(3)G(8)N(12)S(1393)
 141 F F • L(1)F(1417)
 142 N N • K(1)D(3)I(2)N(1409)S(1)T(2)
 143 W W W
 144 T T • I(2)A(42)N(3)T(1371)
 145 G G • R(3)G(1415)
 146 V V • I(1)V(1417)
 147 T T • K(201)A(1)S(1)T(1215)
 148 Q Q Q
 149 N N • D(2)N(1413)S(1)T(2)
 150 G G G
 151 T T • K(204)R(2)A(6)Q(1)T(1205)
 152 S S S
 153 S S • A(1)Y(1)F(3)S(1413)
 154 A A • A(1370)S(48)
 155 C C C
 156 I I • K(1)R(1)I(1284)V(2)M(127)T(3)
 157 R R • K(1)R(1417)
 158 R R • K(220)R(916)E(5)G(277)
 159 S S • P(2)Y(2)S(1414)
 160 S S • K(321)R(19)G(3)N(43)S(1031)T(1)
 161 S S • R(1)G(2)N(9)S(1406)
 162 S S • G(2)N(1)S(1415)
 163 F F F
 164 F F • L(1)F(1417)
 165 S S • R(1)G(1)N(1)S(1415)
 166 R R • K(4)R(1414)
 167 L L • L(1417)S(1)
 168 N N • K(3)N(1415)
 169 W W W
 170 L L L

штаммами затрагивали 25–30 позиций, а по всей выборке исследованных нами штаммов, выделенных в эпидсезон 2016\2017 гг., различия с пандемическим штаммом A/Hong Kong/1/68(H3N2) затрагивают 379 позиций HA. Выявленные сдвиги аминокислотного состава HA отражены в изменении нуклеотидного состава их генов: A – 539 G:407 T:404 C:351 у A/Aichi/2/1968 (H3N2) и A:582 G:376 T:416 C:327 у A/California/25/2017 (H3N2). Сдвиг наиболее заметен в повышении содержания

аденина и снижении – гуанина, в меньшей мере он проявляется в отношении пиримидинов, что соответственно отразилось в использовании триплетов в трансляционном коде HA. С большим постоянством отмечалось отсутствие в трансляционном коде гена HA триплета ЦГУ, а у некоторых штаммов и триплета ЦГЦ, кодирующих аргинин.

Если рассматривать изменения в HA H1 с 2009 г. преобладанием в 2017 г., то они характеризовались преобладанием в структуре HA

лизина, аспарагина, серина и треонина. Серин чаще других аминокислот подвергся заменам. Другой из выявленных особенностей H1 является его трансляционный код. Особенность заключается в исключении в нем квартета (CGA, CGG, CGC и CGT) триплетов, кодирующих аргинин, и остается неизменной в H1, выделенных с 1918 г. по настоящее время. У подавляющего большинства аминокислот отмечается предпочтительное использование триплетов с максимальным содержанием аденина и/или тимина с явной тенденцией наименьшего вовлечения триплетов с содержанием гуанина и/или цитозина, что отражается в нуклеотидном составе мРНК H1, например A/California/66/2017(H1N1): A-602, G-375, T-404 и C-320.

Хотя множество позиций в HA H1 и H3 подвергаются заменам, имеются некоторые строгие ограничения в возникновении тех или иных замен. Они связаны с особенностями первичной структуры HA как белка и с ограничениями на уровне гена и генетического кода, что особенно явно в случае HA H1. При инвариантности по числу и позициям в первичной структуре HA H3 триптофана, а также пролина вероятность их изменения либо возникновения в других позициях молекулы очень мала. Анализ замен во всех позициях белка HA свидетельствует о том, что они не беспорядочны в нескольких аспектах. Во-первых, замены аминокислот на порядок чаще осуществляются за счет транзаций нуклеиновых оснований в геноме, чем трансверсий. Во-вторых, эти замены, как правило, изофункциональны. В-третьих, сами мутации в подавляющем числе случаев одноступенчаты, т. е. замена реализуется за счет какой-то одной мутации преимущественно по первому или второму основанию в триплете. В позициях с заменами по 2–4 аминокислотам мутации превалирует либо по первому либо по второму основанию кодона. В позициях с 7–8 заменами они также одноступенчаты, но у разных штаммов они осуществляются по разным позициям основания в кодоне.

В таблице 1 приведена сводка данных анализа прогнозирования прошлых эпидсезонов по близости первичной структуры HA штаммов эпидсезонов

2013/2018 гг. к HA вакцинных штаммов, рекомендованных ВОЗ, и к доминирующей последовательности HA. Из таблицы 1 очевидно превосходство доминирующих последовательностей HA по близости к HA циркулирующих штаммов как по HA H1, так и по HA H3. В случае оценок по доминирующей последовательности HA прослеживается регулярность в их изменениях: высокая степень родства спрогнозированной (по данным текущего эпидсезона) доминирующей последовательности HA (для будущего эпидсезона) к HA штаммов текущего эпидсезона (данные представлены в столбце «после эпидсезона») и снижение родства спрогнозированной в прошлом доминирующей последовательности HA к HA штаммам текущего эпидсезона. Последняя особенность объясняется накоплением мутаций в генах циркулирующих штаммов за 8-месячный период изготовления и испытания вакцин и подсказывает необходимость оценивания этих изменений, чтобы сделать предварительные выводы относительно «защитного потенциала» произведенных к наступающему эпидсезону вакцин. В таблице 2 иллюстрируется ее полезность.

Для HA H1 и H3 штаммов, рекомендованных ВОЗ, не прослеживается такая близость их первичных структур к HA штаммов соответствующих эпидсезонов. Для HA H1 лишь смена в эпидсезоне 2016/2017 гг. вакцинного штамма A/California/7/2009 (H1N1) на A/Michigan/45/2015 (H1N1) резко «исправила» показатели близости между HA вакцинных штаммов и HA циркулирующих. По подтипу H3N2 замена вакцинного штамма A/HongKong/4801/2014 (H3N2) была сделана ранее, в эпидсезон 2015/2016 гг., и она также резко улучшила показатель соответствия. Что касается рекомендаций ВОЗ на эпидсезон 2018/2019 гг., то ни для H1N1, ни для H3N2, при сравнении с доминирующей последовательностью HA, они не выглядят оптимальными. Рекомендованный ВОЗ новый штамм на эпидсезон 2018/2019 гг. A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) по критерию близости его HA к HA циркулировавшим штаммов эпидсезона 2017/2018 гг. заметно уступает его предшественнику A/Hong Kong/4801/2014

Таблица 2.

Изменения от одного сезона к другому различий первичной структуры HA штаммов H3N2 от доминирующей последовательности HA и HA вакцинного штамма A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)

Table 2. Changes from one season to another of the differences in the primary structure of HA strains H3N2 from the dominant sequence HA and the HA vaccine strain A / Hong Kong / 4801/2014 (H3N2)

Исследованный период Investigated period	Доминантная последовательность HA Dominant sequence HA			Вакцинный штамм Vaccine strain			Σ
	А	Б	В	А	Б	В	
01.10.2016–01.02.2017	865	191	62	538	766	54	1418
01.02.2017–01.10.2017	492	523	100	346	677	99	1115
01.10.2017–01.02.2018	38	211	9	119	111	28	258

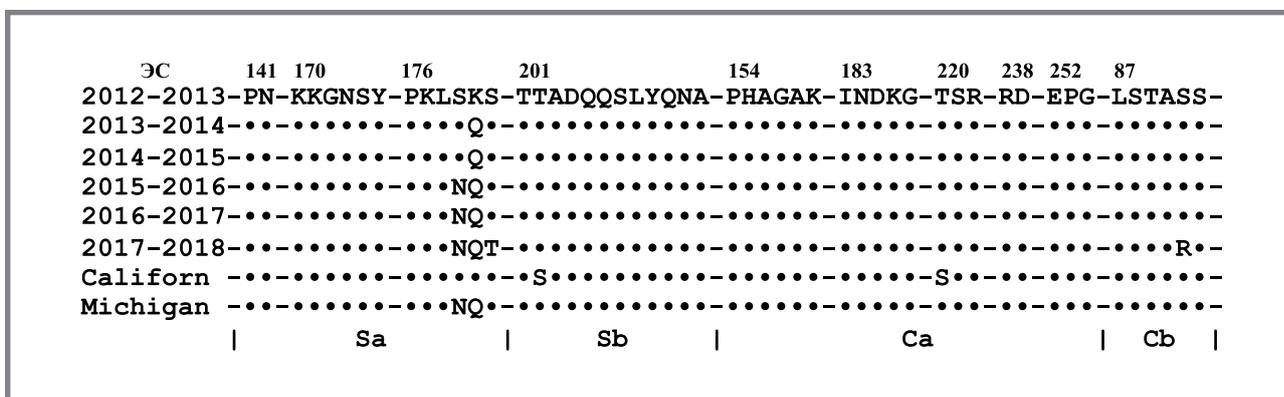
Примечание: обозначения в таблице 2 те же, что в таблице 1.
Note: the designations in table 2 are the same as in table 1.

(H3N2) и особенно предсказанной доминирующей последовательности HA (см. табл. 1). Повторно рекомендованный ВОЗ на эпидсезон 2018/2019 гг. штамм A/Michigan/45/2015 (H1N1) не изменил показатели близости, но существенно уступает в этом доминирующей последовательности HA. Рекомендация ВОЗ по изменению вакцинного штамма для H3N2 мотивирована, как отмечено в очередном бюллетене ВОЗ от 22 февраля 2018 г., результатами серологических анализов.

Специальный комментарий необходим по поводу резкого изменения показателей родства штаммов H3N2 к спрогнозированной в эпидсезон 2016/2017 гг. доминирующей последовательности HA для эпидсезона 2017/2018 гг. (см. табл. 1). Оно может быть обусловлено двумя причинами. Первая связана с резкими различиями численности выборки штаммов, на которой формировалось прогнозирование (2016/2017 гг. – 1418 штаммов), от выборки, для которой предназначалось это прогнозирование (2017/2018 гг. – 258 штаммов). Очевидно, что выборки различаются более, чем в 5 раз, и само прогнозирование при таком различии выборок можно уподобить ситуации, когда платье, сшитое для великана, примеряется на карлике. Прогнозирование следует выполнять по выборке, близкой по численности той, для которой оно предназначено. Для выяснения второй причины выполнен дополнительный анализ. Выделенные в промежутке с февраля по октябрь 2017 г. штаммы, как отмечалось, не были учтены ни в нашем прогнозе, ни в рекомендациях ВОЗ, и в циркулирующих за этот период штаммах возможны изменения, которые могут полностью опрокинуть прогнозы, сформулированные ВОЗ в феврале 2017 г. Располагая данными по штаммам H3N2 эпидсезона 2016/2017 и 2017/2018 гг. и в промежутке между ними, можно

оценить распределение отличий первичной структуры HA циркулирующих штаммов в каждом из этих временных промежутков. В таблице 2 дано сравнение отличий первичной структуры HA штаммов каждого периода от HA штамма, рекомендованного ВОЗ (A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)), и доминирующей последовательности HA (по штаммам эпидсезона 2016/2017 гг.) для эпидсезона 2017/2018 гг. Приведенные в таблице 2 данные свидетельствуют об изменении распределения штаммов по интервалам А, Б и В и по штаммам, рекомендованным ВОЗ, и по доминирующей последовательности HA. В случае доминирующей последовательности уже на этапе производства вакцин и их испытаний (т. е. в промежутке между эпидсезонами) стало очевидным резкое возрастание изменений в первичной структуре HA циркулировавших штаммов, так как существенно изменилось распределение штаммов по интервалам А, Б и В, что служит предвестником малой эффективности изготовленных к эпидсезону 2017/2018 гг. вакцин в отношении вируса H3N2 и подтвердилось малой эффективностью вакцин в США именно к вирусу H3N2 в первых месяцах 2018 г. [6]. Вакцинный штамм, рекомендованный ВОЗ, уступал доминирующей последовательности в предшествующем прогнозировании, по отношению к нему не было изменений в распределении по интервалам А, Б и В для штаммов на этапе производства вакцины и лишь в ретроспективном прогнозировании (по прошествии эпидсезона) выявилась реверсия показателей частоты в интервалах А, Б и В. Таким образом, выполненный анализ изменения штаммов в рассмотренном выше примере показал, что доминирующая последовательность HA перспективна также для выявления динамики изменений антигенности циркулирующих штаммов до наступления эпидсезона и позволяет

Рисунок 4. Антигенные сайты H1 в доминантных последовательностях и штаммов вируса гриппа, рекомендованных ВОЗ для вакцинации
Figure 4. H1 antigenic sites in dominant sequences and influenza virus strains recommended by WHO for vaccination



Примечания: Цифры в верхней строке у каждого сайта указывают позицию первой аминокислоты в первичной структуре H1. В последней строке указаны области антигенных сайтов H1. ЭС – эпидсезон. Californ-A/California/7/2009 (H1N1); Michigan - A/Michigan/45/2015 (H1N1)
 Notes: The numbers in the top line at each site indicate the position of the first amino acid in the primary structure of H1. The last line indicates the areas of the antigenic sites H1. ES – epidemic season. Californ-A/California/7/2009 (H1N1); Michigan - A/Michigan/45/2015 (H1N1)

прогнозировать эффективность производимой вакцины к предстоящему эпидсезону.

Прицельный анализ вариабельности антигенных сайтов циркулирующих штаммов, используя полный вариант рисунка 3, дополняет объяснение особенности эпидсезон 2017/2018 гг. (наиболее тяжелого после пандемии 2009/2010 гг. и превалированием в нем штаммов H3N2 [6]) и низкой эффективности штамма, рекомендованного ВОЗ. Следует особо подчеркнуть, что в каждом эпидсезоне антигенные сайты подвержены изменениям, и в каждом из них своя мозаика изменений. Более того штаммы одного и того же эпидсезона характеризуются различиями по позициям, затронутым изменениями, и их числу. Из сравнения данных по охваченным исследованием эпидсезонам следует, что в каждом из них в циркулирующих штаммах представлено множество вариантов изменений антигенных сайтов, и было бы иллюзией полагать, что один вакцинный штамм охватит все это многообразие. В частности, в эпидсезон 2017/018 гг. примерно поровну встречаются штаммы H3N2 с разными аминокислотами в позиции 137 (аспарагин > лизин) антигенной области А, а наиболее сильно подвержена изменениям антигенная область В, в которой часто встречаются три (аргинин, лизин и глицин) аминокислоты в позиции 158 и две (серин и лизин) в позиции 160.

Обоснованием для решения ВОЗ рекомендовать в качестве вакцинного штамма на эпидсезон 2018/2019 гг. вместо A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) штамм A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) послужило плохое распознавание антисывороткой к A/Hong Kong/4801/2014 циркулировавших штаммов H3N2, в то время как новые штаммы лучше ингибировались антисывороткой к A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016.

Сравнение антигенных областей штаммов H3N2 эпидсезона 2017/2018 гг. и A/Singapore/

INFIMH-16-0019/2016 выявило их сходство по наличию лизина в позиции 137 области А. У A/Hong Kong/4801/2014 в этой позиции находится аспарагин. Почти двукратное преобладание штаммов с лизином в позиции 137 НА было характерно лишь для эпидсезона 2016/2017 гг., и оно сохранялось до недавнего времени. Но анализ штаммов H3N2 эпидсезона 2017/2018 гг. свидетельствует уже о сдвиге в составе штаммов в сторону преобладания тех, у которых в позиции 137 находится аспарагин, и в этой связи рекомендация A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 в качестве вакцинного штамма предстает явно неоптимальной. К тому же, у него в позиции 158 антигенной области В находится глицин, в то время как у большинства циркулирующих штаммов лизин или аргинин, несущие положительный заряд.

Если для H3N2 на эпидсезон 2018/2019 гг. ВОЗ рекомендовала смену вакцинного штамма, то для H1N1 «полномочия» A/Michigan/45/2015 (H1N1) продлены, но опять-таки сравнение его антигенных сайтов с таковыми циркулирующих штаммов свидетельствует о их несоответствии. В НА циркулирующих штаммов H1N1 в позиции 181 сайта Sa и в позиции 91 сайта Сb, в отличие от НА A/Michigan/45/2015 (H1N1), другие аминокислоты – соответственно треонин и аргинин (рис. 4).

Другое дополнение к объяснению особенностей эпидсезона 2017/2018 гг. связано с сопоставлением доминирующей последовательности НА текущего эпидсезона с доминирующей последовательностью НА последующего эпидсезонов с 2012 г. по 2018 г. (табл. 3) с графическими распределениями частот подтипов циркулировавших штаммов за этот период, представленными на сайте ВОЗ <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus>).

Таблица 3.
Сравнение доминантных последовательностей смежных эпидсезонов
Table 3. Comparison of dominant sequences of adjacent epidemic seasons

Сравниваемые ДП Compared dominant sequences	Мутации в ДП Mutations in dominant sequences	Σ
H1		
ДП 2012/2013–ДП 2013/2014	K180Q, I254V, A273T	3
ДП 2013/2014–ДП 2014/2015	идентичны identical	0
ДП 2014/2015–ДП 2015/2016	S101N, S179N, I233T	4
ДП 2015/2016–ДП 2016/2017	идентичны identical	0
ДП 2016/2017–ДП 2017/2018	S91R, S181T, I312V	3
H3		
ДП 2012/2013–ДП 2013/2014	T144A R158G	2
ДП 2013/2014–ДП 2014/2015	L19I A144T G158R N160S F175Y K176T N241D Q327H D505N	9
ДП 2014/2015–ДП 2015/2016	идентичны identical	0
ДП 2015/2016–ДП 2016/2017	N137K N187K I422V G500E	4
ДП 2016/2017–ДП 2017/2018	K137N T147K R158K K187N R277Q V422I E500G	7

Сопоставление позволило вывить взаимосвязанные повторяющиеся тенденции в смене частот подтипов H1N1 и H3N2 в эпидсезонах. Из данных таблицы 3 очевидна бóльшая робастность структуры доминирующей последовательности для HA H1: для 3 пар эпидсезонов доминирующие последовательности HA отличались лишь по 3–4 позициям, а для двух пар эпидсезонов они были идентичными. Нельзя не отметить асимметричность этих замен – 10 мутаций затрагивают позиции лишь 3 (серина, изолейцина и аланина) из 20 возможных аминокислот. Для доминирующей последовательности HA H3 свойственна большая вариабельность – от 2 до 9 замен от одного эпидсезона к другому и лишь 1 случай идентичности. Примечательным является связь между идентичностью доминирующих последовательностей смежных эпидсезонов и возникавшими в них заменами с превалированием подтипа вируса гриппа. Так, для структуры доминирующей последовательности H3 2014/2015 гг. характерно 9 новых замен, в то время как структуры доминирующих последовательностей HA H1 эпидсезонов 2013/2014 и 2014/2015 гг. идентичны. Сильное обновление доминирующей последовательности H3 в эпидсезоне 2014/2015 при ее неизменности для HA H1 привело к экспансии в этом эпидсезоне подтипа H3N2. В эпидсезон 2015/2016 гг. отмечается реверсия превалирования подтипов, при этом доминирующая последовательность H3 эпидсезонов 2014/2015 гг. и 2015/2016 гг. идентичны, а в структуре доминирующей последовательности H1 эпидсезона 2015/2016 гг. произошли изменения. В последующем эпидсезоне 2016/2017 гг. отмечается вновь подавляющее преобладание подтипа H3N2 при идентичности доминирующих последовательностей H1 эпидсезонов 2015/2016 гг. и 2016/2017 гг. Наконец, в структурах доминирующих последовательностей и H1, и H3 эпидсезона 2017/2018 гг. произошли изменения, но в отношении H3 они оказались бóльшими, что, по-видимому, обусловило бóльшую патогенность подтипа H3N2 и преобладание его по частоте распространения над подтипом H1N1 и объясняет особенности эпидсезона 2017/2018 гг.

Для уточнения прогноза превалирования подтипов вируса гриппа в эпидсезон 2018/2019 гг. оценивали распределение количества штаммов H1N1, H3N2 и B (Yamagata) по интервалам различий первичной структуры их HA от доминирующей последовательности HA и HA штаммов, рекомендованных ВОЗ, в эпидсезон 2017/2018 гг. и после него, а также изменения структур интервалов у доминирующих последовательностей. Из таблицы 4 очевидны (и без расчета статистических уровней достоверности) резкие отличия в распределении частот штаммов по интервалам А, Б и В между штаммами, рекомендованными ВОЗ, и доминирующей последовательностью соответствующего эпидсезона. В целом бесспорно, что наибольшим

изменениям по каждому из рассмотренных периодов подвержены HA H3, а наименьшим – HA B (Yamagata). О большей «отдаленности» структуры H1 и H3 штаммов, рекомендованных ВОЗ, от их структур в циркулирующих штаммах свидетельствует значительное преобладание среди них таких, которые охвачены интервалом Б, т.е. отличающиеся от H3 ВОЗ по 6–10 позициям аминокислот. Для доминирующей последовательности по каждому периоду выделения штаммов как для H1, так и H3 свойственно многократное преобладание циркулирующих штаммов в интервале А, но в распределении циркулирующих подтипов H1N1 по интервалам А и Б произошло существенное перераспределение при неизменности их для подтипа H3N2. Доминирующие последовательности H3 для периодов 01.10.2017–01.02.2018 гг. и 01.02.2018–01.10.2018 г. оказались идентичными, а в доминирующую последовательность H1 для периода 01.02.2018–01.10.2018 добавилась мутация S199P, которая может заметно повлиять на структуру H1, поскольку пролин противодействует образованию α -спиралей в белковой молекуле. Ориентируясь на неизменность показателей распределения циркулирующих штаммов H3N2 по интервалам А, Б и В и доминирующей последовательности H3 для периодов 01.10.2017–01.02.2018 гг. и 01.02.2018–01.10.2018 г. (см. табл. 4) и рассмотренную выше предысторию смен преобладания подтипов H1N1 и H3N2 в 5 предшествующих эпидсезонах (см. табл. 3) можно предсказать, что в эпидсезон 2018/2019 гг. подтип H3N2 уже не будет резко превалирующим, что уже подкрепляется данными ВОЗ по частоте выделяемых подтипов вируса гриппа в текущем эпидсезоне 2018/2019 гг.

О большей эффективности построения доминирующей последовательности для прогнозирования свидетельствует и то, как по-разному распределяются по интервалам А, Б и В циркулирующие штаммы относительно доминирующей последовательности и штамма, рекомендованного ВОЗ (A/Michigan/45/2015 (H1N1)), за период 01.02.2018–01.10.2018 гг. в составе популяции штаммов H1N1. Если в случае доминирующей последовательности пропорции распределения штаммов по интервалам А, Б и В сохранились, то по отношению к штамму, рекомендованному ВОЗ, среди циркулирующих штаммов произошел сдвиг, проявившийся в преобладании штаммов интервала Б, т.е. в структуре их H1 накопилось больше мутаций, что может существенно снизить эффективность иммунизации в эпидсезон 2018/2019 гг. Еще большие различия в прогностической релевантности между доминирующей последовательностью HA и HA штамма, рекомендованного ВОЗ (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)), видны для периодов 01.10.2017–01.02.2018 г. и 01.02.2018–01.10.2018 г. в составе популяции штаммов H3N2: первичные

Таблица 4.

Распределение количества штаммов по интервалам различий первичной структуры их HA от доминантной последовательности HA и HA вакцинного штамма для эпидсезона 2017/2018 гг.

Table 4. The frequency distribution of strains by the intervals of differences in the primary structure of their HA from the dominant sequence of the HA and HA of the vaccine strain in 2017/2018 years.

Период выделения штаммов The period of isolation of strains	Штаммы, рекомендованные ВОЗ (ШРВОЗ), доминирующие последовательности (ДП) The strains recommended by WHO (SRWHO), the dominant sequence (DS)	А	Б	В	x_{cp} x_{mean}	Σ
H1						
01.10.2017–01.02.2018	ШР ВОЗ/SR WHO (2018–2019)*	134	106	1	(5–6)	241
01.02.2018–01.10.2018	ШР ВОЗ/SR WHO (2018–2019)*	189	473	6	(6–7)	668
01.10.2017–01.02.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	226	12	3	(2–3)	241
01.02.2018–01.10.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	542	124	2	(3–4)	668
01.02.2018–01.10.2018	ДП/DS (01.02.2018–01.10.2018)	606	61	1	(3–4)	668
H3						
01.10.2017–01.02.2018	ШР ВОЗ/SR WHO (2018–2019)**	12	216	30	(8–9)	258
01.02.2018–01.10.2018	ШР ВОЗ/SR WHO (2018–2019)**	9	467	228	(10–11)	704
01.10.2017–01.02.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	138	32	88	(6–7)	258
01.02.2018–01.10.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	457	26	221	(6)	704
01.02.2018–01.10.2018	ДП/DS (01.02.2018–01.10.2018)	457	26	221	(6)	704
B (Yamagata) HA						
01.10.2017–01.02.2018	ШР ВОЗ/SR WHO (2018–2019)***	334	15	1	(3–4)	350
01.02.2018–01.10.2018	ШР ВОЗ/SR WHO (2018–2019)***	171	8	0	(3–4)	179
01.10.2017–01.02.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	348	1	1	(1–2)	350
01.02.2018–01.10.2018	ДП/DS (01.10.2017–01.02.2018)	179	0	0	(1–2)	179
01.10.2017–01.02.2018	ДП/DS (01.02.2018–01.10.2018)	179	0	0	(1–2)	179

Примечание: x_{cp} – интервал значения средней. Σ – численность штаммов выборки; А, Б и В – соответственно интервалы различий на 0–5, 6–10 и >10 аминокислот. * – A/Michigan/45/2015 (H1N1), ** – A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2); *** – B/Phuket/3073/2013.

Note: x_{mean} is the interval of the mean value. Σ – the number of strains of the sample; А, Б and В – respectively, the intervals of differences by 0–5, 6–10 and > 10 amino acids. * – A/Michigan/45/2015 (H1N1), ** – A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2): *** – B/Phuket/3073/2013.

структуры H3 подавляющего большинства циркулирующих штаммов отличались больше от штамма, рекомендованного ВОЗ, чем от доминирующих последовательностей соответствующих периодов. Резюмируя данные, представленные в таблице 4, можно сделать вывод, что HA штаммов, рекомендованных ВОЗ (A/Michigan/45/2015 (H1N1) и A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)) на эпидсезон 2018/2019 гг., проявляют меньшую близость к HA циркулирующих штаммов, чем доминирующие последовательности, и выбор их для вакцинных штаммов не представляется оптимальным.

Разработанный новый на основе СММ компьютерный подход к прогнозированию вакцинных штаммов вируса гриппа H1N1 и H3N2, используя данные о первичной структуре HA циркулирующих в текущем эпидсезоне штаммов, оказался полезным в нескольких аспектах. На его основе показана возможность построения оптимальной

первичной структуры HA вакцинного штамма, максимально близкой к HA циркулирующих в эпидсезоне штаммов вируса гриппа, распространенной среди них и превосходящей по критерию структурной близости HA штаммов, рекомендованных ВОЗ.

Преимущественная ориентация на серологические показатели при диагностике гриппа, идентификации его возбудителя или прогнозировании вакцинного штамма сопряжены с риском возникновения ошибок из-за свойственного иммунной системе полиспецифического узнавания. К сожалению, еще бытует миф о моноспецифичности моноклональных антител, хотя давно показана их полиспецифичность [7].

Данные по первичной структуре HA циркулирующих в эпидсезоне штаммов вируса гриппа можно рассматривать как надежную основу для прогнозирования вакцинного штамма и снижения риска выбора неоптимального или даже ошибочного

штамма. В дополнение к серологическим данным, сравнение структур антигенных областей HA циркулирующих штаммов и кандидатов в вакцинные штаммы может служить более строгим критерием для прогнозирования.

Новый метод позволяет проводить непрерывный мониторинг изменения HA по прошествии эпидсезона и прогностически оценивать соответствие производимых вакцин для будущего эпидсезона путем сравнения структур HA вакцинных штаммов, рекомендованных ВОЗ, и штаммов, выделенных после принятия рекомендаций ВОЗ до наступления нового эпидсезона гриппа, что продемонстрировано на примере эпидсезона 2017/2018 гг.

Близость доминирующих последовательностей HA 6 эпидсезонов (как H1, так и H3) служит свидетельством наличия структурных ограничений у вируса гриппа. Условно можно выделить, по крайней мере, три уровня ограничений:

Первый уровень – на уровне самого вируса гриппа ограничением прежде всего служит малый размер его генома, обрекающий вирус к повторяющимся циклам изменений, и примером этого служит близость H1 пандемических штаммов 1918 и 2009 гг.

Второй уровень – структурно-функциональный, связанный с сохранением функции вирусных белков и их взаимной совместимости.

Третий уровень – совместимость с функциональными системами поражаемого хозяина.

Сохранение идентичности доминирующей последовательности HA (см. табл. 3) от одного эпидсезона к другому подкрепляет возникающие в последние годы все большие и большие сомнения относительно пользы ежегодной противогриппозной вакцинации одного и того же субъекта, восходящие из концепта «первородного греха», связанного с реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом гриппа и иммунной памятью о предшествующих вакцинациях [8, 9].

В данном исследовании новый метод использован лишь для прогнозирования вакцинных штаммов H1N1 и H3N2 по структурным особенностям HA, поскольку функционально его роль является определяющей в адаптации к хозяину, трансмиссивности и в формировании популяционного иммунитета к вирусу гриппа. Нет ограничений для применения этого метода к птичьим вирусам гриппа А, по-прежнему, рассматриваемым как возможной причины возникновения новой пандемии, к вирусу Эбола и другим вирусам с быстро мутирующим геномом (ВИЧ, вирус гепатита С, вирус Денге, ротавирус).

Другим приложением метода могло бы быть использование его для мониторинга возникновения препандемических или пандемических штаммов. Для этой цели информация только по HA была бы недостаточна. Вирус пандемии гриппа 2009 г. имел первичную структуру HA, сильно

отличную от HA штаммов, циркулировавших в предшествующем эпидсезоне. При фильтрации базы данных вируса гриппа для выполненного нами исследования встречаемость аномальных HA (резко отличающихся от HA других штаммов) не была редкостью, и их отсеивание мотивировалось тем, что это были ошибки секвенирования. Однако при мониторинговании текущей эпидемической ситуации в глобальном масштабе такая процедура отсеивания штаммов представляется рискованной. Совершенно не исключено, что благодаря высокой изменчивости (дрейфа и шифта) вируса гриппа, помноженной на огромную скорость репродукции и повторяющуюся цикличность изменений, штаммы с пандемическим потенциалом (предпандемические штаммы) возникают постоянно, но их распространение блокируется различными факторами, и нередко наблюдаемая скоротечная летальность инфицированных – возможно, один из следов их краткого существования. Поэтому у штаммов с аномальным HA необходимо дополнительно просматривать особенности их внутренних белков с целью выявления в них особенностей, свойственных только пандемическим штаммам.

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что не умаляя роли развертывания медицинской помощи при эпидемиях гриппа, предупреждение их, бесспорно, более предпочтительно и стоит человечеству меньших усилий. Защищенность населения планеты от гриппа ныне в большей степени зависит от организации глобального надзора за циркуляцией возбудителя, предполагающей активное вовлечение в него прогнозирования, результаты которого в ближайшем будущем будут определять усилия по предотвращению эпидемии и развертыванию вакцинации [1, 10].

Эффективность же самого прогнозирования будет зависеть от полноты и регулярности поступления информации не только по молекулярным характеристикам циркулирующих штаммов вируса гриппа, но и о иммунном реагировании населения как на гриппозную инфекцию, так и на вакцинацию.

Современные разработки вакцин против гриппа сфокусированы на поиске новых иммуногенов и новых платформ их доставки [11, 12]. При существующем множестве форм используемых иммуногенов и изменчивости вируса гриппа всегда маячит неопределенность в отношении доминантности и иерархии иммунных эпитопов. Описанный на примере HA метод отыскания структуры белка вируса гриппа, которая максимально близка к белкам циркулирующих в эпидсезоне штаммов и распространена среди них, может быть полезным в осуществлении поиска оптимальных структур различных иммуногенов и снижения неопределенности в поисках.

Литература

1. Klingen T.R. Reimering S., Guzman C.A., et al. *In silico vaccine strain prediction for human influenza viruses // Trends in Microbiology.* 2018. Vol. 26, N 2. P.119–131.
2. Rabiner L.R. A tutorial on Hidden Markov Models and selected applications in speech recognition // *Proceedings of the IEEE.* 1989. N 77. P. 257–286.
3. Урбах В.Ю. Биометрические методы. Москва; 1964. 415 с. 4. Sriwilaijaroen N., Suzuki Y. Molecular basis of the structure and function of H1 hemagglutinin of influenza virus // *Proc Jpn Acad Ser B.* 2012. N 88. P. 226–249.
5. Lees W.D., Moss D.S., Shepherd A.J. Analysis of antigenically important residues in human influenza a virus in terms of B-cell epitopes // *Journal of virology.* 2011. Vol. 85, N 17. P. 8548–8555.
6. Budd A.P., Wentworth D.E., Blanton L., et al. Update: Influenza activity - United States, October 1, 2017 – February 3, 2018 // *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2018. Vol. 67, N 6. P. 169–179.
7. Laver W.G., Air G.M., Webster R.G., et al. Epitopes on protein antigens: misconceptions and realities // *Cell.* 1990. N 61. P. 553–556.
8. Henry C., Palm A.-K.E., Krammer F., et al. From original antigenic sin to the universal influenza virus vaccine // *Trends in Immunology.* 2018. Vol. 39, N 1. P. 70–79.
9. Souquette A., Thomas P.G. Past life and future effects — how heterologous infections alter immunity to influenza viruses // *Front Immunol.* 2018. N 9. Article 1071.
10. Morris D.H., Gostic K.M., Pompei S., et al. Predictive modeling of influenza shows the promise of applied evolutionary biology // *Trends in Microbiology.* 2018. Vol. 26, N 2. P. 102–8.
11. Rajao D.S., Perez D.R. Universal Vaccines and Vaccine Platforms to Protect against Influenza Viruses in Humans and Agriculture // *Front Microbiol.* 2018. N 9. Article 123.
12. Kumar A., Meldgaard T.S., Bertholet S. Novel Platforms for the Development of a Universal Influenza Vaccine // *Front Immunol.* 2018. N 9. Article 600.

References

1. Kling TR, Reimering S, Guzman CA, et al. *In silico vaccine strain prediction for human influenza viruses. Trends in Microbiology.* 2018;26(2):119–131. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.001
2. Rabiner LR. A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proceedings of the IEEE.* 1989;77:257–86.
3. Urbakh VJ. *Biometric methods.* Moscow; 1964. (In Russ.)
4. Sriwilaijaroen N, Suzuki Y. Molecular basis of the structure and function of H1 hemagglutinin of influenza virus. *Proc Jpn Acad Ser B.* 2012;88:226–9. doi: 10.2183/pjab.88.226
5. Lees WD, Moss DS, Shepherd AJ. Analysis of antigenically important residues in human influenza a virus in terms of B-cell epitopes. *Journal of virology.* 2011;85(17):8548–55. doi:10.1128/JVI.00579-11
6. Budd AP, Wentworth DE, Blanton L, et al. Update: influenza activity – United States, October 1, 2017 – February 3, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2018;67(6):169–79. doi: 10.15585/mmwr.mm6706a1
7. Laver WG, Air GM, Webster RG, et al. Epitopes on protein antigens: misconceptions and realities. *Cell.* 1990;61:553–6.
8. Henry C, Palm A-KE, Krammer F, et al. From original antigenic sin to the universal influenza virus vaccine. *Trends in immunology.* 2018;39(1):70–9. doi: 10.1016/j.it.2017.08.003
9. Souquette A, Thomas PG. Past life and future effects — how heterologous infections alter immunity to influenza viruses. *Front. Immunol.* 2018;9:article 1071. doi: 10.3389/fimmu.2018.01071
10. Morris DH, Gostic KM, Pompei S, et al. Predictive modeling of influenza shows the promise of applied evolutionary biology. *Trends in Microbiology.* 2018;26(2):102–8. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.004
11. Rajao DS, Perez DR. universal vaccines and vaccine platforms to protect against influenza viruses in humans and agriculture. *Front Microbiol.* 2018;9:article 123. doi: 10.3389/fmicb.2018.00123
12. Kumar A, Meldgaard TS, Bertholet S. Novel Platforms for the development of a universal influenza vaccine. *Front Immunol.* 2018;9:article 600. doi: 10.3389/fimmu.2018.00600

Об авторах

- **Евгений Петрович Харченко** — к. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила: 12.11.2018 Принята к печати: 24.01.2019

About the Authors

- **Eugene P. Kharchenko** — Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Torea pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 12.11.2018 Accepted: 24.01.2019

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Об утверждении плана поэтапного перехода на использование квадринавалентных вакцин для профилактики гриппа (пресс-релиз от 25.01.2019 г.)

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека информирует, что Минздравом России и Роспотребнадзором разработан и утвержден План поэтапного перехода на использование квадринавалентных вакцин для профилактики гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок в период 2019–2021 гг. Всемирная организация здравоохранения рекомендует странам для специфической профилактики гриппа наряду с наиболее распространенными трехкомпонентными вакцинами против гриппа использовать квадринавалентные вакцины, содержащие в своем составе четыре актуальных штамма вирусов гриппа: А(Н1N1)09, А(Н3N2) и двух линий вирусов гриппа В.

До настоящего времени в Российской Федерации, как и в большинстве стран, применялись только трехкомпонентные вакцины против гриппа. Создание квадринавалентных противогриппозных вакцин с использованием передовых технологий является значительным достижением отечественной науки. Квадринавалентные вакцины позволяют исключить возможные риски, связанные с появлением в циркуляции вирусов гриппов В двух линий, что усиливает ресурс страны в борьбе с гриппом. Использование квадринавалентных вакцин – это новый этап в работе по специфической

профилактике гриппа, достигнутый благодаря последним научным разработкам.

В настоящее время одна из созданных отечественными учеными квадринавалентных вакцин для профилактики гриппа, прошедшая все необходимые контрольные исследования и испытания, показавшие ее высокую безопасность и эффективность, зарегистрирована в установленном порядке. Принятые меры по организации производства этого препарата, что позволяет начать практический переход на использование квадринавалентных вакцин.

Планом поэтапного перехода на использование квадринавалентных вакцин для профилактики гриппа на первоочередном этапе предусмотрена вакцинация такими вакцинами лиц из групп риска – работников медицинских, транспортных, образовательных организаций, коммунальных служб, студентов вузов, лиц от 18 до 60 лет с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями, ожирением, лиц, призываемых на военную службу, беременных, детей, лиц старше 60 лет.

Квадринавалентная вакцина для профилактики гриппа будет закупаться за счет средств федерального бюджета.

Источник: <http://rospotrebnadzor.ru>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-18-25>

Экспериментальные живые аттенуированные вакцины против жёлтой лихорадки на основе инфекционных ДНК

P. Pushko¹, A. A. Ишмухаметов^{1, 2, 3}, P. P. Bredenbeek⁴, I. S. Lukashevich⁵
DOI

¹ Medigen, Inc., Frederick, MD, USA

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

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ России, Россия

⁴ Department of Medical Microbiology, Center of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

⁵ Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, Center for Predictive Medicine for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, NIH Regional Biocontainment Laboratory, University of Louisville, USA

Резюме

Актуальность. Живые аттенуированные вакцины широко применяются в практике здравоохранения, благодаря приемлемому соотношению пользы и риска, а также высокой рентабельности. Однократная иммунизация в детском возрасте вакциной 17D против желтой лихорадки (ЖЛ) в эндемичном районе обеспечивает защиту от различных генотипов возбудителя данного заболевания на пятьдесят лет. Основным недостатком живых аттенуированных вакцин против РНК-вирусов является генетическая нестабильность способного к репликации вакцинного штамма. К недостаткам живых аттенуированных вакцин также можно отнести риск контаминации их другими возбудителями или реверсии к исходному вирусу дикого типа. Кроме того, затраты на поддержание холодной цепи в тропических странах составляют почти 80% от стоимости вакцины. Поэтому актуальна разработка вакцин, сочетающих положительные характеристики живых аттенуированных вакцин и лишенных их недостатков.

Цель. Представить обзор результатов разработки технологии вакцины против желтой лихорадки на основе инфекционной ДНК, сочетающих преимущества вакцин на основе депротенизированной ДНК и живых аттенуированных вакцин.

Вывод. Если дальнейшие испытания пройдут успешно, то данный подход сможет кардинальным образом изменить процесс производства вакцин и иммунопрофилактику в целом

Ключевые слова: желтая лихорадка, вирус, вакцина, ДНК, инфекционная ДНК, иммунизация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Pushko P., Ишмухаметов А. А., Bredenbeek P. P. и др. Экспериментальные живые аттенуированные вакцины против жёлтой лихорадки на основе инфекционных ДНК. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (1): 18-25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-18-25>.

Experimental DNA-Launched Live-Attenuated Vaccines Against Yellow Fever

P. Pushko¹, A.A. Ishmukhametov^{1, 2, 3}, P.P. Bredenbeek⁴, I.S. Lukashevich⁵

¹ Medigen, Inc., Frederick, MD, USA

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

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

⁴ Department of Medical Microbiology, Center of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

⁵ Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, Center for Predictive Medicine for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, NIH Regional Bio-containment Laboratory, University of Louisville, USA

* Для переписки: Ишмухаметов Айрат Айратович, генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН. Российская Федерация, 108819, город Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, тел. 8(495) 841-90-02, факс 8(495) 549-67-60, varicella@chumakovs.ru
©Ишмухаметов А. А. и др.

* Для переписки: Ишмухаметов Айрат Айратович, генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН. Российская Федерация, 108819, город Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, тел. 8(495) 841-90-02, факс 8(495) 549-67-60, varicella@chumakovs.ru
©Ишмухаметов А. А. и др.

Abstract

Background DNA-launched vaccine is “manufactured” in vaccinated individuals and does not require traditional vaccine manufacturing facility and technology.

Goals. Using yellow fever 17D vaccine, we have provided proof-of-concept evidence that these vaccine can be launched from DNA and induce specific immune responses against pathogenic virus causing yellow fever. The infectious DNA vaccine technology is based on the transcription of the full-length genomic RNA of the live-attenuated virus from plasmid DNA *in vitro* and *in vivo*. A few ng of infectious DNA encoding the fulllength genomic RNA are required to initiate the replication of the vaccine virus *in vitro*. The *in vivo*-generated viral RNA initiates limited replication of the vaccine virus, which in turn leads to efficient immunization. Electroporation *in vivo* has induced specific immune responses against pathogenic virus and protected mice against fatal disease. Here we describe a novel infectious DNA vaccine technology which combines advantages of naked DNA vaccination and live-attenuated vaccine efficacy.

Conclusions If successful in further testing, this technology can dramatically change the way we make vaccines as well as vaccination practice.

Key words: yellow fever, virus, vaccine, DNA, infectious DNA, immunization, electroporation

No conflict of interest to declare.

For citation: Pushko P., Ishmukhametov A. A., Bredenbeek P. P. et al. Experimental DNA-Launched Live-Attenuated Vaccines Against Yellow Fever. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 18-25. (In Russ.).

<https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-18-25>.

Введение

К одним из наиболее рентабельных и широко применяемых в практике здравоохранения иммунобиологических препаратов относят живые аттенуированные вакцины. Благодаря вакцинам этого типа удалось значительно снизить заболеваемость такими инфекциями, как эпидемический паротит, полиомиелит, корь и желтая лихорадка, возбудителями которых являются РНК-вирусы. В прошлом живые аттенуированные вакцины разрабатывались эмпирическим путем: при последовательных пассажах дикого вируса в культуре клеток его вирулентность уменьшалась, а иммуногенные свойства сохранялись. Живые ослабленные вакцины вызывают практически пожизненный иммунитет. Парадоксальность ситуации состоит в том, что современные требования к вакцинам столь строги, что, вероятно, ни одна из эффективных «старых» живых аттенуированных вакцин сегодня не могла бы быть утверждена к применению.

Совершенствование методов молекулярной вирусологии и алгоритмов рационального дизайна живых аттенуированных вакцин способствует созданию иммунобиологических препаратов нового поколения, которые могут быть одновременно и безопасными и эффективными [1]. Например, такие вакцины разработаны против гриппа (FluMist®, MedImmune, Inc), ротавирусной инфекции (Rotarix®, GSK Biologicals; RotaTeq®, Merck & Co., Inc., а также отечественных вакцин против кори, краснухи и паротита). Важно отметить, что эти вакцины разрешены к применению у детей младше двух лет, что свидетельствует о безопасности их применения даже в группе лиц с ослабленным иммунитетом.

Использование живых аттенуированных вакцин характеризуется приемлемым соотношением пользы и риска, а также высокой рентабельностью. Как было показано, однократная иммунизация в детском возрасте вакциной 17D против желтой лихорадки (ЖЛ) в эндемичном районе обеспечила

защиту от различных генотипов возбудителя данного заболевания на пятьдесят лет. В современных вакцинах на основе штамма YF17D (исходный штамм YF17D не применяют) используются три субштамма (17D-204, 17DD и 17D-213), различающихся несколькими нуклеотидами [2–4].

Основным недостатком живых аттенуированных вакцин против РНК-вирусов является генетическая нестабильность способного к репликации вакцинного штамма. В 1945 г. для обеспечения постоянства вакцинного штамма была предложена система посевных вирусов. Тем не менее, вариабельность штаммов в посевах сохраняется, что вызывает определенные трудности при производстве таких вакцин. Некоторые из них до сих пор производятся по технологии, почти не претерпевшей изменений за последние 50 лет. К недостаткам живых аттенуированных вакцин также можно отнести риск контаминации их другими возбудителями или реверсии к исходному вирусу дикого типа. Кроме того, затраты на поддержание холодной цепи в тропических странах составляют почти 80% от стоимости вакцины.

Для решения многих из этих проблем и была создана технология производства ДНК-вакцин на основе инфекционной ДНК (идНК). Технология разработки вакцин на основе идНК® сочетает преимущества живых аттенуированных (ЖАВ) и традиционных ДНК-вакцин. Клонирование инфекционной РНК вакцинного штамма 17D вируса ЖЛ в бактериальной плазмиде проходит под контролем эукариотического промотора цитомегаловируса (CMV). После нескольких оптимизирующих процедур рекомбинантную плазмиду (идНК) вводят в вакцину, которая *in vivo* трансфицирует клетки мишени. Полученная *in vivo* вирусная РНК запускает ограниченную репликацию вакцинного вируса, результатом чего становится эффективная иммунизация. Для производства вакцины на основе идНК не требуются традиционные производственные

Original Articles

предприятия и технологии, поскольку она вырабатывается непосредственно в вакцинированном организме. В таблице 1 представлены преимущества вакцин, полученных по технологии иДНК®, перед живыми аттенуированными и традиционными ДНК-вакцинами.

Такая вакцина в отличие от живых аттенуированных или традиционных инактивированных вакцин представляет собой рекомбинантную бактериальную плазмиду, экспрессирующую нужные гены (антигены) под контролем сильного эукариотического промотора. Результатом трансфекции ДНК становится низкий уровень экспрессии антигенов в соматических (кератиноциты, миоциты) и, вероятно, антигенпрезентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги). Кроме того, происходит презентация (в том числе перекрестная) антигенов посредством комплексов МНС I и II классов и стимуляция гуморальных и клеточных иммунных реакций. По-видимому, на адьювантный эффект ДНК-вакцин и их способность стимулировать реакции врожденного иммунитета влияют адьювантные свойства, присущие самой рекомбинантной бактериальной ДНК (например, активация TLR9 неметилованными участками CpG) [5, 6]. Производство иДНК-вакцин, которые не содержат примесей, относительно недорого и не занимает много времени, а их безопасность подтверждена многими клиническими исследованиями. Технология производства рекомбинантной ДНК позволяет разрабатывать ДНК-вакцины с необходимым набором генов, что обеспечивает их генетическую стабильность и безопасность. Причем для усиления иммуногенности алгоритмы рационального дизайна позволяют встроить в ДНК вакцинного штамма не только необходимый ген, но и гены, кодирующие цитокины и другие

молекулы, стимулирующие иммунные реакции. Следует также отметить, что ДНК-вакцины относительно устойчивы к температурным воздействиям, не требуют поддержания холодной цепи и могут храниться долгое время на складе.

К сожалению, в настоящее время ни одна из разработанных ДНК-вакцин не получила официального разрешения для применения в медицинских целях, несмотря на то, что после открытия ДНК-иммунизации прошло 25 лет [7].

Основным недостатком ДНК-вакцин по-прежнему является их низкая иммуногенность при введении человеку, хотя для ее повышения и прилагаются огромные усилия с привлечением самых разных методов [5]. В то же время несколько ДНК-вакцин было одобрено для применения в ветеринарии: для профилактики инфекционного некроза гемопозитической ткани у лососевых рыб (Aprex-INV, Novartis, Канада) [8] и защиты лошадей от вируса Западного Нила (West Nile-Innovator, CDC и Fort Dodge Labs, США). Еще две ДНК-вакцины недавно начали применять для генной терапии меланомы собак и для снижения перинатальной заболеваемости и смертности у свиней [6]. Многообещающие результаты применения таких вакцин в ветеринарии дают надежду на то, что в скором времени благодаря усовершенствованию технологии создания ДНК-вакцин трудности их применения у людей будут преодолены. Вероятно, профилактика данным типом вакцин будет проводиться по схеме «прайм-буст» (prime-boost), причем для ревакцинации будут использовать белок либо вектор. Благодаря тому, что недавно были одобрены профилактические вакцины Cervarix® и Gardasil® против рака шейки матки, вызываемого вирусами папилломы человека ВПЧ-16 и ВПЧ-18, а также вследствие появления передовых технологий, вновь возродился

Таблица 1.

Сравнительная характеристика ЖАВ, традиционных ДНК-вакцин и вакцин, полученных по технологии иДНК®

Table 1. Comparative characteristics of live attenuating vaccine (LAV), traditional DNA vaccines and vaccines obtained by the technology of iDNA®

Требования к вакцине Requirements to vaccine	ЖАВ LAV	ДНК-вакцины DNA vaccines	иДНК-вакцины iDNA® vaccine
Генетическая стабильность Genetic stability	Нет Not	Да Yes	Да Yes
Простота контроля производства Ease of production control	Нет Not	Да Yes	Да Yes
Соблюдение холодной цепи Cold chain compliance	Да Yes	Нет Not	Нет Not
Однократное применение Single use	Да Yes	Нет Not	Да Yes
Минимум ядерных включений Minimum nuclear inclusions	Да Yes	Нет Not	Да Yes
Быстрый иммунный ответ Fast immune response	Да Yes	Нет Not	Да Yes
Эффективная защита Effective protection	Да Yes	Нет Not	Да Yes

интерес к использованию в целях формирования иммунного ответа рекомбинантной ДНК, кодирующей один или несколько специфических для опухоли антигенов. В настоящее время проводятся клинические испытания множества противоопухолевых вакцин на основе депротеинизированной ДНК [9, 10].

Идея использования рекомбинантной депротеинизированной ДНК для получения с помощью эукариотического промотора живой аттенуированной вакцины *in vivo* возникла при проведении экспериментов с полноразмерной κ ДНК, комплементарной геному штамма YF17D. В этих экспериментах штамм YF17D пытались использовать в качестве вектора для клонирования и экспрессии антигенов лихорадки Ласса, представляющей собой управляемую инфекцию, которой каждый год заболевают сотни тысяч жителей Западной Африки [11–14]. Ранее такой подход с частичным успехом уже применялся к возбудителям лихорадки Западного Нила и ящура [15–17]. Возможность производства живой аттенуированной вакцины в организме вакцинированных была изучена экспериментально на вакцине 17D против ЖЛ. В результате этих опытов была получена иДНК® и разработана технология ее изготовления [18–20].

Цель статьи – представить результаты исследований, доказывающих состоятельность технологии на основе инфекционной ДНК.

Несмотря на наличие высокоэффективной вакцины YF17D, за последние 30 лет число случаев заболевания желтой лихорадкой увеличилось. Причиной этого послужили следующие факторы: снижение популяционного иммунитета к вирусу ЖЛ, вырубка лесов, урбанизация, миграция населения, недостаточный контроль над переносчиками заболевания и изменение климата. До недавнего времени наблюдался дефицит данной вакцины, вследствие чего охват вакцинацией в районах с высоким риском заболевания остается недостаточным. Фактически, ЖЛ по-прежнему является возвращающейся инфекцией в тропических и субтропических областях Африки и остается серьезной угрозой для здоровья населения Южной Америки. По оценкам ВОЗ, ежегодно ЖЛ заболевают около 200 тыс. человек, из которых 30 тыс. больных погибают, причем в основном это жители Африки. Также причиной для беспокойства является возможность проникновения ЖЛ в страны Азии, где сейчас случаи инфекции не регистрируются [21–23]. Для удовлетворения возрастающих потребностей в вакцине против вируса ЖЛ в ближайшем будущем потребуются новые способы ее производства, транспортировки и хранения.

Инкубационный период при желтой лихорадке составляет 3–6 дней с момента укуса инфицированного комара. Клинические проявления могут быть самыми разными: от субклинических форм или неспецифического гриппоподобного заболевания до тяжелой болезни с фебрильной

лихорадкой, желтухой, печеночной и почечной недостаточностью, геморрагическим синдромом, шоком и летальным исходом. Классическое течение заболевания включает в себя три стадии. На первой стадии, длящейся 3–4 дня («период инфекции»), вирус определяется в крови. В случаях с летальным исходом виремия длилась дольше, чем у выживших, а при экспериментальном заражении мышей ее уровень составлял до 5–6 log LD50/мл. Иногда за инфекционным периодом следует, часто неявный и очень короткий, период ремиссии, и при abortивном течении болезни на этой стадии пациент выздоравливает. Примерно у 15% пациентов отмечается «период интоксикации», и развивается тяжелое или среднетяжелое заболевание, характеризующееся желтухой. На 3–6 день после первых симптомов возвращается лихорадка, возникают брадикардия, тошнота, рвота, желтуха, олигурия и геморрагические проявления. Дальнейшее прогрессирование заболевания характеризуется полиорганной недостаточностью, в том числе поражением печени вследствие висцеротропности вируса, почек и сердечно-сосудистой системы. В тяжелых случаях летальность достигает 50%. С пятого по десятый день наблюдается критический период болезни, когда пациент выздоравливает или умирает [21].

Вирус ЖЛ, который относят к семейству Flaviviridae (род Flavivirus), представляет собой небольшой покрытый оболочкой вирус с одноцепочечным позитивным РНК-геномом длиной около 11 т.п.н. [23]. В геноме закодирована 5'-нетранслируемая область (5'-НТО), за которой следует открытая рамка считывания (ОРС) и 3'-НТО. ОРС кодирует полипротеин из 3411 аминокислот, который во время и после трансляции расщепляется на три структурных белка (С – белок капсида, рМ – премембранный белок и Е – белок оболочки) и семь неструктурных белков (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Белок NS5 кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) флавивирусов. По данным экспериментальных исследований, RdRp штамма YF17D-204 характеризуется очень низкой по сравнению с другими РНК-вирусами частотой ошибок при репликации (1 замена на 2×10^7 нуклеотидов) [24].

На поздних стадиях репликации вируса ЖЛ структурные белки встраиваются в зрелые вирионные частицы; при этом неструктурные белки отвечают за репликацию и процессинг полипротеина. Белок С, взаимодействуя с РНК-геномом, формирует нуклеокапсид. Белок рМ является шапероном и отвечает за правильный фолдинг белка Е. Последний содержит детерминанты гемагглютинации и нейтрализации, взаимодействует с рецепторами клетки и запускает слияние мембран, что приводит к попаданию вирусной РНК в цитоплазму клетки-хозяина. Как показали генетические исследования, во многом именно белок Е определяет тропность вируса к определенным клеткам,

Original Articles

его вирулентность и иммуногенность [21, 23]. И хотя в гене белка Е было найдено несколько потенциально важных мутаций, очевидно, что вирулентность является полигенным фенотипическим свойством, определяемым генами как структурных, так и неструктурных белков [21].

Одной из самых безопасных и эффективных вакцин против ЖЛ является вакцина 17D. Она была получена эмпирическим путем в 30-е годы XX века учеными М. Тейлером и П. Смитом при проведении 176 последовательных пассажей прототипа штамма Asibi дикого типа вируса ЖЛ в различных тканях мышей и куриных эмбрионов, в том числе в измельченном курином эмбрионе без головного и спинного мозга. Полученный штамм YF17D утратил способность к репликации в клетках комара, нейро- и висцеротропные свойства, но сохранил высокую иммуногенность при попадании в организм человека. После однократной инъекции происходит выработка высокоаффинных нейтрализующих антител, что коррелирует с развитием иммунитета у 98% вакцинированных. В последнем меморандуме ВОЗ о вакцинах и вакцинации была пересмотрена необходимость ревакцинации через 10 лет по причине имеющихся сведений о том, что однократного введения вакцины достаточно для формирования стойкого пожизненного иммунитета [22,25,26].

За последние 75 лет более 600 млн человек во всем мире были успешно привиты вакциной на основе штамма YFV-17D, которая продемонстрировала высокую безопасность и эффективность [27]. В настоящее время ежегодно в целях иммунопрофилактики путешественников, военных и жителей эндемичных регионов используется около 30 млн доз данной вакцины. Нежелательные явления со стороны нервной системы или внутренних органов при применении вакцины YFV-17D редки (0,05–1,5 случаев на 100 тыс. вакцинированных), но летальность при этом высока [25]. По-видимому, данные осложнения возникают вследствие особенностей организма, а не самой вакцины.

Иммунизация вакциной на основе штамма YF17D является «золотым стандартом» иммунопрофилактики, однако ученым еще предстоит более подробно изучить механизмы ослабления вакцинного штамма и выявить нуклеотидные и аминокислотные последовательности, отвечающие за процесс аттенуации. В недавно проведенных исследованиях было показано, что в отличие от довольно однородной популяции штамма YF17D популяция штамма Asibi дикого типа включает в себя множество различных квазивидов [28, 29]. Из-за высокой частоты ошибок фермента RdRp квазивидовые популяции образуют множество РНК-вирусов, что, вероятно, влияет на их патогенный потенциал. Важно отметить, что в популяции вируса Asibi дикого типа аттенуирующие мутации найдены не были, что свидетельствует

о том, что штамм YF17D был получен вследствие отдельных мутаций, а не в результате геномной селекции в популяции вируса дикого типа.

За последние десятилетия технология производства вакцины на основе штамма YF17D практически не изменилась. Для ее получения до сих пор используются куриные эмбрионы, поэтому противопоказанием к вакцинации является аллергия на куриный белок. Кроме того, данная вакцина нуждается в усовершенствовании по причине вариабельности вируса в каждой партии, риска контаминации материала микоплазмами или другими микроорганизмами, риска реверсии к генотипу дикого типа и необходимости поддержания холодной цепи.

Вакцина на основе иДНК, экспрессирующая штамм YF17D, сочетает в себе преимущества ДНК-вакцин и высокую эффективность живой ослабленной вакцины. Принцип ее создания заключается в присоединении 5'-НТО вирусной РНК к промотору CMV так, чтобы клеточная РНК-полимераза II инициировала транскрипцию генома вируса YF17D. Для получения правильного 3'-конца транскрибированной вирусной РНК рибозим вируса гепатита дельта (HDVr) был встроен за последним нуклеотидом генома вируса ЖЛ. На начальном этапе нуклеотидные последовательности промотора CMV и HDVr были клонированы и внедрены в плазмиду pACNR-FLYF [30]. Однако полученная в результате трансфекции в штамм DH5α *E. coli* оказалась генетически нестабильной. Попытки стабилизировать плазмиду с использованием различных штаммов бактерий и альтернативных условий культивирования успехом не увенчались. Это, предположительно, свидетельствует о том, что в кДНК вируса ЖЛ содержатся криптические бактериальные промоторы, посредством которых осуществляется синтез токсичных белков, влияющих на генетическую стабильность и выход рекомбинантной ДНК в *E. coli*. Чтобы уменьшить количество копий рекомбинантной плазмиды и стабилизировать ее, в качестве вектора для генной кассеты ДНК-экспрессируемой вакцины на основе штамма YF17D был использован вектор бактериальной искусственной хромосомы (BAC) – pBeloBAC11 [31]. Было показано, что полученная рекомбинантная бакмида pBeloBAC-FLYF оставалась генетически стабильной после не менее чем 20 пассажей в культуре клеток штаммов DH5α и DH10B *E. coli*.

После трансфекции клеток рекомбинантной бакмидой запускалась репликация инфекционного штамма YF17D.

Меченная 3[Н]-уридином вирусная РНК (в присутствии актиномицина D) была впервые обнаружена через 27 часов после электропорации, и ее количество постепенно увеличивалось с течением времени, что может соответствовать распространению инфекции в изначально нетрансфицированных клетках. Показатель выхода штамма YF17D при транскрипции

иДНК составил около $8 \log_{10}$ БОЕ/мл, что сравнимо с показателем коммерческой вакцины YF17D-204.

Также с целью улучшения генетической стабильности и повышения выхода рекомбинантной плазмиды был применен второй подход, заключающийся во вставке интрона длиной 82 нуклеотида в положение 9152 полноразмерной кДНК штамма YF17D [32]. Сайт для вставки интрона был выбран путем прогнозирования положения бактериальных промоторов в пределах клонированной последовательности штамма YF17D. Было определено, что предполагаемые бактериальные промоторы были расположены между нуклеотидами 8617 и 9012. Интрон был встроен в положение 9152 и содержал пять стоп-кодонов для предотвращения трансляции последующих предполагаемых полипептидов в *E. coli*. Полученная в результате плазида YF17D-16 иДНК была стабильна в штамме Stb13 *E. coli* и использовалась для дальнейших исследований *in vivo* и *in vitro*. Трансфекции этой иДНК в количестве 10 нг было достаточно для запуска репликации вируса YF17D. По результатам ДСН-ПААГ-электрофореза и иммуноблоттинга была подтверждена продукция вирус-специфических структурных и неструктурных белков в клетках, трансфицированных иДНК. Оказалось, что бляшки, производимые полученными из иДНК вирусами, оказались более однородными по размеру по сравнению с бляшками, образованными вирусом коммерческой вакцины YF17D-204 [32].

В течение многих лет отсутствовала возможность использования мелких лабораторных животных в качестве модели, отражающей течение заболевания в организме человека. По этой причине проведение экспериментальных исследований молекулярных механизмов патогенеза ЖЛ и способов аттенуации ее возбудителя было ограничено. Однако недавно было показано, что в отличие от вируса живой аттенуированной вакцины 17D-204 вирулентность дикого штамма вируса ЖЛ зависела от наличия у мышей IFN- α/β [33]. На основании данного открытия был сделан вывод, что мыши линии A129, лишенные рецепторов IFN- α/β , инфицированные вирусом ЖЛ дикого типа, представляют собой подходящую модель для изучения висцеротропности данной инфекции, а также ее течения. Однако для экспериментов с вирусом ЖЛ дикого типа по-прежнему необходимо наличие лаборатории с 3 уровнем биологической безопасности. Между тем, дополнительные исследования показали, что при интраперитонеальном введении штамма YF17D мышам линии AG129, лишенных рецепторов IFN- $\alpha/\beta/\gamma$, степень проявления болезни зависела от дозы вводимого материала. У таких мышей были зарегистрированы высокие титры вируса в клетках мозга и печени, что позволяет предположить, что возбудитель инфекции характеризуется одновременно нейротропностью и висцеротропностью. На основании данных наблюдений мышей линии AG129, инфицированных вакцинным

штаммом YF17D, можно рассматривать как ценную модель, отражающую развитие заболевания в организме человека [34]. Примечательно, что для работы с данной моделью не требуется лаборатория с 3 уровнем биологической безопасности.

Было показано, что в ткани головного мозга мышей линии AG129 репликация вируса YF17D-204 и вируса, полученного при трансфицировании культуры клеток Vero иДНК плазмиды rYF17D-16, происходила сходным образом. Постепенное накопление вирусной РНК наблюдалось с 3 дня после инфицирования и достигало пика на 12–15 день. К этому времени у зараженных животных наблюдались симптомы нейротропных заболеваний (парезы, параличи верхних конечностей), и вскоре после этого мыши были подвергнуты эвтаназии. В тканях печени кинетика репликации вируса YF17D и вируса, полученного из иДНК плазмиды rYF17D-16, отличалась от таковой в ткани головного мозга. На ранней стадии инфекции определялась очень быстрая репликация обоих вирусов; при этом на 6 день был выявлен пик вирусной нагрузки, сопоставимый с 12–15 днем при репликации в ткани головного мозга. Несмотря на то, что кинетика репликации обоих ослабленных вирусов была сходной, репликация вируса YF17D-16 в печени была выражена меньше по сравнению с вирусом YF17D-204 [32].

Раннее начало репликации после иммунизации вакциной на основе штамма YF17D имеет решающее значение для формирования выраженного адаптивного иммунного ответа, который коррелирует с ранней выработкой IFN- γ [35,36]. И вирус YF17D и вирус из иДНК плазмиды rYF17D-16 быстро индуцировали экспрессию большого количества IFN- γ в селезенке мышей линии AG129, не показав существенных различий в уровне и времени индукции. Как и следовало ожидать, индукция мРНК IFN- γ в тканях печени была умеренной (здесь меньше чувствительных к индукции клеток), однако иммунный ответ у мышей, привитых вирусом YF17D-16, достиг своего пика раньше, чем у животных, которым был введен вирус YF17D [32].

Индукцию клеточного и гуморального иммунного ответа против вируса ЖЛ изучали при введении посредством электропорации бакмиды rBeLoBAC-FLYF в организм трансгенных мышей линии AAD. Такие мыши экспрессируют домены $\alpha 1$ и $\alpha 2$ антигена HLA-A2.1 человека и домен $\alpha 3$ антигена H-2Db мыши, остальные гены соответствуют линии C57BL/6. Животным двукратно с интервалом в 14 дней внутримышечно вводили бакмиду rBeLoBAC-FLYF-17D, не кодирующую эндотоксин, в дозе 10 нг, 100 нг или 1 мкг. Мышей впоследствии умерщвляли, а их селезенки использовали для определения методом ELISPOT (метод иммуноферментных зон или пятен) количества клеток, продуцирующих IFN- γ после воздействия пептидов вируса ЖЛ, которые представляют собой доминантные эпитопы CD8+ и CD4+-клеток, связанных с HLA-A2.

Original Articles

Было показано, что у мышей, вакцинированных бакмидой rVeloBAC-FLYF, формировался зависящий от дозы клеточный иммунный ответ против вируса ЖЛ. Наиболее выраженный иммунный ответ, опосредованный как CD8⁺-, так и CD4⁺-клетками, был получен после первичной иммунизации и ревакцинации бакмидой в дозе 1 мкг и более. По результатам внутриклеточного окрашивания цитокинов для выявления CD8⁺-клеток, специфических к вирусу ЖЛ и продуцирующих IL-2 или IFN- γ , была подтверждена зависимость иммунного ответа от дозы. Также было показано, что, хотя большинство CD8⁺-клеток после стимуляции специфическими пептидами вируса ЖЛ продуцировали IFN- γ , также были обнаружены полифункциональные CD8⁺-клетки.

Для формирования иммунитета после иммунизации вакциной на основе штамма YF17D достаточно выработки нейтрализующих антител в любом титре, который можно обнаружить. Кинетика продукции нейтрализующих антител после иммунизации 5 мкг бакмиды rVeloBAC-FLYF была изучена на мышах линии A129, лишенных рецепторов IFN- α/β . Несмотря на то, что вирус не был обнаружен в сыворотке этих мышей после прививки, у животных была выявлена продукция нейтрализующих антител против вируса ЖЛ. Показатель реакции нейтрализации по БОЕ50 (РНБОЕ50) на 11-й день после иммунизации достиг максимального значения: титры составили от 1:320 до 1:640. Согласно этим результатам у всех мышей линии BALB/c, которым посредством инъекции-электропорации была введена одна доза иДНК плазмиды rYF17D-16, в реакции РНБОЕ50 была обнаружена продукция специфических антител против вируса ЖЛ в аналогичных титрах [32].

Таким образом, для создания принципиально новой вакцины против вируса ЖЛ была применена технология иДНК α . Этот подход напоминает традиционную технологию получения «инфекционного клона», но не требует транскрипции РНК в лабораторных условиях и поэтому позволяет использовать иДНК для непосредственной вакцинации в условиях *in vivo*. Результатом успешного получения *in vivo* вакцины на основе штамма YF17D стала индукция вирус-специфического клеточного иммунитета и образование нейтрализующих антител у экспериментальных животных. Чтобы лучше оценить потенциальные возможности применения данной технологии (иммуногенность ДНК-экспрессируемой вакцины YF17D, эффективность и профиль безопасности), необходимо провести тщательные исследования на приматах. В отличие от обычных ДНК-вакцин для репликации вакцинного штамма YF17D и формирования иммунитета, по-видимому, достаточно наногаммов иДНК. Производимая в настоящее время вакцина на основе штамма YF17D содержит $5 \times 10^3 - 2 \times 10^5$ БОЕ в одной дозе. В наиболее успешных случаях у людей вскоре после вакцинации может выявляться низкий

уровень вирусемии (< 100 БОЕ/мл). Однако вакцины, не вызывающие вирусемии, также способны повышать уровень защитных нейтрализующих антител. Это означает, что даже при различной эффективности трансфицирования в условиях *in vivo* иммунизация иДНК может обеспечить защиту при условии транскрипции способного к репликации штамма YF17D. Тем не менее, для достижения большей иммуногенности и лучшей переносимости вакцины такого типа еще предстоит определить подходящую дозу иДНК, ее состав и подобрать оптимальные пути ее введения. Доставка ДНК-вакцин методом электропорации была широко изучена на многих животных, а в клинических испытаниях на человеке при применении такого метода были получены многообещающие результаты. Однако в последнее время больше внимания начали уделять внутрикожной иммунизации в связи с доступностью и обилием антиген-представляющих клеток в эпидермисе и дерме. При условии дальнейшего совершенствования состава ДНК и путей введения вакцины на основе иДНК штамма YF17D эти препараты могут стать альтернативой применяемым в настоящее время аттенуированным вакцинам, отличаясь стабильностью, простотой производства и контроля качества. Кроме того, принцип создания рекомбинантной иДНК вируса YF17D в перспективе может быть использован для разработки иммунобиологических препаратов против других вирусов.

Заключение

Цель разработки технологии иДНК α – объединить положительные свойства живых аттенуированных вакцин и вакцин на основе плазмидной ДНК. Многие эффективные живые аттенуированные вакцины против РНК-вирусов обладают значительными преимуществами перед инактивированными и субъединичными вакцинами или вирусоподобными частицами, поскольку обеспечивают быстрое формирование стойкого гуморального и клеточного иммунитета после однократного введения при приемлемом соотношении риска и пользы. Однако ввиду строгости современных требований к безопасности для получения живых аттенуированных вакцин необходимо использовать новые подходы. Иммунизация с помощью иДНК позволяет избавиться от ряда таких существенных недостатков живых аттенуированных вакцин, как генетическая нестабильность и термолабильность. В случае успешного применения технологии иДНК α необходимость в традиционном процессе производства вакцин с использованием куриных эмбрионов и культур клеток полностью исчезнет, поскольку живая аттенуированная вакцина на основе иДНК будет «производиться» в организме вакцинированных лиц. Вакцины на основе иДНК не будут нуждаться в поддержании холодовой цепи и могут вводиться безыгольным способом. Результатом

использования технологии иДНК в сочетании с продуманной аттенуацией и усовершенствованной ДНК-иммунизацией может стать получение нового поколения более безопасных живых аттенуированных вакцин с более широким спектром

применения. Безусловно, перед тем как проводить испытания иДНК вакцин на людях необходимо изучить возможности ее использования на более сложных моделях животных, в том числе приматах.

Литература/References

- Lauring AS, Jones JO, Andriano R. Rationalizing the development of live attenuated vaccines. *Nature Biotechnology*. 2010;28(5):573–579.
- Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science*. 1985;229(4715):726–733.
- Hahn C, Dalrymple JM, Strauss JH, et al. Comparison of the virulent Asibi strain of yellow fever virus with the 17D vaccine strain derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(7):2019–2023.
- dos Santos C, Post PR, Carvalho R, et al. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Res*. 1995;35(1):35–41.
- Li L, Saade F, Petrovsky N. The future of human DNA vaccines. *J Biotechnol*. 2012;162(2-3):171–182.
- Kutzler MA, Weiner DB. DNA vaccines: ready to prime? *Nat Rev Genet*. 2008;9(10):776–788.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990;247(4949):1465–1468.
- Alonso M, Leong JAC. Licensed DNA vaccines against infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV). *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2013;7(1):62–65.
- Senovilla L, Vaccelli E, Garcia P, et al. Trial watch: DNA vaccines for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2013;2(4):e23803.
- Pol J, Bloy N, Obrist F, et al. Trial watch DNA vaccines for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2014;3(4):e28185.
- Bredenbeek P, Molenkamp R, Spaan W, et al. A recombinant yellow fever 17D vaccine expressing Lassa virus glycoproteins. *Virology*. 2006;345(2):299–304.
- Jiang X, Dalebout T, Pushko P, et al. Towards a DNA based recombinant Yellow fever/Lassa vaccine [abstract]. In: *The 28th ASV meeting, Vancouver, BC*. 2009;W49-1:21.2
- Jiang X, Dalebout TJ, Bredenbeek PJ, et al. Yellow fever 17D-vectored vaccines expressing Lassa virus GP1 and GP2 glycoproteins provide protection against fatal disease in guinea pigs. *Vaccine*. 2011;29(6):1248–1257.
- Carrion RJ, Bredenbeek P, Jiang X, et al. Vaccine platforms to control arenaviral hemorrhagic fevers. *J Vaccines Vaccination*. 2012;3(7):160.
- Gordon W, Rieder E, Mason PW. Plasmid DNA encoding replicating foot-and-mouth disease virus genomes induces antiviral immune responses in swine. *J Virol*. 1997;71:7442–7447.
- Hall RA, Nisbet DJ, Pham KB, et al. DNA vaccine coding for the full-length infectious Kunjin virus RNA protects mice against the New York strain of West Nile virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(18):10460–10464.
- Yamshchikov V, inventor; University of Kansas assignee. Infectious DNA as a vaccine against west nile and other flaviviruses. United States patent US 7459163B2. 2008 Dec 2.
- Tret'yakova I, Lukashevich IS, Glass P, et al. Novel vaccine against Venezuelan equine encephalitis combines advantages of DNA immunization and a live attenuated vaccine. *Vaccine*. 2013;31(7):1019–1025.
- Tret'yakova I, Hearn J, Wang E, et al. DNA vaccine initiates replication of live attenuated chikungunya virus in vitro and elicits protective immune response in mice. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1882–1890.
- Pushko P, Lukashevich I, inventors; Medigen, inc. assignee. IDNA vaccines and methods for using the same. United States patent US 8691563. 2014 April 8.
- Monath TP. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. PA: Saunders, Philadelphia; 2004. P. 1095–1176.
- Monath T. Yellow fever vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4(4):553–574.
- Lindenbach BD, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P. 991–1042.
- Pugachev KV, Guirakhoo F, Ocran SW, et al. High fidelity of yellow fever virus RNA polymerase. *J Virol*. 2004;78(2):1032–1038.
- Monath T. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(4):427–448.
- WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO Position Paper, June 2013-Recommendations. *Vaccine*. 2014. P. S0264-410X(14)00707-5.
- Querec T, Bennouna S, Alkan S, et al. Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and 9 to stimulate polyvalent immunity. *J Exp Med*. 2006;203(2):413–424.
- Beck A, Tesh RB, Wood TG, et al. Comparison of the live attenuated yellow fever vaccine 17D-204 strain to its virulent parental strain Asibi by deep sequencing. *J Infect Dis*. 2014;209(3):334–344.
- Tangy F, Despre's P. Yellow fever vaccine attenuation revealed: loss of diversity. *J Infect Dis*. 2014;209(3):318–320.
- Bredenbeek P, Koobi EA, Lindenbach B, et al. A stable fulllength yellow fever virus cDNA clone and the role of conserved RNA elements in flavivirus replication. *J Gen Virol*. 2003;84:1261–8.
- She K. So you want to work with giants: the BAC vector. *BioTeach J*. 2003;1:69–74.
- Tret'yakova I, Nickols B, Hidajat R, et al. Plasmid DNA Initiates replication of yellow fever vaccine in vitro and elicits virus-specific immune response in mice. *Virology*. 2014;468:28–35.
- Meier K, Gardner CL, Khoretchenko MV, et al. A mouse model for studying viscerotropic disease caused by yellow fever virus infection. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000614.
- Thibodeaux B, Garbino NC, Liss NM, et al. A small animal peripheral challenge model of yellow fever using interferon-receptor deficient mice and the 17D-204 vaccine strain. *Vaccine*. 2012;30(21):3180–3187.
- Neves P, Matos DC, Marcovisz R, et al. TLR expression and NK cell activation after human yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2009;27(41):5543–5549.
- Neves P, Santos JR, Tubarao LN, et al. Early IFN-gamma production after YF 17D vaccine virus immunization in mice and its association with adaptive immune responses. *PLoS One*. 2013;8(12).

Об авторах

- Петер Пушко** – Отдел вирусологии, Медицинский научно-исследовательский институт инфекционных болезней армии США, Форт Детрик, Фредерик, MD 21702, США. peter.pushko@amedd.army.mil
- Айрат Айратович Ишмухаметов** – д.м.н., профессор, член корреспондент РАН, генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН, Российская Федерация, заведующий кафедрой Организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Семеновского университета. 108819, город Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1, тел. 8(495) 841–90–02. +7 (495) 549–67–60, varicella@chumakovs.su
- Петер Дж. Бреденбеек** – доцент кафедры медицинской микробиологии Утрехтского государственного университета, Ялелан 1, 3508 ТД Утрехт, Главный корпус, Альбинус Драйв 2, 2333 ЗА Лейден, Номер комнаты L4-54. +31 71 526 1655. p.j.bredenbeek@lumc.nl
- Игорь Сергеевич Лукашевич** – д.м.н., профессор Кафедры фармакологии и токсикологии медицинского факультета Луисвилльского университета Медицинский университет. Ул. East Chestnut 323, Университет Луисвилля, Луисвилл, Кентукки 40202. igor.lukashevich@louisville.edu

About the Authors

- Peter Pushko** – Virology Division, United States Army Medical Research Institute for Infectious Diseases, Fort Detrick, Frederick, Maryland 21702, USA. peter.pushko@amedd.army.mil
- Peter J. Bredenbeek** – Assistant Professor of Department of Medical Microbiology, State University of Utrecht, Yalelaan 1, 3508 TD Utrecht, The Netherlands Faculteit Geneeskunde, LUMC Main Building, Albinusdreef 2. 2333 ZA Leiden, Room number L4-54. +31 71 526 1655. p.j.bredenbeek@lumc.nl
- Ayrat A. Ishmukhametov** – doctor of medical sciences, professor, member of the Russian Academy of Sciences, general director of the Federal Research Center for Research and Development immunobiological preparations to them. MP Chumakov of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of the Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the Sechenov University. 108819, Moscow, Moskovsky settlement, village of the Institute of Poliomyelitis, household 8, building 1, tel. 8 (495) 841–90–02. +7 (495) 549–67–60, varicella@chumakovs.su
- Igor S. Lukashevich** – Dr. Sci. (Med.), Department of Pharmacology and Toxicology, Louisville, Kentucky, United States of America 323 East Chestnut St., University of Louisville, Louisville, KY 40202. igor.lukashevich@louisville.edu

Received: 12.11.2018 Accepted: 24.01.2019

Поступила: 12.11.2018 Принята к печати: 24.01.2019

Влияние вакцинации на эпидемический процесс вирусного гепатита В в Республике Беларусь

В. С. Высоцкая^{* 1}, А. Н. Волченко², Н. Д. Коломиец^{** 2},
О. Н. Романова³, И. Н. Глинская¹

¹ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

³УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме

Актуальность. Гепатит В имеет глобальный ареал распространения, только в Европейском регионе ВОЗ примерно 15 млн человек страдают хронической формой инфекции, которая у 20–30% пациентов может приводить к циррозу и раку печени

Целью работы явились анализ проявлений эпидемического процесса гепатита В на территории Республики Беларусь с 1965 по 2017 г. и оценка эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики. **Материалы и методы.** Для оценки уровней заболеваемости и охвата профилактическими прививками против ГВ-инфекции населения в целом и его отдельных групп использовали данные форм государственной статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях», «Отчет о проведенных профилактических прививках», данные другой медицинской документации. **Результаты и обсуждение.** Введение вакцинопрофилактики гепатита В новорожденных и отдельных групп взрослых, позволило к 2017 г. сократить заболеваемость всего населения в 5,4 раза (14,93 на 100 тыс. населения). Заболеваемость детского населения снизилась в 82,8 раза (с 4,97 на 100 тыс. детского населения до 0,06 в 2016 г.). Установлена прямая корреляционная зависимость между заболеваемостью острым гепатитом В (ОГВ) и уровнем охвата прививками ($r = -0,85$, $p \leq 0,05$). В последние 5 лет максимальная заболеваемость всеми формами гепатита В (ГВ) отмечена в группе населения 30–39 лет (68,3% от всех зарегистрированных случаев), в которой охват вакцинацией подлежащих контингентов составляет 27,9%. Охват профилактическими прививками всего населения по состоянию на 01.01.2018 составляет 37,1%, детского населения – 98,0%. Однако, сохраняется определенное количество детского населения, не привитого по причине установленных длительных и постоянных противопоказаний или отказа от вакцинации. **Заключение.** При сохранении достигнутых уровней вакцинации против ГВ в течении последующих 20 лет можно предположить, что возрастная группа до 40 лет будет иметь рекомендуемый уровень охвата прививками (выше 98%), а население в целом до 45–96%, что будет создавать предпосылки для изменения эпидемической ситуации по ГВ. **Ключевые слова:** вирус гепатита В, эпидемиология, острый гепатит В, хронический гепатит В, носительство HBsAg, вакцинация.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Высоцкая В. С., Волченко А. Н., Коломиец Н. Д. и др. Влияние вакцинации на эпидемический процесс вирусного гепатита В в Республике Беларусь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 26-33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-26-33>.

Vaccination Effect on Epidemic Process of Viral Hepatitis B In Republic of Belarus

V. S. Vysotskaya^{* 1}, A. N. Volchenko², N. D. Kolomiets^{** 2}, O. N. Romanova³, I. N. Glinskaya¹

¹State Institution «Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health», Republic of Belarus

²State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Republic of Belarus

³Educational Institution «Belarusian State Medical University», Republic of Belarus

Abstract

Relevance. Hepatitis B (HB) has a global range of spread; in the WHO European Region alone, approximately 15 million people suffer from a chronic form of infection, which in 20–30% of patients can lead to cirrhosis and liver cancer. The aim of this paper was to analyze the of the HBV epidemic process manifestations on territory of Republic of Belarus from 1965 to 2017 and to assess the epidemiological effectiveness of vaccine prevention. **Materials and methods.** To assess the incidence and coverage of prophylactic vaccinations against HB-infection in the general population and its individual groups, data from the state statistical reporting «Report on certain infectious and parasitic diseases and their carriers», «Report on prophylactic vaccinations», and other medical documentation were used. **Results and discussion.** Introduction of hepatitis B vaccination of newborns and certain adults groups allowed reducing incidence hepatitis B (HB) rate among total population by 5.4 times in 2017 (14.93 cases per 100,000 population). Incidence rate among child population decreased by 82.8 times (from 4.97 cases per 100,000 child population to 0.06 in 2016).

* Для переписки: Коломиец Наталья Дмитриевна, 2201013, г. Минск, ул. П. Бровки, дом 3, корпус 3, кафедра эпидемиологии и микробиологии. Тел: (+375 17) 265-33-41, 265-35-72. Факс: +375 (17) 292-25-33, ndkolomiets@mail.ru ©Высоцкая В. С. и др.

** For correspondence: Kolomiets Natalia State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Republic of Belarus 2201013, Minsk, P. Brovka Str. 3 building 3, Department of Epidemiology and Microbiology Republic of Belarus ©Vysotskaya V. S. et al.

There is direct correlation was established between acute viral hepatitis incidence rate and vaccination coverage level ($r = -0.85$, $p \leq 0.05$). In the last 5 years, the maximum incidence rate of all forms of HB has been marked in group of 30–39 years (68.3% of all registered cases), vaccination coverage of necessary groups is 27.9%. The total populational vaccination coverage by 01.01.2018 is 37.1%, child population is 98.0%. **Conclusion.** However, a certain number of children remains unvaccinated due to long-term and permanent contraindications or vaccine refuse. If achieved levels of HB vaccination are maintained over the next 20 years, population up to 40 years old will have a recommended level of immunization coverage above 98%, and population up to 45 years old – 96%. Such vaccination coverage will provide background and conditions for HB epidemic situation changing.

Key words: hepatitis B virus, epidemiology, acute hepatitis B, chronic hepatitis B, HBsAg carriage, vaccination.

No conflict of interest to declare.

For citation: Vaccination Effect on Epidemic Process of Vysotskaya V. S., Volchenko A. N., Kolomiets N. D. et al. *Viral Hepatitis B In Republic of Belarus. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 26-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-26-33>.

Введение

Гепатит В (ГВ) имеет глобальный ареал распространения, только в Европейском регионе ВОЗ примерно 15 млн человек страдают хронической формой инфекции, которая у 20–30% пациентов может привести к циррозу и раку печени [1].

Внедрение в 1982 г. вакцины против ГВ способствовало значительному снижению распространённости гепатита во всем мире. Согласно Глобальному докладу ВОЗ о гепатите (2017 г.) в настоящее время удается ежегодно предупреждать 4,5 млн случаев инфекции среди детей; 185 стран (95%) включили вакцинацию против ГВ в свои национальные календари, в том числе 97 стран (49%) внедрили первую прививку при рождении [2, 3]. Основным итогом различных программ вакцинации, проводимых во многих странах мира, является не только значительное снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ОГВ), но и ограничение распространения случаев хронического гепатита (ХГВ) и цирроза печени. Имеющиеся данные об эффективности вакцинации у здоровых людей позволяют предположить, что 537–660 тыс. смертей, связанных с ГВ, можно было бы предотвратить ежегодно с помощью массовой вакцинации [4]. В настоящее время, когда современные вакцины безопасны, обеспечивают длительную иммунологическую защиту и определена стратегия и тактика вакцинации различных контингентов населения, иммунизация рассматривается как общепризнанное высокоэффективное средство борьбы с ГВ как на глобальном, так и на индивидуальном уровне, а также как главный способ достижения целей «борьбы с гепатитом» в рамках Программы ООН Устойчивого развития на период до 2030 г. [2, 5].

Цель настоящей работы – анализ проявлений эпидемического процесса ГВ-инфекции на территории Республики Беларусь с 1965 по 2017 г. и оценка эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики.

Материалы и методы

Для оценки уровней заболеваемости и охвата профилактическими прививками против ГВ-инфекции населения в целом и его отдельных групп использовали данные форм государственной

статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях», «Отчет о проведенных профилактических прививках», данные другой медицинской документации.

Обработка данных и анализ результатов проводились с использованием методов эпидемиологической диагностики: ретроспективный эпидемиологический анализ, описательно-оценочные методы, статистический метод. Учитывались абсолютное число зарегистрированных случаев, заболеваемость (на 100 тыс. населения) ГВ, хроническим ГВ (доступны данные с 2002 г.) и «носительство HBsAg», как в целом по Республике Беларусь, так и в различных возрастных группах. Данные исследований заносились и анализировались в таблицах MS Excel 2010. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica V.6.1 (Statsoft, США). Оценку достоверности многолетней тенденции проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена Rs. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($\alpha = 0,05$). Скорость изменения показателей оценивали по темпу прироста (Тпр). Эпидемическую тенденцию считали стабильной при Тпр от 0 до $\pm 0,99\%$, умеренной, при Тпр от $\pm 1\%$ до $\pm 4,99\%$, выраженной от $\pm 5\%$ и выше.

Результаты и обсуждение

Статистический учет вирусных гепатитов был начат в Республике Беларусь с 1965 г. и включал учет по позициям «инфекционный гепатит (болезнь Боткина)» и «парентеральный гепатит» (желтуха, гепатит, возникшие после вакцинации, инъекций, переливаний крови и кровезамещающих жидкостей и других препаратов, произведенных с профилактической или лечебной целью), с 1978–1979 гг. по позициям «вирусный гепатит, включая сывороточный гепатит». Только в 1996 г. сформировалась четкая система дифференцированного статистического учета, включающая «острый вирусный гепатит В» и «острый вирусный гепатит С», «носительство возбудителя гепатита В» и «носительство возбудителя гепатита С», а также суммарное количество впервые выявленных случаев хронических вирусных гепатитов. Дифференцированный

Original Articles

статистический учет впервые выявленных случаев хронического гепатита В (ХГВ) и хронического гепатита С (ХГС) был введен с 2002 г., поэтому до этого периода отсутствует объективная возможность полноценной оценки конкретных показателей заболеваемости хроническими формами ВГВ и ВГС.

Вакцинопрофилактика ГВ в Республике Беларусь начала осуществляться с 1993 г. При этом программы иммунизации реализовывались поэтапно и вначале характеризовались селективностью подходов, ориентированных на отдельные возрастные и социальные группы населения, подверженные наибольшему риску инфицирования (медицинские работники, имеющие контакт с биологическим материалом при осуществлении профессиональной деятельности, доноры крови и ее компонентов), в дальнейшем формировалась тактика плановой вакцинации новорожденных.

Этапы внедрения вакцинации против ГВ в Республике Беларусь;

1993 г. – медицинские работники, имеющие контакт с биологическим материалом при осуществлении профессиональной деятельности, доноры крови и ее компонентов.

1995–1996 гг. – **1)** медицинские работники Брестской, Гомельской и Могилевской областей в возрасте от 18 до 56 лет следующих категорий:

- сотрудники и персонал отделений службы крови, отделений гемодиализа, трансплантологии, детоксикации (гемосорбции и плазмофереза), сердечно-сосудистой и легочной хирургии, ожоговых центров и гематологии;
- персонал клинично-диагностических, биохимических и серологических лабораторий;
- работники моргов, патологоанатомы и лаборанты патологоанатомических лабораторий;
- врачи, средний и младший медицинский персонал хирургических, урологических, акушерско-гинекологических, анестезиологических, реанимационных, стоматологических, онкологических, инфекционных, терапевтических, в т.ч. гастроэнтерологических стационаров, отделений и кабинетов поликлиник;
- медицинский персонал станций и отделений скорой помощи;

2) кадровые доноры крови и ее компонентов.

1997 г. – **1)** новорожденные, матери которых больны ОГВ в III триместре беременности при наличии у них HBs-антигенемии, а также носителями HBs-антигена и больные ХГВ;

2) дети 14 лет;

3) медицинские работники по роду своей профессиональной деятельности имеющие контакт с кровью или ее компонентами и прежде всего сотрудники и персонал отделений службы крови, отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, ожоговых центров и гематологии,

персонал клинично-диагностических, биохимических и серологических лабораторий; врачи, средний и младший персонал хирургических, урологических, акушерско-гинекологических, анестезиологических, реаниматологических, стоматологических, онкологических, инфекционных, терапевтических, в т.ч. гастроэнтерологических стационаров, отделений и кабинетов поликлиник; медперсонал станций и отделений скорой помощи и др.;

4) студенты медицинских институтов и училищ, начиная с обучения по одному из профилей, указанных выше;

5) больные центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии и др.;

6) близкие члены семей, не имеющие маркеров ВГВ в крови (дети, родители, супруги), больных ХГВ и носителей HBsAg.

1999–2000 гг. – **1)** все новорожденные;

2) непривитые подростки 13 лет (с 2000 г.);

3) медицинские работники, имеющие контакт с биологическим материалом, лица в очагах вирусных парентеральных вирусных гепатитов и др.;

2007 г. – дополнительно определен перечень профилактических прививок по эпидемическим показаниям:

- дети и взрослые любого возраста, в семьях которых есть носитель HBsAg, больной ОГВ или ХГВ;
- дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе и онкогематологические больные;
- лица, у которых произошел контакт с материалом, контаминированным ВГВ;
- медицинские работники, имеющие контакт с кровью и другой биологической жидкостью человека;
- лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови;
- студенты медицинских университетов и учащиеся средних медицинских учебных заведений;
- пациенты перед плановой операцией, не привитые.

2012–2014 гг. – дополнительно определен порядок иммунизации:

- детей, родившихся от HBsAg-позитивных матерей (введение иммуноглобулина против ГВ и 4-кратная схема вакцинации);
- лиц в рекомендательном порядке (лица, находящиеся в семейном контакте с HBsAg-позитивным лицом; лица, имеющие сексуальный контакт с HBsAg-позитивным лицом; мужчины, имеющие секс с мужчинами; потребители инъекционных наркотиков; ВИЧ-инфицированные

- лица; лица, выезжающие в эндемичные по ВГВ страны);
- лиц по эпидемическим показаниям (дети и взрослые, получающие медицинскую помощь с использованием крови и/или ее компонентов, а также находящиеся на гемодиализе, с онкогематологическими заболеваниями);
 - лица, у которых произошел контакт с материалом, контаминированным вирусом гепатита В;
 - медицинские работники, имеющие контакт с кровью и другой биологической жидкостью человека;
 - лица, занятые в производстве иммунобиологических лекарственных средств из донорской и плацентарной крови;
 - обучающиеся в учреждениях по профилю образования «Здравоохранение».

В 2018 г. в связи с внедрением в Национальный календарь комбинированных многокомпонентных вакцин осуществлен переход на 4-дозовую схему вакцинации против ГВ (введение 1 дозы монокомпонентной вакцины при рождении и 3-х доз содержащей компонент гепатита В комбинированной вакцины в дальнейшем).

Анализ статистических данных о регистрации различных нозологических форм ГВ свидетельствует о заметном влиянии вакцинопрофилактики на эпидемический процесс этой инфекции. Уже с начала вакцинации отдельных групп населения отмечено снижение числа случаев ОГВ, рассчитанный среднегодовой темп снижения заболеваемости составил $-12,06\%$, при этом с 1996 г. – $13,8\%$,

а с 2002 г. – $13,8\%$, ежегодно данная тенденция была статистически значима ($R_s = -0,98$; $p < 0,0001$). Такой интенсивный процесс снижения числа случаев ОГВ наблюдался вплоть до 2010 г. В последние девять лет показатели заболеваемости ОГВ остаются стабильно низкими с колебаниями от 1,5 до 0,84 на 100 тыс. населения. Многолетняя динамика заболеваемости ОГВ характеризуется достоверно выраженной тенденцией к снижению с темпом снижения в среднем по республике $-14,5\%$ ($p < 0,05$). В 2017 г. в Республике Беларусь зарегистрирован минимальный уровень заболеваемости ОГВ (0,84 на 100 тыс. населения), который в 19,5 и 11,1 раз ниже аналогичных показателей 1996 г. и 2000 г. соответственно (рис. 1). ОГВ продолжает сохранять важную позицию в общей инфекционной заболеваемости. Если предположить, что при естественном течении острой инфекции в хронические латентно текущие формы переходит не менее 1% всех острых случаев заболевания (с учетом вакцинации новорожденных в первые 12 часов жизни), то реальное количество заболевших ОГВ предположительно значительно выше. Однако в 2017 г. зарегистрировано только 80 случаев и на 1 регистрируемый случай ОГВ приходилось 16,7 случая суммарного количества зарегистрированных форм «носительство HBsAg + ХГВ», что в 4,3 раза превышает аналогичное соотношение в 2002 г. (рис. 2). За последние 5 лет ежегодно в стране регистрируется приблизительно 1,4 тыс. случаев ГВ-инфекции, из них более 90% составляют хронические и латентно текущие формы, которые и поддерживают циркуляцию вируса ГВ (ВГВ) в популяции.

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости ОГВ на фоне национальных программ вакцинации населения Республики Беларусь за 1996–2017 гг.

Figure 1. Dynamics of the incidence of acute HB within the framework of the national vaccination programs of the population of the Republic of Belarus for 1996–2017.

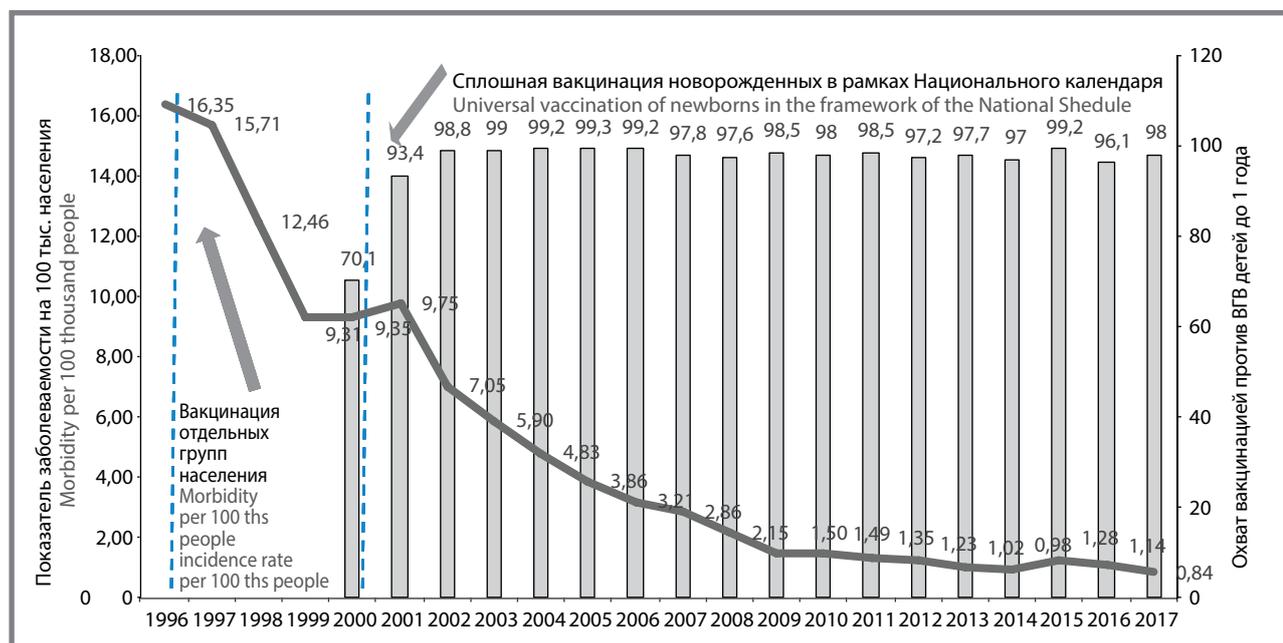
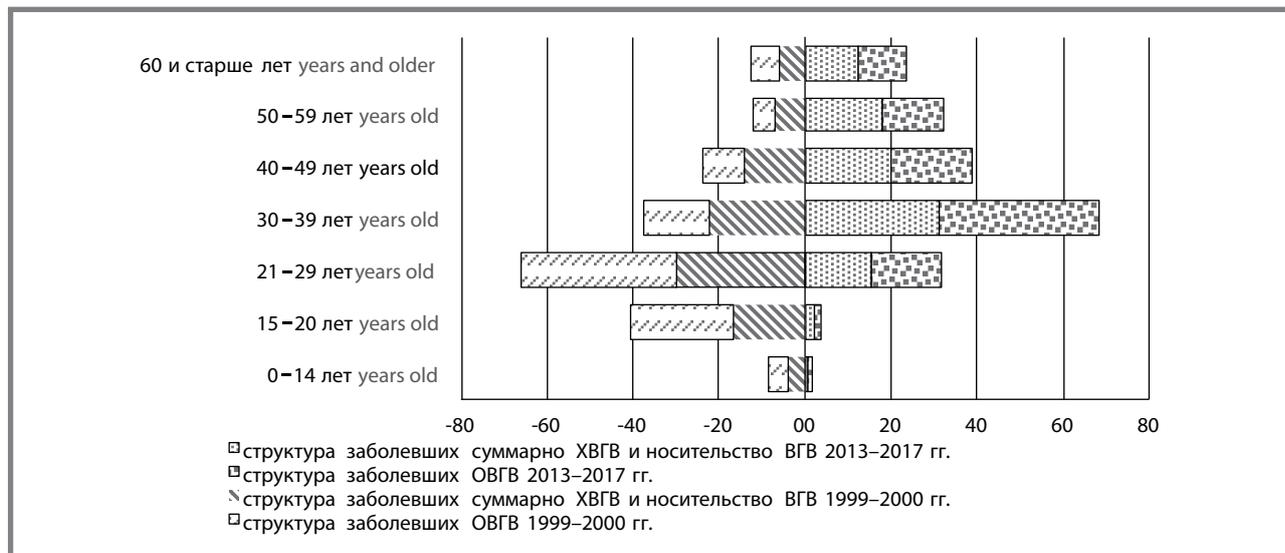


Рисунок 2.

Динамика заболеваемости различными формами ГВ-инфекции населения Республики Беларусь в 2002–2017 гг.
Figure 2. Dynamics of incidence of various forms of HB infection in the population of the Republic of Belarus in 2002–2017



До 2012 г. показатели носительства HBsAg превышали показатели заболеваемости как ОГВ, так и ХГВ. С 2014 г. отмечается постепенно нарастающее превалирование показателей заболеваемости хроническими формами над носительством HBsAg в 1,6–2,4 раза. На фоне выраженной тенденции к снижению регистрации случаев носительства HBsAg с темпом снижения –5% ($p < 0,05$) сформировалась умеренная тенденция к росту заболеваемости ХГВ (+1,5%), что в определенной мере является следствием улучшения диагностики хронических гепатитов. Несмотря на уменьшение количества носителей HBsAg, суммарный показатель латентного компонента гепатита В в 10,6–16,7 раза превышает показатель заболеваемости ОГВ.

Таким образом, развитие эпидемического процесса ГВ-инфекции определяется хроническими и скрыто протекающими формами, имеющими высокую медицинскую и социальную значимость, на фоне снижения регистрируемой заболеваемости ОГВ (рис. 2). Аналогичные характеристики эпидемического процесса ГВ-инфекции отмечены и на территории регионов Российской Федерации, и описаны другими исследователями [6–8].

На протяжении последних 5 лет в возрастной структуре заболевших отмечается увеличение доли вовлечения в эпидемический процесс острых, хронических и латентных форм ГВ более старших возрастных групп (лиц старше 30 лет), охват вакцинацией которых значительно ниже, что закономерно, учитывая сроки начала массовых кампаний иммунизации (рис. 3).

Показатели заболеваемости различными формами ГВ-инфекции в возрастных группах 30–49 лет выше, чем среди совокупного населения республики, что вероятно, может быть обусловлено, как одним из факторов, реализацией естественных

путей передачи вируса, например, внутрисемейным распространением, в том числе контактным путем. При этом лица, имеющие тесный бытовой контакт, прежде всего с больными хроническими формами гепатита В, включая носителей HBsAg, относятся к группам высокого риска инфицирования ВГВ, степень которого зависит от особенностей быта, этнических особенностей, численности членов семьи и других факторов [9].

На фоне снижения общей заболеваемости ГВ-инфекции заболеваемость среди детей в возрасте до 15 лет сократилась в 82,8 раза (с 4,97 в 1996 г. до 0,06 на 100 тыс. контингента в 2016 г.). Среди детского населения (0–14 лет) в довакцинальный период регистрировалось до 110 случаев ОГВ в год, причем более 60% всех случаев приходилось на возрастную группу 7–14 лет. Начиная с 2004 г., когда охват профилактическими прививками против ГВ достиг 99% в группе детей 1 года и 97% в группе детей 13 лет, количество случаев ГВ среди детей 0–14 лет сократилось до 10 и менее в год.

С 2007 г. в стране регистрируются спорадические случаи ОГВ (1–2 случая в год) у непривитых в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок детей 0–2 года и практически отсутствует заболеваемость ОГВ в возрастных группах детей старше 3 лет (рис. 4).

Установлена обратная сильная корреляционная зависимость ($r = -0,85$; $p < 0,05$) между уровнями заболеваемости ОГВ и охватом профилактическими прививками детского населения, что согласуется с данными других исследователей [7, 9].

Результатом иммунизации населения явилось также существенное снижение заболеваемости ОГВ взрослого населения с 12,45 в 1998 г. до 1,04 на 100 тыс. контингента в 2017 г., т. е.

Рисунок 3.

Удельный вес заболеваемости ОГВ и суммарно носительство HBsAg+ХГВ в различных возрастных группах населения в 1999–2000 гг. и 2013–2017 гг.

Figure 3. The proportion of acute HB morbidity and total HBsAg + chronic HB carriage in different age groups of the population in 1999–2000. and 2013–2017

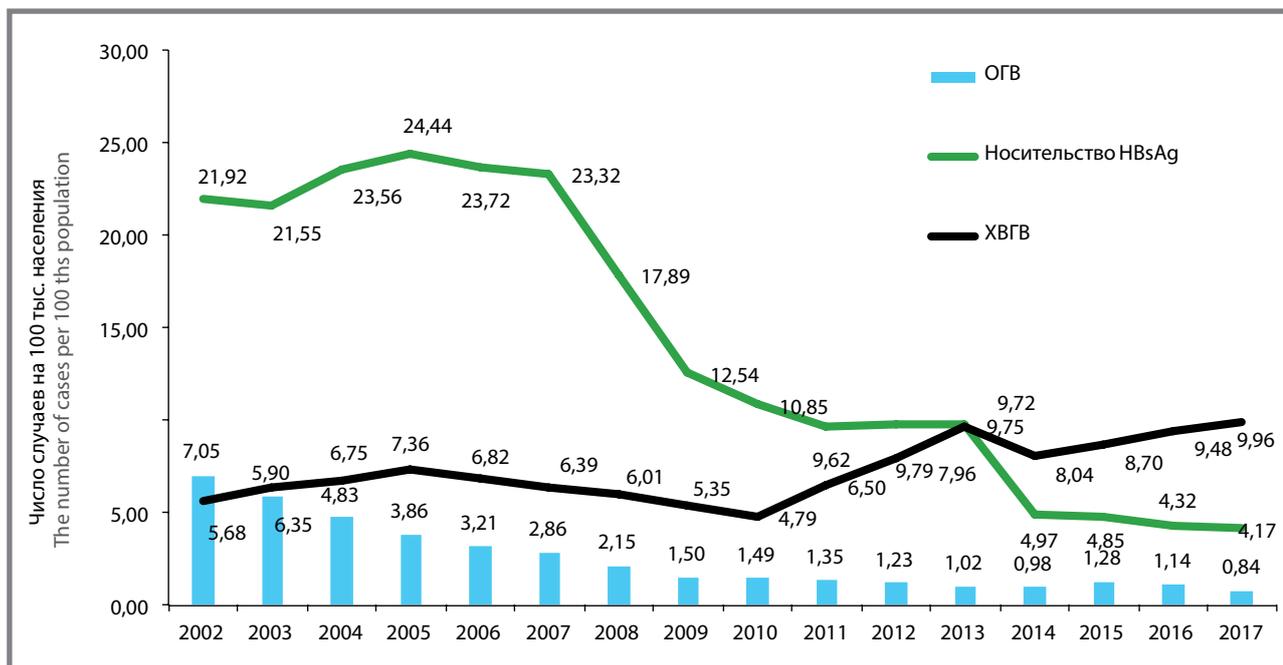
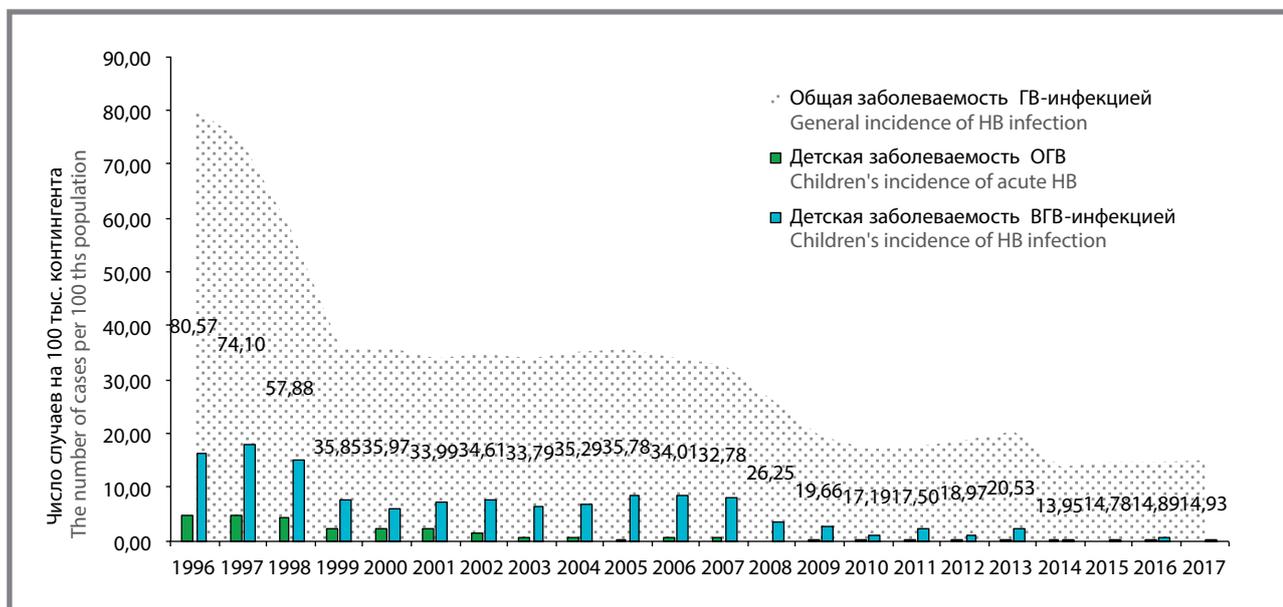


Рисунок 4.

Динамика общей заболеваемости ГВ-инфекции и заболеваемости ОГВ среди детского (0–14 лет) на фоне общей заболеваемости населения ГВ-инфекцией в 1996–2017 гг.

Figure 4. Dynamics of the overall incidence of HB infection and the incidence of hepatitis B among children (0–14 years old) and the incidence of HB in the population in 1996–2017



более чем в 12 раз. Тенденция к снижению заболеваемости отмечается во всех когортах взрослого населения. Наблюдается существенное снижение вклада в общую заболеваемость ОГВ не только детей до 14 лет, но и возрастной группы 15–20 лет. С 2014 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости взрослых 21–29 лет и увеличению доли заболевших в возрасте 30–49 лет с 52,7% в 2014 г. до 66,3% в 2017 г, что можно объяснить

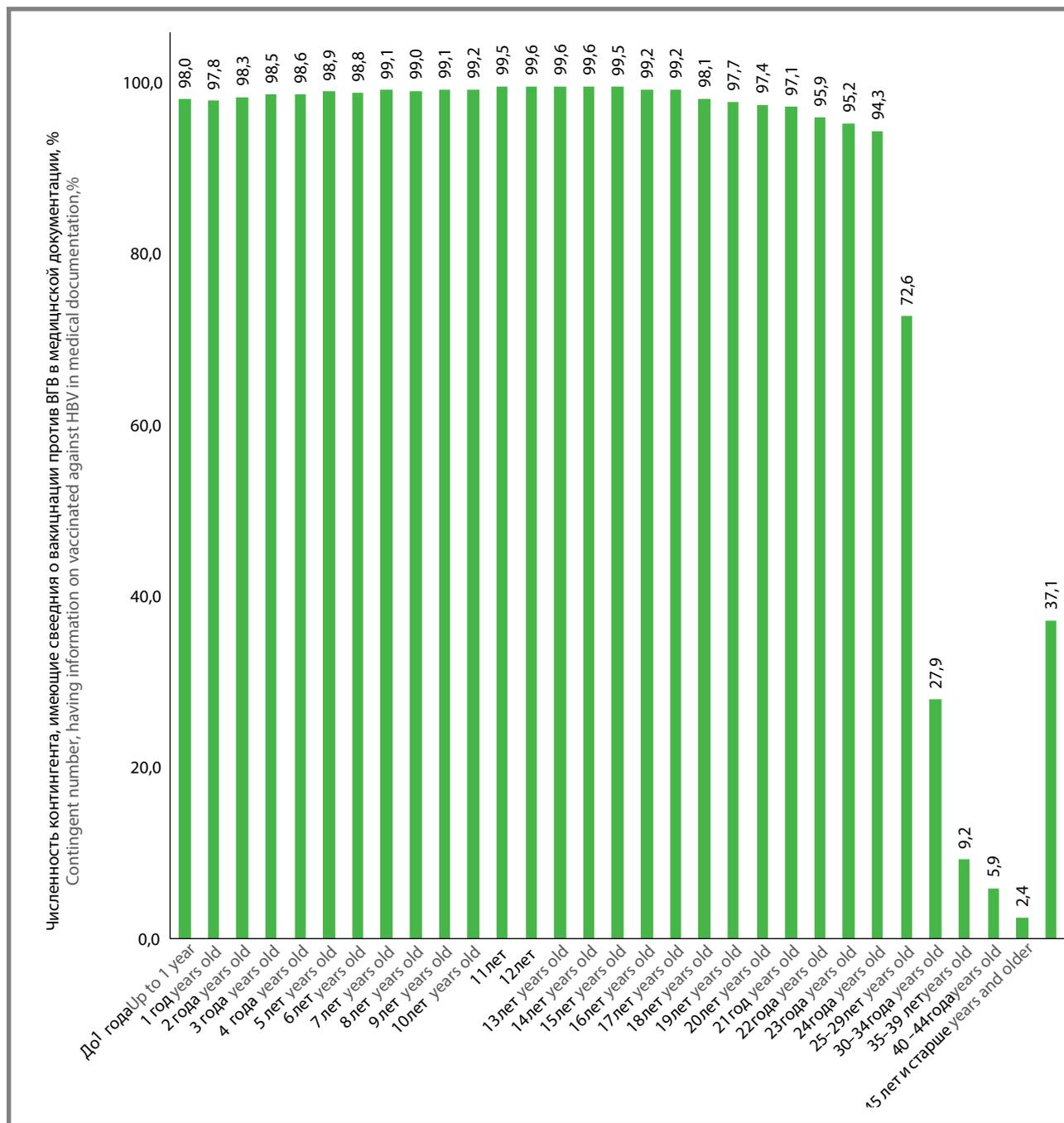
более низкой защищённостью лиц более старшего возраста ввиду наличия значительной части неподлежащих плановой вакцинации лиц этого возрастного диапазона (27,9% и ниже) (рис. 5).

Масштабное проведение плановой вакцинопрофилактики ГВ среди новорожденных на протяжении 17 лет, а также вакцинация отдельных групп населения увеличило иммунную популяционную прослойку, косвенным показателем

Рисунок 5.

Показатели охвата профилактическими прививками против ГВ населения Республики Беларусь (по состоянию на 01.01.2018 г., по данным медицинской документации)

Figure 5. Coverage rates of prophylactic vaccinations against HB in the population of the Republic of Belarus (as of 01/01/2018, according to medical records)



которой является величина охвата профилактическими прививками (по данным медицинской документации), которая по состоянию на 01.01.2018 г. составила в целом по стране 37,1%. В когорте детского населения (0–17 лет) показатель охвата законченной вакцинацией не опускается ниже 98,0%, что соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Однако сохраняется определенное количество детского населения, не привитого по причине установленных длительных и постоянных противопоказаний или отказа от вакцинации.

При сохранении достигнутых уровней вакцинации против ГВ в течении последующих 20 лет можно предположить, что возрастная группа до 40 лет будет иметь рекомендуемый уровень охвата прививками (выше 98%), а население в целом до 45–96%, что будет создавать предпосылки для изменения эпидемической ситуации по ГВ и способствовать достижению целей устойчивого развития, определенных ООН.

Выводы

1. В многолетней динамике заболеваемости ГВ-инфекции регистрируется снижение

заболеваемости ОГВ (средний темп снижения –14,5%, $p < 0,05$) и развитие эпидемического процесса определяется хроническими и скрыто протекающими вариантами инфекции. При этом на фоне выраженной тенденции к снижению регистрации случаев носительства HBsAg с темпом –5% ($p < 0,05$) отмечается умеренная тенденция к росту заболеваемости ХГВ (+1,5%, $p < 0,05$), что в определенной мере является следствием улучшения диагностики хронических гепатитов.

2. Наибольшее влияние специфическая профилактика, начатая с 1993 г., оказала на интенсивность эпидемического процесса ОГВ. Заболеваемость ОГВ среди детей снизилась в десятки раз (до единичных случаев), а среди совокупного населения – в 19,5 раза. Общее число случаев установленных впервые носительства HBsAg и ХГВ, также снизилось в 4,5 раза и на протяжении последнего десятилетия находится практически на одном уровне (19–14 на 100 тыс.). Поскольку

суммарный показатель латентного компонента гепатита В в 10,6–16,7 раза превышает показатель заболеваемости ОГВ, реальная заболеваемость ОГВ значительно выше чем регистрируется.

Таким образом, развитие эпидемического процесса ГВ-инфекции определяется хроническими и скрыто протекающими формами, имеющими высокую медицинскую и социальную значимость, на фоне снижения регистрируемой заболеваемости ОГВ.

Изменение возрастной структуры заболевших в сторону превалирования ВГВ-инфекции среди взрослого социально активного и преимущественно не вакцинированного населения, свидетельствует о необходимости расширения диапазона показаний для вакцинации взрослого населения и продолжении динамического слежения за развитием эпидемического процесса ГВ-инфекции, с последующим формированием предложений по комплексу профилактических мероприятий.

Литература

1. Hepatitis B in the WHO European Region. 2018. Доступно по: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/fact-sheets/2018/fact-sheet-hepatitis-b-in-the-who-european-region> Ссылка активна на 4 ноября 2018.
2. Global hepatitis report. 2017. Доступно по: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> Ссылка активна на 4 ноября 2018.
3. Hepatitis B vaccines: WHO position. Weekly Epidemiological Record. 7 July 2017. Vol. 92, 27. P. 369–392. Доступно по: <https://www.who.int/wer/2017/wer9227/en> Ссылка активна на 4 ноября 2018.
4. Goldstein S, Zhou F, Hadler S, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact // *Int J Epidemiol*. 2005. Vol. 34, N 6. P. 1329–1239.
5. Hutin Y, Shalini Desai Sh., Bulterys M. Preventing hepatitis B virus infection: milestones and targets // *Bulletin of the World Health Organization*. 2018. Vol. 96, N 7. P.441–512.
6. Полянина А.В., Быстрова Т.Н., Княгина О.Н. Иммунологическая структура к вирусу гепатита В населения Нижнего Новгорода в условиях массовой вакцинопрофилактики // *Медицинский альманах*. 2017. Т. 4, № 49. С. 86–90.
7. Шулакова Н.И. Итоги массовой иммунизации против гепатита В // *Здоровье населения и среда обитания*. 2016. Т. 6, № 279. С. 49–53.
8. Озеретковский Н.А., Шалунова Н.В., Петручук Е.М., Индикова И.Н. Вакцинопрофилактика гепатита В // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14, № 2. С. 87–95.
9. Косаговская И.И., Волчкова Е.В. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013. № 1. С.28–39.

References

1. Hepatitis B in the WHO European Region; 2018. Available at: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/fact-sheets/2018/fact-sheet-hepatitis-b-in-the-who-european-region> Accessed: 4 Nov 2018.
2. Global hepatitis report; 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> Accessed: 4 Nov 2018.
3. Hepatitis B vaccines: WHO position. Weekly Epidemiological Record; 7 July 2017;92(27):369–392. Available at: <https://www.who.int/wer/2017/wer9227/en> Accessed: 4 Nov 2018.
4. Goldstein S, Zhou F, Hadler S, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1329–39. doi: 10.1093/ije/dyi206
5. Hutin Y, Shalini Desai Sh, Bulterys M. Preventing hepatitis B virus infection: milestones and targets. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018;96(7):441–512. doi: 10.2471/BLT.18.215210
6. Polyamina AV, Bystrova TN, Knyagina ON Immunologicheskaya struktura k virusu gepatita B naseleniya Nizhnego Novgoroda v usloviyakh massovoy vaksino profilaktiki. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017;4(49):86–90. (In Russ.)
7. Shulakova NI. Itogi massovoy immunizatsii protiv gepatita B. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2016;6(279):49–53. (In Russ.)
8. Ozeretskovskiy NA, Shalunova NV, Petrushuk YeM, et al. Vaksino profilaktika gepatita B. *Epidemiologia i vaksino profilaktika*. 2015;14(2):87–95. (In Russ.)
9. Kosagovskaya II, Volchkova YeV. Mediko-sotsial'nyye aspekty virusnykh gepatitov s parenteral'nym putem peredachi. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2013;1:28–39. (In Russ.)

Об авторах

- **Вероника Станиславовна Высоцкая** – д. м. н., профессор заведующая лабораторией, главный научный сотрудник Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. ID ORCID 0000-0001-9950-1427
- **Алина Николаевна Волченко** – Белорусская медицинская академия последипломного образования. ID ORCID 0000-0002-0133-0904
- **Наталья Дмитриевна Коломиец** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования. 2201013, г.Минск, ул.П.Бровки дом 3 корпус 3, кафедра эпидемиологии и микробиологии. (+375 17) 265-33-41, 265-35-72.Факс: +375 (17) 292-25-33 ndkolomiets@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-4837-5181
- **Оксана Николаевна Романова** – Белорусский государственный медицинский университет ID ORCID 0000-0001-7383-1727
- **Ирина Николаевна Глинская** – Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья ID ORCID 0000-0002-3941-9787

Поступила: 18.12.2018. Принята к печати: 6.02.2019.

About the Authors

- **Veronika S. Vysotskaya** – Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health. ORCID 0000-0001-9950-1427
- **Alina N. Volchenko** – Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. ORCID 0000-0002-0133-0904
- **Natalia D. Kolomiets** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. 2201013, Minsk, P. Brovka Str. 3 building 3, Department of Epidemiology and Microbiology. (+375 17) 265-33-41, 265-35-72. Fax: +375 (17) 292-25-33 ndkolomiets@mail.ru. ORCID 0000-0002-4837-5181
- **Oksana Nikolaevna Romanova** – Belarusian State Medical University ID ORCID 0000-0001-7383-1727
- **Irina Glinskaya** – Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health ID ORCID 0000-0002-3941-9787

Received: 18.12.2018. Accepted: 6.02.2019.

Эпидемический процесс кори в условиях разных стратегий вакцинопрофилактики в крупном промышленном центре Среднего Урала

А. А. Голубкова^{*1,2}, Т. А. Платонова^{1,3}, С. С. Смирнова^{1,2}, С. А. Ковязина⁴

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

² ФБУН Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Роспотребнадзора

³ ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург

⁴ Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Коревая инфекция по-прежнему не теряет своей значимости в связи с регистрацией вспышек данного заболевания на различных территориях. **Цель исследования** – дать характеристику эпидемического процесса кори в крупном промышленном городе в условиях разных стратегий вакцинопрофилактики для принятия адекватных управленческих решений.

Материалы и методы. Материалом исследования были данные статистических отчетов по заболеваемости корью в г. Екатеринбурге в 1950–2017 гг. Анализ проявлений эпидемического процесса проведен применительно к шести периодам: довакцинальный (1950–1961 гг.), селективной иммунизации (1962–1965 гг.), плановой вакцинации детей до 8 лет (1966–1972 гг.), вакцинации детей до 14 лет (1973–1986 гг.), введения массовой ревакцинации детей (1987–2001 гг.) и массовой вакцинопрофилактики на этапе элиминации инфекции (2002–2017 гг.). **Результаты.** В довакцинальный период среднеемноголетний уровень заболеваемости составлял $1381,7 \pm 162,9$ на 100 тыс. населения, сезонный подъем заболеваемости был в декабре–мае, в структуре болеющих преобладали дети. В период селективной иммунизации, на этапе апробации отечественной вакцины, наблюдалось незначительное снижение заболеваемости до $1082,8 \pm 189,1$ на 100 тыс. населения, внутригодовая динамика и возрастное распределение заболевших оставались практически без изменений. Во время плановой вакцинации детей до 8-летнего возраста имело место существенное снижение заболеваемости до уровня $219,8 \pm 110,8$ на 100 тыс. населения, которое было отмечено практически во всех возрастных группах, за исключением детей 10–14 лет и взрослых. Сезонные проявления эпидемического процесса были аналогичны предыдущим периодам. При увеличении когорты вакцинируемых за счет детей до 14 лет произошло дальнейшее снижение заболеваемости до $89,9 \pm 39,1$ на 100 тыс. населения, однако в отдельные годы были зарегистрированы вспышки кори, с активным распространением инфекции среди школьников в образовательных организациях. Решение о введении второй прививки детям 6 лет перед школой позволило достичь спорадического уровня заболеваемости и изменить основные параметры, характеризующие эпидемический процесс во все предыдущие периоды. Эпидемический процесс стал прерывистым, исчезли периодические подъемы, не стало сезонных, при заносе инфекция не распространялась. Однако на этом фоне, 2016 г. была зарегистрирована крупная вспышка кори. **Заключение.** Применение разных тактик вакцинопрофилактики привело к значительным изменениям эпидемического процесса кори, однако на современном этапе схемы иммунизации не обеспечивают контроля ситуации. В связи с этим, необходимо поставить вопрос о введении ревакцинации против кори взрослых каждые 10 лет, а также о внесении изменений в антигенный состав живой коревой вакцины с учетом данных о циркулирующих штаммах вируса генетических линий D и H.

Ключевые слова: корь, эпидемический процесс, эпидемиологический надзор, стратегии вакцинопрофилактики

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Голубкова А. А., Платонова Т. А., Смирнова С. С. Эпидемический процесс кори в условиях разных стратегий вакцинопрофилактики в крупном промышленном центре Среднего Урала. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 34–42. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-34-42>.

* Для переписки: Голубкова А. А., Уральский государственный медицинский университет, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. +7 (343) 214-86-90. allagolubkova@yandex.ru. © Голубкова А. А. и др.

** For correspondence: Golubkova Alla Aleksandrovna, Ural State Medical University, 3 Repina St., Ekaterinburg 620028 Russian Federation. +7 (343) 214-86-90. allagolubkova@yandex.ru ©Golubkova A. A. et al.

The Epidemic Process of Measles with Different Strategies of Vaccination in a Large Industrial Center of the Middle UralsA. A. Golubkova^{*,1,2}, T. A. Platonova^{1,3}, S. S. Smirnova^{1,2}, S.A. Kovyazina⁴¹Federal Budget Institution of Science «Ekaterinburg research institute of viral infections» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare²Federal State Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russia³LLC European Medical Center UGMK-Health, Yekaterinburg⁴The Administration of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk region, Ekaterinburg Russian Federation**Abstract**

Relevance. Measles infection still does not lose its relevance, as experts everywhere register outbreaks of the disease. **The aim** of the study is characterization of the measles epidemic process in the context of different strategies for its vaccination in a large industrial city to make adequate management decisions. **Materials and methods.** The authors used the data of statistical reports on measles incidence in Yekaterinburg in 1950–2017 as the study materials. The authors analyzed data for six periods: pre-vaccination (1950–1961), selective immunization (1962–1965), routine vaccination of children under 8 years (1966–1972), vaccination of children under 14 years (1973–1986), the introduction of mass revaccination of children (1987–2001) and the period of universal vaccination at the stage of elimination of infection (2002–2017). **Results.** In the pre-vaccination period, the average annual incidence rate was 1381.7 ± 162.9 per 100 ths population, the seasonal increase in the incidence was in december–may, in the structure of age groups dominated by children. During the period of selective immunization, at the stage of testing of the domestic vaccine, there was a slight decrease in the incidence to 1082.8 ± 189.1 per 100 ths population, intra-annual dynamics and age distribution of patients remained virtually unchanged. During routine vaccination of children up to 8 years of age, there was a significant reduction in the incidence to the level of 219.8 ± 110.8 per 100 ths population, which was observed in almost all age groups, with the exception of children 10–14 years and adults. Seasonal manifestations of the epidemic process were similar to previous periods. With an increase in the cohort for vaccination at the expense of children up to 14 years, there was a further decrease in the incidence to 89.9 ± 39.1 per 100 ths population, but in some years measles outbreaks were registered, with an active spread of infection among schoolchildren in educational institutions. The decision to introduce a second vaccination for 6-year olds before school made it possible to achieve a sporadic level of morbidity and to change the main parameters characterizing the epidemic process in all previous periods. The epidemic process has become intermittent. Periodic rises disappeared. When the infection was not spread, the population immunity and vaccination rates were consistent with the recommendations of who experts. However, against this background, 2016 was registered a major outbreak of measles.

Conclusion. The use of different tactics of vaccination led to significant changes in the parameters of the epidemic process of measles. However, at the present stage immunization schemes do not control the situation. In this regard, it is necessary to raise the issue of introduction of revaccination against adult measles every 10 years, as well as changes in the antigenic composition of the live measles vaccine, taking into account data on circulating strains of the virus of genetic lines D and H.

Key words: measles, epidemic process, epidemiological surveillance, vaccination strategies

No conflict of interest to declare.

For citation: Golubkova A. A., Platonova T. A., Smirnova S. S. et al. The Epidemic Process of Measles with Different Strategies of Vaccination in a Large Industrial Center of the Middle Urals. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 34-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-34-42>.

Введение

Корь известна с древних времен, на протяжении всей истории существования человечества она была неотъемлемым его спутником. Эпидемический процесс коревой инфекции с довакцинального периода до этапа элиминации инфекции претерпел существенные изменения. До введения вакцинации против кори заболеваемость была тождественна рождаемости, эпидемический процесс был непрерывным. Иммунопрофилактика позволила снизить заболеваемость корью до спорадического уровня, практически ликвидировать смертность и летальность от этой инфекции [1–5].

Однако в последние годы наметилась устойчивая тенденция к росту заболеваемости корью. Во многих странах мира и различных административных территориях Российской Федерации имеют место локальные вспышки инфекции, что требует изучения особенностей эпидемического процесса данной инфекции для оптимизации системы

эпидемиологического надзора, в части принятия новой стратегии вакцинопрофилактики [6–11].

Анализ заболеваемости корью в довакцинальный период, различные периоды вакцинопрофилактики и элиминации инфекции в России на большом фактическом материале был выполнен Цвиркун О. В. с соавт. [1, 2]. Это позволило разработать и внедрить ряд важных управленческих решений. Однако особенности проявлений эпидемического процесса кори на конкретных административных территориях Российской Федерации в различные периоды вакцинопрофилактики по-прежнему требуют детального изучения, и в последующем могут быть использованы для разработки мероприятий по оптимизации системы эпидемиологического надзора, а также прогнозирования развития ситуации с учетом специфики отдельных субъектов страны.

В связи с этим, целью настоящего исследования было дать характеристику эпидемического процесса

Original Articles

кори в крупном промышленном городе в условиях разной стратегии осуществления вакцинопрофилактики и при необходимости использовать результаты для принятия новых управленческих решений.

Материалы и методы

Исследование выполнено в 2017–2018 гг. на кафедре эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета.

В ходе исследования были проанализированы данные статистических отчетов по заболеваемости корью в Екатеринбурге (до 1991 года – Свердловск) в 1950–2017 гг.: пояснительные записки к годовым отчетам СЭС «О движении инфекционных заболеваний», ф. № 85 (39 пояснительных записок), формы 1 и 2 федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», а также экстренные извещения, ф. 058/у (1221 извещений).

Изучение годовой, внутригодовой динамики заболеваемости и заболеваемости отдельных возрастных групп проведено применительно к шести периодам: довакцинальный (1950–1961 гг.), селективной вакцинации (1962–1965 гг.), плановой вакцинации детей до 8 лет (1966–1972 гг.), вакцинации детей до 14 лет (1973–1986 гг.), введения массовой ревакцинации детей (1987–2001 гг.) и период массовой вакцинопрофилактики детей и взрослых на этапе элиминации инфекции (2002–2017 гг.).

Для характеристики эпидемического процесса рассчитывали среднемноголетний уровень заболеваемости в целом за период, а также в годы подъемов и спадов заболеваемости, кратность снижения заболеваемости, среднее число регистрируемых случаев, среднегодовой темп прироста/снижения заболеваемости. Для оценки степени стохастичности временных рядов заболеваемости использовали показатель нормированного размаха (расчетный показатель Хёрста). Ряд считался антиперсистентным, если $H < 0,5$ (за подъемом следовал спад, за спадом – подъем); трендоустойчивым, если $0,5 < H \leq 1,0$ (за подъемом следовал подъем, за спадом – спад). При $H = 0,5$ закономерность динамики процесса считалась неопределенной, или случайной.

Для оценки внутригодовой динамики заболеваемости определяли число месяцев, в которые количество заболеваний превышало среднемесячный годовой уровень, выявляли месяцы с наибольшим и наименьшим уровнем заболеваемости, среднедневную месячную осенне-зимнюю (сентябрь–февраль) и весенне-летнюю (март–август) заболеваемость, индекс и коэффициент сезонности, коэффициент сезонного подъема.

Оценку заболеваемости разных возрастных групп проводили путем расчета уровня заболеваемости в соответствующей возрастной группе и определения ее удельного веса в общей структуре заболевших.

В работе использованы эпидемиологический и статистический методы исследования. Исследование носило ретроспективный характер. Для оценки полученных результатов применяли общепринятые статистические приемы. Расчеты проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007. Достоверность различий оценивали по тесту Стьюдента и критерию Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В довакцинальный период на территории города наблюдалась периодичность заболеваемости корью (рис. 1). Годы подъема чередовались с годами спада, интервал между периодами подъема заболеваемости составлял 1–2 года. Среднемноголетний уровень заболеваемости в 1950–1961 гг. соответствовал $1381,7 \pm 162,9$ на 100 тыс. жителей и равнялся рождаемости.

Уровень заболеваемости корью в годы подъемов составлял в среднем $1851,9 \pm 153,7$ на 100 тыс. населения, а в годы спада заболеваемости – $911,6 \pm 93,9$ на 100 тыс. населения. Кратность снижения равнялась 2,0. Среднедневное число регистрируемых случаев кори было равным 27,2 или 3,8 на 100 тыс. жителей.

Трендовая кривая заболеваемости за анализируемый период свидетельствовала о наличии тенденции к стабилизации чередования эпидемических волн ($T=+0,1\%$). Расчетный показатель Хёрста составил 0,472, что позволяло охарактеризовать динамику заболеваемости как антиперсистентную.

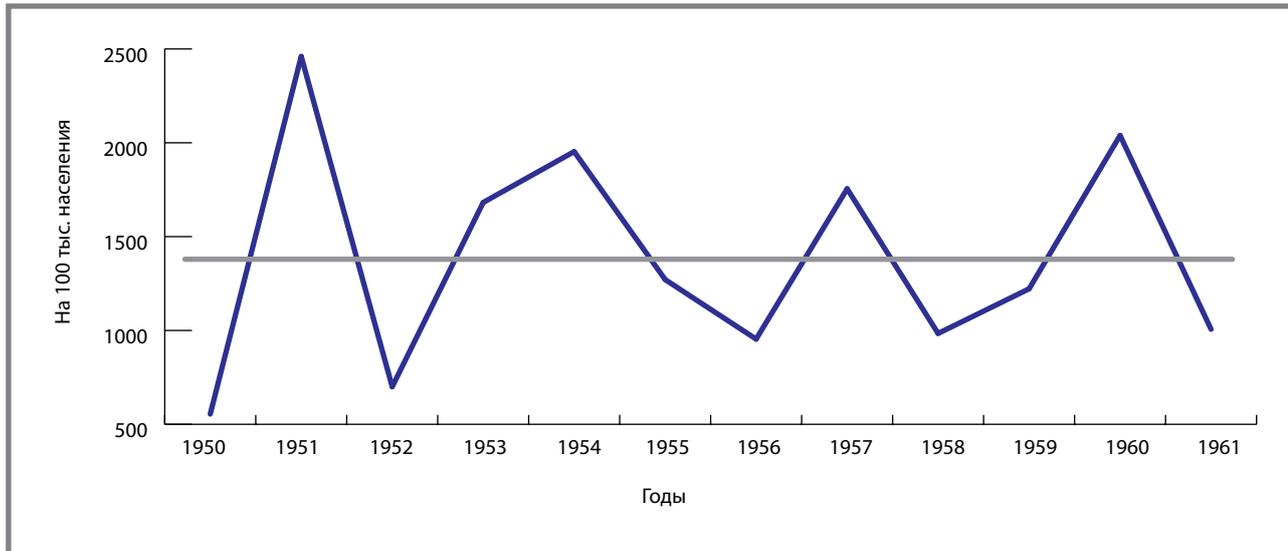
При оценке внутригодовой динамики заболеваемости (табл. 1) было установлено, что в довакцинальный период заболеваемость начинала нарастать в сентябре, достигая максимального уровня в феврале (7,1 на 100 тыс. населения), затем до августа (0,8 на 100 тыс. населения) отмечалось постепенное ее снижение. Среднедневная месячная осенне-зимняя заболеваемость была несколько выше весенне-летней – 3,8 и 3,4 случая на 100 тыс. населения соответственно. Доля заболеваний в месяцы сезонного подъема в этот период составляла 75,5%. Удельный вес заболеваний, обусловленных действием сезонных факторов, соответствовал 48,9%.

При анализе возрастной структуры заболевших установлено, что в довакцинальный период корь регистрировалась во всех возрастных группах детей и взрослых до 30 лет. Среди заболевших подавляющее большинство составляли дети ($99,7 \pm 0,05\%$), у взрослых отмечались лишь единичные случаи кори ($0,3 \pm 0,01\%$). Наиболее высокий уровень заболеваемости регистрировался в возрастных группах 1–2 и 3–4 года ($121,2 \pm 0,03$ и $153,1 \pm 0,02$ на 1000 контингента соответственно), $t > 2$, $p < 0,05$. Дети первого года жизни болели реже ($57,4 \pm 0,04$ на 1000 детей этой возрастной

Рисунок 1.

Заболееваемость корью в г. Екатеринбурге в довакцинальный период (1950–1961 гг.)

Figure 1. The incidence of measles in the city of Yekaterinburg in dobtainingly period (1950–1961)



группы), а удельный вес их был равен $6,5 \pm 0,01\%$. Среди заболевших одну четвертую часть составляли дети 5–7 лет. Доля детей старше 7 лет была незначительной – $9,3 \pm 0,09\%$, а уровень заболеваемости значительно ниже, чем в других возрастных группах ($11,4 \pm 0,05$ на 1000 контингента), $t > 2$, $p < 0,05$.

В 1962 г., для иммунизации ограниченных групп детей, в порядке эпидемиологического опыта в г. Свердловске начали применять отечественную живую коревую вакцину. Под влиянием вакцинации в этот период произошло некоторое снижение заболеваемости (рис. 2).

Среднегодовой показатель заболеваемости составил $1082,8 \pm 189,1$ на 100 тыс. населения, среднее число регистрируемых случаев кори – 26,8 или 2,9 на 100 тыс. Статистически значимого снижения заболеваемости в период селективной вакцинации, в сравнении с довакцинальным периодом, не было установлено ($t = 1,2$, $p > 0,05$). Однако впервые в этот период наметилась тенденция к снижению заболеваемости, со среднегодовым темпом снижения – 17,9%, что подтверждается и количественной оценкой показателя нормированного размаха (0,644), а также были статистически достоверными и различия в уровне заболеваемости в годы подъема и спада заболеваемости в разные периоды (в годы подъема – $1448,2 \pm 97,0$ против $1851,9 \pm 153,7$ в предыдущем периоде; $t = 2,2$, $p < 0,05$; в годы спада – $717,5 \pm 13,5$ против $911,6 \pm 93,9$; $t = 2,1$, $p < 0,05$). Хотя кратность снижения заболеваемости между годами подъема и спада в период селективной вакцинации по-прежнему равнялась 2,0. Сохранялась и очередность наступления подъемов и спадов заболеваемости, соответствующая довакцинальному периоду, с интервалом между вспышками 1 год.

В анализируемый период произошли незначительные изменения сезонного распределения заболеваний (табл. 1). Подъем заболеваемости наблюдался в январе–мае. Наибольшее количество заболевших регистрировалось в марте (5,4 на 100 тыс. населения), наименьшее количество – в августе (0,6 на 100 тыс. населения). Среднедневная месячная заболеваемость весенне-летнего периода несколько превысила осенне-зимнюю. В этот период, в связи с некоторым снижением уровня заболеваемости по сравнению с довакцинальным периодом и уменьшением количества месяцев подъема, снизился удельный вес заболеваний в месяцы подъема. Пропорционально уменьшился и удельный вес заболеваний, обусловленных действием сезонных факторов.

При анализе возрастного распределения заболевших в период селективной вакцинации отмечено пропорциональное снижение уровня заболеваемости во всех возрастных группах, удельный же вес каждой группы по сравнению с довакцинальным периодом практически не изменился.

В 1965 г., на два года раньше, чем в целом по СССР, в г. Екатеринбурге было принято решение о плановой вакцинации детей до 8-летнего возраста. Однако в связи с недопоставкой коревой вакцины планируемые контингенты не были вакцинированы, поэтому началом массовой иммунизации против кори мы считали 1966 г.

В период плановой вакцинации появилась выраженная тенденция к снижению уровня заболеваемости (рис. 3). Среднегодовой темп снижения составил 53,0%. Расчетный показатель Хёрста, равный 0,529, позволил охарактеризовать многолетнюю динамику заболеваемости в эти годы как трендоустойчивую. Среднемноголетний показатель

Таблица 1.

Показатели сезонности кори в довакцинальный период и разные периоды вакцинопрофилактики

Table 1. Indicators of measles seasonality in the pre-vaccination period and different periods of vaccination

Показатель Indicator	Периоды				
	довакци- нальный pre-vaccination	селективной вакцинации selective vaccination	однократной вакцинации (до 8 лет) selective vaccination	однократной вакцинации (до 14 лет) single vaccination (up to 8 years)	двукратной вакцинации double vaccination
Число месяцев подъема Number of months of lift	6	5	5	5	5
Месяцы подъема Months of rise	декабрь–май december–may	январь–май january–may	январь–май january–may	январь–май january–may	февраль–июнь february–june
Максимальный уровень Maximum level	февраль february	март march	февраль february	апрель april	май may
Минимальный уровень Minimum level	август august	август august	август august	сентябрь september	ноябрь, август november, august
Осенне-зимняя заболеваемость, на 100 тыс. населения The autumn-winter incidence per 100 ths population	3,8	2,8	0,7	0,2	0,005
Весенне-летняя заболеваемость, на 100 тыс. населения Spring-summer morbidity, per 100 ths population	3,4	3,1	0,4	0,3	0,013
Коэффициент сезонности Seasonality factor	75,5%	66,8%	78,7%	79,7%	79,7%
Индекс сезонности Seasonality index	2,9	2,0	3,7	3,9	3,9
Коэффициент сезонного подъема Seasonality index	48,9%	43,1%	63,5%	65,3%	65,3%

заболеваемости составил $219,8 \pm 110,8$ на 100 тыс. населения, что в 6,3 раза ниже по сравнению с довакцинальным периодом ($t = 5,9$, $p < 0,05$). Среднедневное число регистрируемых случаев соответствовало 6,0 или 0,6 на 100 тыс. жителей.

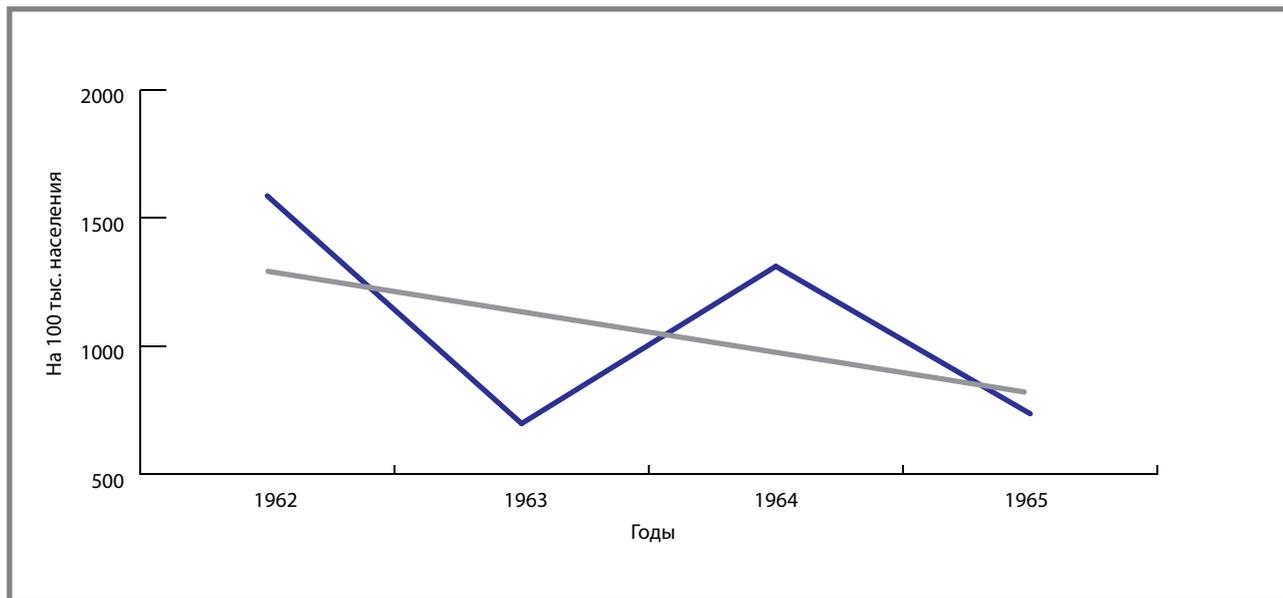
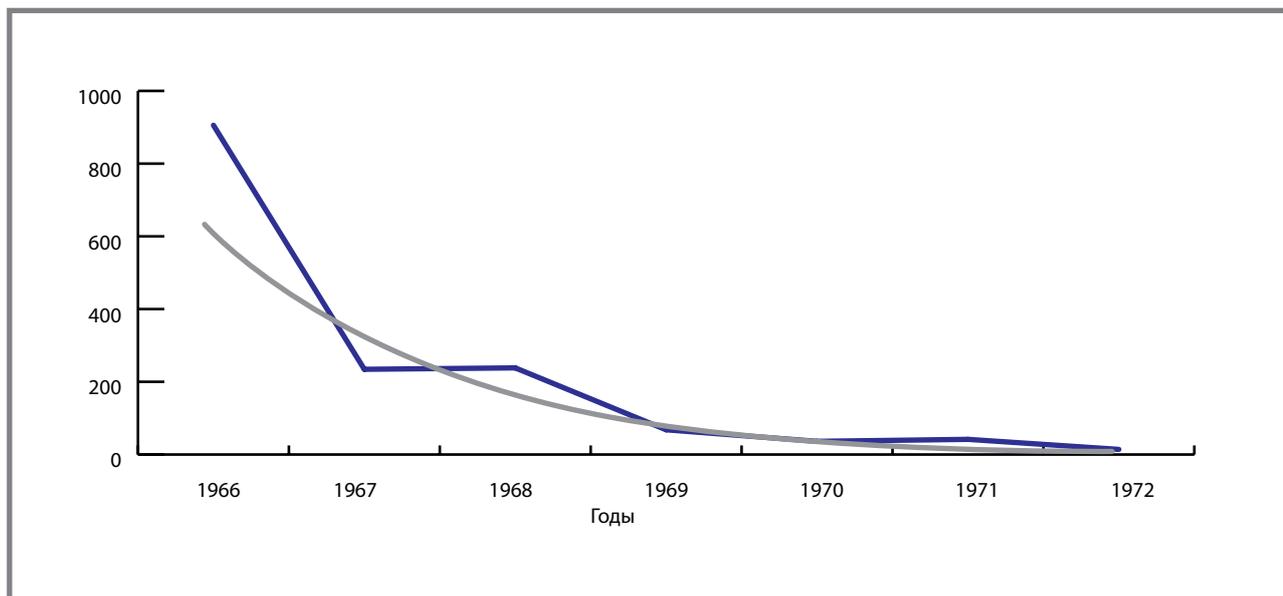
При оценке внутригодового распределения заболеваний установлено, что месяцем с наименьшим уровнем заболеваемости был август, а с наиболее высоким уровнем – февраль (табл. 1). Среднедневная месячная заболеваемость в осенне–зимний сезон превышала весенне–летнюю – 0,7 и 0,4 на 100 тыс. населения соответственно. Удельный вес заболеваний, обусловленных действием сезонных факторов, увеличился в 1,5 раза.

По результатам оценки возрастной структуры заболевших и уровня заболеваемости различных групп следует отметить, что в период плановой вакцинации произошли значительные изменения. По сравнению с довакцинальным периодом зарегистрировано снижение уровня заболеваемости практически во всех возрастных группах, кроме группы детей 10–14 лет и взрослых,

в которых отмечался даже некоторый рост заболеваемости ($4,9 \pm 0,2$ против $1,9 \pm 0,09$ на 1000 детей 10–14 лет и $0,5 \pm 0,02$ против $0,3 \pm 0,01$ на 1000 взрослых). Под влиянием вакцинации среди заболевших несколько уменьшился удельный вес детей первого года жизни ($1,7 \pm 0,1\%$ против $6,5 \pm 0,01\%$), в то же время, доля детей 1–2 и 3–4 лет увеличилась по сравнению с довакцинальным периодом на 6,2% ($64,4 \pm 0,2\%$ и $58,2 \pm 0,1\%$ соответственно), что свидетельствует о неравномерном снижении заболеваемости в разных возрастных группах.

В 1973 г. в качестве корректирующего мероприятия было принято решение о пролонгировании возраста для вакцинации до 14 лет. В результате охвата прививками детей старших возрастных групп в 1973–1974 гг. произошло резкое снижение заболеваемости до рекордно низкого уровня – $1,8 \pm 0,4$ и $2,8 \pm 0,5$ на 100 тыс. населения (рис. 4).

Однако в 1975 г. наметилась тенденция к росту, и заболеваемость достигла $34,7 \pm 1,7$ на 100 тыс.

Рисунок 2.**Заболееваемость корью в г. Екатеринбурге в период селективной иммунизации (1962–1965 гг.)****Figure 2. The incidence of measles in the city of Yekaterinburg in the period of selective immunization (1962–1965)****Рисунок 3.****Заболееваемость корью в г. Екатеринбурге в период плановой вакцинации детей до 8 лет (1966–1972 гг.)****Figure 3. The incidence of measles in the city of Yekaterinburg in the period of routine vaccination of children up to 8 years (1966–1972)**

населения. Среднегодовой темп прироста заболеваемости в 1975–1979 гг. составил +60,2%. Показатель нормированного размаха соответствовал 0,518, что подтверждает трендоустойчивость заболеваемости.

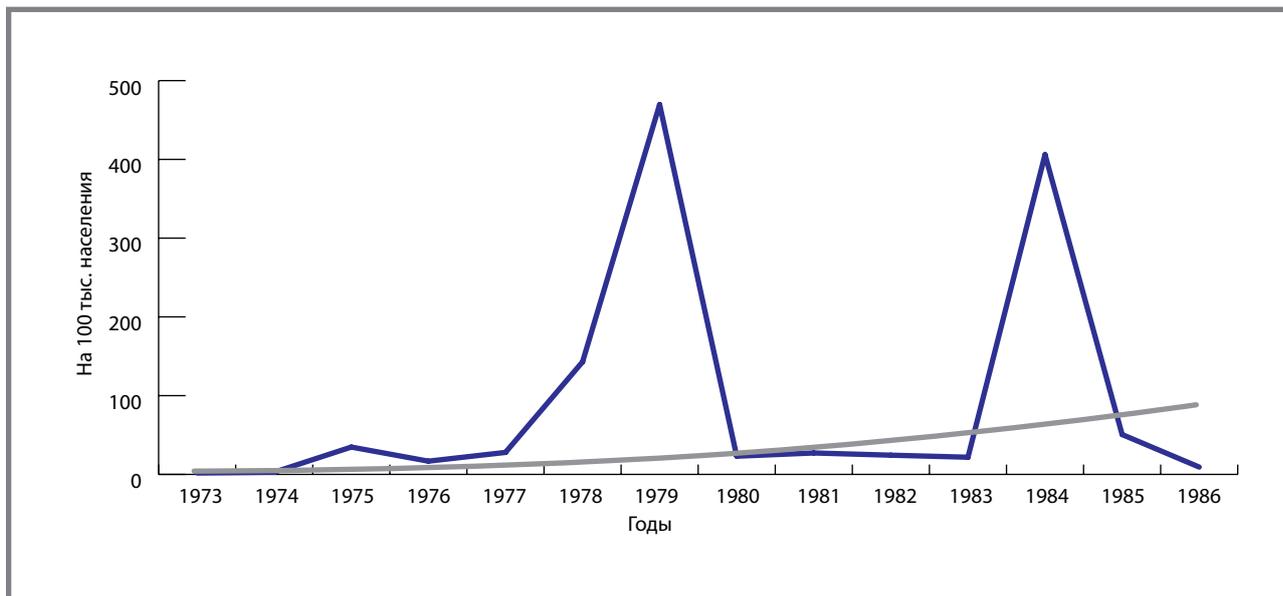
Наиболее значительный подъем заболеваемости отмечен в 1979 г., следующий подъем зарегистрирован через 4 года, в 1984 г. Несмотря на тенденцию к росту заболеваемости и регистрацию трех эпидемических волн, среднемноголетний уровень в четвертый период был значимо ниже, чем в довакцинальный и период селективной иммунизации ($89,9 \pm 39,1$ против $1381,7 \pm 162,9$

и $1082,8 \pm 189,1$ на 100 тыс. населения в 1 и 2 период соответственно, $t > 2$, $p < 0,05$), но существенно не отличался от уровня заболеваемости в годы плановой вакцинации детей до 8 лет ($89,9 \pm 39,1$ против $219,8 \pm 110,8$ на 100 тыс. населения в 3 период, $t = 1,1$, $p > 0,05$). Среднедневное число регистрируемых случаев составило 3,2 или 0,3 на 100 тыс. населения.

В годы плановой вакцинации детей до 14 лет внутригодовое распределение случаев несколько отличалось от такового в третьем периоде (см. табл. 1). Месяцем с наибольшим среднедневным числом заболеваний стал апрель, а месяцем

Рисунок 4.

Заболеваемость корью в г. Екатеринбурге в период плановой вакцинации детей до 14 лет (1973–1986 гг.)
Figure 4. The incidence of measles in the city of Yekaterinburg in the period of routine vaccination of children up to 14 years (1973–1986)



с наименьшим числом – сентябрь. Сезонный подъем имел две волны: первая приходилась на январь–февраль, вторая – на март–апрель. Среднедневная месячная заболеваемость в осенне-зимний сезон была несколько ниже весенне-летней – 0,2 и 0,3 на 100 тыс. населения соответственно. Доля заболеваний, зарегистрированных в месяцы сезонного подъема кори, во все годы рассматриваемого периода была довольно высокой.

При анализе повозрастного распределения заболевших установлено, что в период вакцинации детей до 14 лет произошло дальнейшее снижение заболеваемости корью в возрастных группах до 10 лет. Среди детей 10–14 лет и взрослых сохранилась тенденция роста заболеваемости. Удельный вес этих групп увеличился по сравнению с довакцинальным периодом с $1,9 \pm 0,09\%$ до $21,4 \pm 0,05\%$ среди детей 10–14 лет и с $0,3 \pm 0,01\%$ до $19,8 \pm 0,04\%$ среди взрослых.

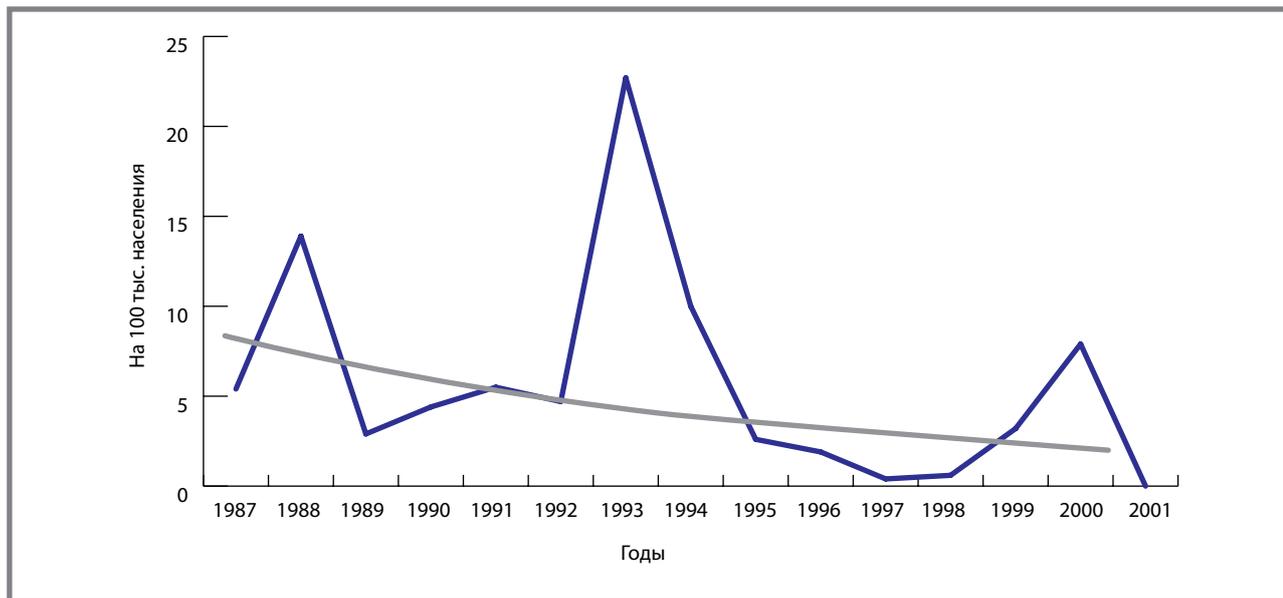
В этот период значительное число заболевших было зарегистрировано среди привитых, что было связано с качеством вакцины. Поэтому до введения плановой ревакцинации были повторно вакцинированы дети, которые ранее прививались в 1971–1973 гг., т.к. они наиболее активно вовлекались в эпидемический процесс. В 1984–1985 гг. повторно прививали детей, иммунизированных живой коревой вакциной, определенные серии которой при проведении эпидемиологических исследований вспышек были признаны неэффективными.

В 1986 г. в стране было принято решение об изменении схем иммунопрофилактики кори: начинать вакцинацию следовало детям в 12-месячном возрасте, далее перед поступлением в школу проводить ревакцинацию.

Введенная в практику здравоохранения с 1987 г. ревакцинация против кори детям 6 лет обеспечила изменение основных характеристик эпидемического процесса (рис. 5). Среднемноголетний уровень заболеваемости составил $5,7 \pm 1,6$ на 100 тыс. населения, что было значимо ниже, чем во все предыдущие периоды ($t > 2$, $p < 0,05$). Однако по-прежнему имели место подъемы заболеваемости, хотя и незначительные (в 1988, 1991, 1993, 2000 гг.). Среднемноголетний уровень заболеваемости в годы подъемов ($14,8 \pm 3,5$ на 100 тыс. населения) и спадов заболеваемости ($3,5 \pm 0,8$ на 100 тыс. населения) был значимо ниже аналогичных показателей во все предыдущие периоды ($t > 2$, $p < 0,05$). Периодичность заболеваемости составляла от одного года до 4-х лет.

Расчетный показатель Хёрста соответствовал 0,381, что подтверждало антиперсистентность заболеваемости, чередование подъемов и спадов. В целом за период наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости со среднегодовым темпом снижения 6,1%.

В период двукратной вакцинации внутригодовое распределение заболевших имело ряд отличий от предыдущего периода (см. табл. 1). Произошло смещение месяцев подъема с января–мая на февраль–июнь. Месяцем с наибольшим среднедневным количеством заболевших стал май, с наименьшим – август и ноябрь. Среднедневная месячная заболеваемость в весенне-летний сезон была несколько выше осенне-зимней – 0,013 и 0,005 на 100 тыс. населения соответственно. Доля заболевших в весенне-летний период составила 73,1%. Удельный вес заболеваний, зарегистрированных в месяцы сезонного подъема кори, коэффициент сезонного

Рисунок 5.**Заболеваемость корью в г. Екатеринбурге в период двукратной вакцинации (1987–2001 гг.)****Figure 5. The incidence of measles in the city of Yekaterinburg in the period of double vaccination (1987–2001)**

подъема соответствовали аналогичным показателям предыдущего периода.

При оценке возрастного распределения заболевших отмечено дальнейшее снижение заболеваемости во всех возрастных группах. В структуре заболевших стали преобладать взрослые ($61,3 \pm 1,4\%$ взрослых и $38,7 \pm 1,4\%$ детей; $\phi = 9,77$, $p < 0,05$), уровень заболеваемости детей составил $0,09 \pm 0,04$, взрослых – $0,05 \pm 0,02$ на 1000 контингента соответственно.

В последующие годы (2001–2015 гг.), в период элиминации инфекции, благодаря высокому охвату населения прививками, индигенная корь на территории мегаполиса не регистрировалась, а единичные ее заносы с эндемичных территорий не имели распространения.

Заносы инфекции были как с других территорий Российской Федерации (Московская, Ленинградская, Кемеровская области), так и из других государств (Украина, Киргизия, Узбекистан, Хорватия, Шри-Ланка). Всего за 15 лет было зарегистрировано 12 клинически и лабораторно подтвержденных случаев кори. Показатель заболеваемости в среднем за анализируемые годы составлял $0,06 \pm 0,02$ на 100 тыс. населения.

Эпидемическое благополучие по кори в г. Екатеринбурге было нарушено в 2016 г., когда была зарегистрирована вспышка этого заболевания с общим количеством пострадавших 72 человека ($5,0 \pm 0,6$ на 100 тыс. населения). Вспышка была обусловлена заносом и распространением преимущественно в медицинских организациях среди непривитых детей и взрослых вируса кори генотипа D8 [6–8].

В 2017 г. было зарегистрировано 3 случая кори: первый – в январе у женщины 21 года, прибывшей из г. Грозный, без последующего распространения; второй – в октябре у женщины 25 лет, прибывшей

из Украины, с последующим распространением инфекции по подъезду (заражение ребенка 8 лет).

Выводы

1. В течение 68 лет в крупном промышленном городе были реализованы разные стратегии вакцинопрофилактики кори, что позволило снизить заболеваемость с $1851,9 \pm 153,7$ на 100 тыс. населения в годы подъемов довакцинального периода до $0,06 \pm 0,02$ на 100 тыс. населения в период элиминации инфекции.
2. Однако в последние годы существующая система вакцинопрофилактики не обеспечивает необходимого контроля эпидемической ситуации по кори, что выражается в локальных вспышках инфекции.
3. В целях контроля эпидемического процесса в современных условиях необходимо поставить вопрос о введении ревакцинации против кори взрослых каждые 10 лет, а также о внесении изменений в антигенный состав живой коревой вакцины с учетом данных о циркулирующих штаммах вируса генетических линий D и H.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центрального Екатеринбургского отдела Управления Роспотребнадзора по Свердловской области (Лосевской О. Л., Несговоровой Г. Д.) и Центрального Екатеринбургского филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» (Каримовой Н. Г.) за помощь в сборе материала для проведения исследования.

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

Литература

1. Цвиркун О.В. Эпидемический процесс кори в различные периоды вакцинопрофилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2014.
2. Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т., Ющенко Г.В. и др. Эпидемический процесс кори в разные периоды вакцинопрофилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. № 2. С. 80–87.
3. Цвиркун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т. и др. Структура заболевших корью в период элиминации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 2. С. 21–25.
4. Национальный план мероприятий по реализации программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016–2020 гг.). Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968 Ссылка активна на 29 июля 2018.
5. Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016–2020 гг.). Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968 Ссылка активна на 29 июля 2018.
6. Голубкова А.А., Платонова Т.А., Харитонов А.Н. и др. Корь. Характеристика эпидемического процесса и его детерминант в условиях реального времени (на примере вспышки кори в Екатеринбурге в 2016г.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. № 6. С. 54–58.
7. Голубкова А.А., Платонова Т.А., Харитонов А.Н. и др. Эпидемический процесс коревой инфекции в период ее элиминации и стратегические направления контроля в условиях реального времени // Пермский медицинский журнал. 2017. № 4. С. 67–73.
8. Скрыбина С.В., Ковязина С.А., Кузьмин С.В. и др. Вспышка кори в Свердловской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. № 2. С. 50–56.
9. Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, et al. Measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015 // *Eurosurveillance*. 2017. Vol. 22, N 34. P. 1–8.
10. Gibney K.B., Brahmī A., O'Hara M., et al. Challenges in managing a school-based measles outbreak in Melbourne, Australia, 2014. // *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2017. N 41. P. 80–84.
11. Magurano F, Baggieri M. Towards measles elimination in Italy: Virological surveillance and genotypes trend (2013–2015) // *Virus Research*. 2017. N 236. P. 24–29.

References

1. Tsvirkun OV. The epidemic process of measles in different periods of vaccination: Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2014. (In Russ.)
2. Tsvirkun OV, Tihonova NT, Yushchenko GV, et al. Measles Epidemic Process in Various Vaccinal Periods. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;2(81):80–87. (In Russ.)
3. Tsvirkun OV, Gerasimova AG, Tihonova NT, et al. The structure of cases of measles in the period of elimination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;2:21–25. (In Russ.)
4. National action plan for the implementation of the programme «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation» (2016–2020). Available at: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968. Accessed: 29 Jul 2018. (In Russ.)
5. The programme «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation» (2016–2020). Available at: http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968. Accessed: 29 Jul 2018. (In Russ.)
6. Golubkova AA, Platonova TA, Kharitonov AN, et al. Measles. Characteristics of the epidemic process and its determinants in real time (on the example of measles outbreak in Yekaterinburg in 2016). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;6(97):54–58. (In Russ.)
7. Golubkova AA, Platonova TA, Kharitonov AN, et al. Epidemic process of measles infection during its elimination and strategic directions of control in real time. *Perm medical journal*. 2017;4:67–73. (In Russ.)
8. Scriabina SV, Kovyazina SA, Kuzmin SV, et al. Measles outbreak of in Sverdlovsk region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;2(99):50–56. (In Russ.) doi: 10.24411/2073-3046-2018-10006
9. Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, et al. Measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Eurosurveillance*. 2017;22(34):1–8. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30599
10. Gibney KB, Brahmī A, O'Hara M, et al. Challenges in managing a school-based measles outbreak in Melbourne, Australia, 2014. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2017;41:80–84. doi: 10.1111/1753-6405.12620
11. Magurano F, Baggieri M. Towards measles elimination in Italy: Virological surveillance and genotypes trend (2013–2015). *Virus Research*. 2017;236:24–29. doi: 10.1016/j.virusres.2017.05.009

Об авторах

- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н. профессор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, сотрудник Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП научный сотрудник Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. +7 (343) 214-86-90. allagolubkova@yandex.ru SPIN-код 6133-2572. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Татьяна Александровна Платонова** – аспирант кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, врач-эпидемиолог ООО «УГМК-Здоровье». +7(343) 214-86-90. fill.1990@inbox.ru SPIN-код: 3507-1445. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Светлана Сергеевна Смирнова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике ИСМП Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций. +7 (343) 261-99-47. smirnova_ss69@mail.ru. SPIN-код: 3127-4296
- **Светлана Александровна Ковязина** – ведущий специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Свердловской области 620078, г. Екатеринбург, пер. Отдельный, д. 3. +7 (343) 362-86-12. Kovyazina_SA@66.rospotrebnadzor.ru.

Поступила: 24.09.2018. Принята к печати: 15.01.2019.

About the Authors

- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), professor, of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of the state sanitary and epidemiological service of Ural State Medical University, worker of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of healthcare-associated infection, research fellow in Ekaterinburg research institute of viral infections. 3 Repina St. Ekaterinburg 620028 Russian Federation. +7(343) 214-86-90. allagolubkova@yandex.ru. SPIN-code: 6133-2572. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Tatyana A. Platonova** – post-graduate student of of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of the state sanitary and epidemiological service of Ural State Medical University, epidemiologist of LLC «UMMC-Health». +7(343) 214-86-90. fill.1990@inbox.ru Spin code: 3507-1445. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Svetlana S. Smirnova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of the state sanitary and epidemiological service of Ural State Medical University, head of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of healthcare-associated infections of Ekaterinburg research institute of viral infections. SPIN-code: 3127-4296. +7 (343) 261-99-47. smirnova_ss69@mail.ru.
- **Svetlana A. Kovyazina** – leading expert of the Department of epidemiological surveillance of the office of Rosпотребнадзор in the Sverdlovsk region 3 Otdelnyi St. Ekaterinburg 620078 Russian Federation. +7 (343) 362-86-12. Kovyazina_SA@66.rospotrebnadzor.ru.

Received: 24.09.2018. Accepted: 15.01.2019.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-43-49>

Коллективный иммунитет к вирусу кори у медицинских работников и студентов медицинских колледжей в Республике Татарстан

Л. Г. Авдонина^{*1}, М. А. Пяташина¹, Г. Ш. Исаева^{2,3}, И. Д. Решетникова^{2,4},
Ю. А. Тюрин^{**2,3}, С. Н. Куликов^{2,4}, Л. Р. Юзлибаева¹,
Г. Ф. Гилязутдинова², Н. М. Хакимов³

¹Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан

²ФБНУ «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,

³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ

⁴Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет» Минобрнауки России

Резюме

Актуальность. В рамках государственного задания в Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии совместно с Департаментом Роспотребнадзора по Республике Татарстан проведен анализ напряженности коллективного иммунитета к кори в группах риска среди медицинских работников, студентов медицинских колледжей в Казанском, Набережночелнинском, Буинском и Муслимовском районах на период 2015–2017 гг. **Материалы и методы.** Иммуноферментным методом анализа изучали интенсивность иммунитета против кори на 1107 образцах сыворотки медицинских работников из 19 лечебно-профилактических учреждений городов и некоторых областей Республики Татарстан, а также студентов медицинских вузов и колледжей. **Результаты.** Было установлено, что из 480 медицинских работников 363 (75,63 ± 2,253%) были серопозитивными к вирусу кори, а 117 (24,38 ± 3,969%) – серонегативными. Охват вакцинацией и ревакцинацией против кори среди выборочной группы медицинских работников не достиг уровня 93% (84,38 ± 1,665%), что не предотвращает вспышку кори среди этой группы. По результатам выборочного обследования антител к вирусу кори среди студентов медицинских вузов и колледжей Республики Татарстан (данные за 2016 и 2017 г.) было установлено, что доля серонегативных лиц к вирусу кори среди учащихся в крупных городах Республика Татарстан в 2016 г. составила 52,35 ± 2,99%, а в 2017 г. – 42,32 ± 2,995% населения. Доля студентов, которые были серонегативными в отношении вируса кори в течение двух лет исследования (2016–2017 гг.), в среднем составляла 45,07 ± 2,979%. **Обсуждение и выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения проведения исследований по серомониторингу коллективного иммунитета к кори у медицинских работников, учащихся средних и высших медицинских учебных заведений.

Ключевые слова: корь, серомониторинг, противокоревой иммунитет, медицинские работники, студенты

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Авдонина Л. Г., Пяташина М. А., Исаева Г. Ш. и др. Коллективный иммунитет к вирусу кори у медицинских работников и студентов медицинских колледжей в Республике Татарстан. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 43-49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-43-49>.

Collective Immunity to Virus Measles of Medical Workers and Students of Medical Colleges in the Republic of Tatarstan

L. G. Avdonina^{***1}, M.A. Pityashina, G. Sh. Isaeva^{1,2}, I. D. Reshetnikova^{2,4}, Yu. A. Tyurin^{***2,3}, S. N. Kulikov^{2,4}, L. R. Yuzlibaeva¹, G. F. Gilyazutdinova², N. Hakimov³

¹Office of Rospotrebnadzor in the Republic of Tatarstan

²Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor

³Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁴Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Privolzhsky) Federal University Ministry of Education of the Russian Federation

* Для переписки: Тюрин Юрий Александрович, ФБНУ КНИИЭМ, 420015, г. Казань, Республика Татарстан, ул. Большая Красная, 67, +7(843) 2366721..+7(843) 2389979, tyurin.yurii@yandex.ru ©Авдонина Л. Г. и др.

** For correspondence: Tyurin Yuri Alexandrovich – Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 420015, Kazan, Str. B. Krasnaya, 67+7(843) 2389979, tyurin.yurii@yandex.ru ©Avdonina L. G. et al.

Abstract

Relevance. Within the framework of the state assignment in the, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology together with the Department of Rospotrebnadzor in the Republic of Tatarstan, the analysis of the tensions of collective immunity to measles in at-risk groups among medical workers, students of medical colleges in Kazan, Naberezhnye Chelny, Buinsk and Muslyumovsky districts for the period 2015–2017.

Materials and methods. Immunoenzyme method of analysis studied the intensity of immunity against measles in 1107 serum samples of medical workers from 19 medical and preventive institutions in cities and some regions of the Republic of Tatarstan, and students of medical schools and colleges.

Results. It was established that out of 480 medical personnel, 363 (75,63 ± 2,253%) were seropositive to the measles virus, and 117 (24.38 ± 3.969%) were seronegative. Coverage by vaccination and revaccination against measles among the sample group of medical workers did not reach the level of 93% (84.38 ± 1.657%), which does not prevent the outbreak of measles among this group. According to the results of a sample survey of antibodies to measles virus among students of medical schools and colleges of the Republic of Tatarstan (data for 2016 and 2017), it was found that the proportion of seronegative measles virus among students in large cities of the Republic of Tatarstan in 2016 was 52.35 ± 2,99%, and in 2017, 42.32 ± 2.958% of the people. The proportion of students who were seronegative for measles virus for two years of the study (2016–2017) averaged 45.07 ± 2.979%.

Discussion and conclusions. The results indicate the need to continue conducting studies on seromonitoring of collective immunity to measles in medical workers, students in secondary and higher medical schools.

Key words: antibodies, measles, serological monitoring, students of medical colleges, morbidity

No conflict of interest to declare.

For citation: L. G. Avdonina, M.A. Patyashina, G. Sh. Isaeva et al. Collective Immunity to Virus Measles of Medical Workers and Students of Medical Colleges in the Republic of Tatarstan. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 43–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-43-49>.

Введение

По данным ВОЗ, отмечается рост заболеваемости корью во многих странах мира [1]. В 2014 г. В РФ отмечен пик заболеваемости корью. Вместе с тем, в 2015 г. было зарегистрировано 843 случаев кори (0,58 на 100 тыс. населения) в 47 субъектах, а в 2016 г. – 178 случаев (0,12 на 100 тыс. населения) в 23 субъектах [2, 3]. В 2017 году по сравнению с 2016 годом, заболеваемость корью выросла в 4,1 раза и составила 0,49 на 100 тыс. населения (2016 г. – 0,12). За 2 месяца 2018 г. зарегистрирован 571 случай (0,39 на 100 тыс. населения).

В 2015 г. в РФ было зарегистрировано 18 локальных вспышек кори в 10 субъектах, в том числе 7 – в медицинских организациях (пострадало 70 человек, в т. ч. 30 детей) [2, 3]. В 2016 г. локальные очаги были в Свердловской области (с числом пострадавших 76, из них 52 ребенка) и в Иркутской области (число пострадавших – 24, из них 16 детей).

Заболеваемость корью в Республике Татарстан не регистрировалась с 2006 г., но начиная с 2012 г. и по настоящее время отмечено ухудшение эпидемиологической ситуации по этой инфекции. Так, в 2012 г. зарегистрировано 11 случаев кори (0,29 на 100 тыс. населения), в 2013 г. – 13 случаев (0,31 на 100 тыс. населения). В 2014–2016 гг. зарегистрировано 11 случаев кори, в 2018 году – 2 очага кори с числом заболевших 12 человек (0,3 на 100 тысяч населения).

В связи с этим необходимо отметить, что по данным Роспотребнадзора, уровень вакцинации от кори в России остается высоким (90%), но даже при такой ситуации заболеваемость корью с 2014 г. начала расти. В 2015 г. завершена реализация

трехлетней Программы «Профилактика кори и краснухи в период верификации элиминации инфекций в Российской Федерации» (2013–2015 гг.). В декабре 2015 г. Роспотребнадзором и Минздравом России утверждена новая «Программа элиминация кори и краснухи в Российской Федерации 2016 – 2020 гг.». В соответствии с планом по её реализации, одним из пунктов является проведение серологического мониторинга напряженности коллективного иммунитета к кори, в том числе, выборочных исследований напряженности иммунитета к коревой инфекции в группах риска: медицинские работники, студенты медицинских учебных заведений, ранее привитых или переболевших корью (по данным медицинской документации), с последующей иммунизацией не иммунных лиц.

Цель настоящего исследования состояла в изучении напряженности коллективного иммунитета к кори в группах риска: медицинские работники, студенты медицинских колледжей городов Казани, Набережные Челны, Буинска и Муслюмово Республики Татарстан в 2015–2017 гг.

Материал и методы

В 2015–2016 гг. произведено выборочное исследование напряженности иммунитета к коревой инфекции медицинских работников из 19 лечебно-профилактических учреждений городов и некоторых районов Республики Татарстан (города Казань, Набережные Челны и Муслюмовский район).

Материалом служили 1099 проб сывороток крови, отобранных у медицинских работников муниципальных медицинских учреждений города Казани и студентов средних медицинских образовательных учреждений Республики Татарстан. Отбор

медицинских работников и студентов проведен методом случайной выборки. После чего в исследование были включены только лица с известным прививочным статусом. Медицинский персонал – 480 человек, студенты средних медицинских образовательных учреждений – 619 чел., в том числе из ГАПОУ «Казанский медицинский колледж» (82), ГАПОУ «Набережночелнинский медицинский колледж» (88), ГАПОУ «Буинское медицинское училище» (299), ГАПОУ «Мензелинское медицинское училище» (150).

Изучено 480 анкет и сывороток крови, взятых от медицинских работников: врачей – 74 (15%) человека, среднего медицинского персонала – 364 (76%) и младшего медицинского персонала – 42 (9%) человека. Возрастная структура обследованных медицинских работников: 20–29 лет – 148 человек, 30–39 лет – 192 человека и 40–49 лет – 140 человек.

Напряженность иммунитета против кори определяли путем выявления защитного титра антител класса IgG в сыворотке (плазме) крови методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов для иммуноферментного качественного определения иммуноглобулинов класса G к вирусу кори в сыворотке (плазме) крови ВектоКорь-IgG (Вектор-Бест, Россия).

При постановке иммуноферментного анализа использован внутренний лабораторный контроль (ВЛК), содержащий иммуноглобулины класса G к вирусу кори ВЛК Корь-IgG (Вектор-Бест, Россия). При проведении внутрилабораторного контроля качества коэффициент вариации не превышал 8%, что свидетельствовало о сходимости результатов с контролем. Исследование по оценке напряженности иммунитета к кори и краснухе проведено на базе ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» сотрудником, прошедшим обучение в Региональной референс-лаборатории ВОЗ по кори и краснухе для стран СНГ Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского.

В позитивные также включали образцы, так называемой «серой зоны».

Нормативные значения уровня IgG к вирусу кори в сыворотке (плазме) крови теста системы ВектоКорь-IgG: $\geq 0,18$ МЕ/мл IgG к вирусу кори – серопозитивные; менее 0,12 МЕ/мл IgG – серонегативные; от 0,12 до 0,18 МЕ/мл IgG к вирусу кори – «серая зона» учитывались как позитивные.

Статистические вычисления проводили в вычислительной среде Excel. Верхнее и нижнее значение 95% доверительного интервала (95% ДИ) проводили по методу Роберта Ньюкомба по процедуре Э. Б. Уилсона, с поправкой на непрерывность [10], когда сравнивались результаты двух групп.

Результаты и обсуждение

В среднем группах медицинских работников и студентов медицинских учебных заведений

доля серонегативных по кори лиц составила $36,03 \pm 2,413\%$.

По данным медицинской документации и анкетирования из 480 медицинских работников у 69 из них ($14,38 \pm 1,601\%$) сведения о вакцинации и ревакцинации против кори не представлены (по данным анкетирования), а шестеро ($1,25 \pm 0,507\%$) из них, по данным анамнеза, переболели корью ранее. Документально подтверждена вакцинация (V) и ревакцинация (RV) у 320 человек ($66,67 \pm 2,152\%$), только вакцинация – у 19 ($3,96 \pm 0,89\%$), и только ревакцинация (без указания данных о вакцинации) – у 66 ($13,75 \pm 1,572\%$) человек. Таким образом, можно констатировать, что охват вакцинацией и ревакцинацией против кори среди обследованных медицинских работников в 2016 г. составил $84,38 \pm 1,657\%$ [4, 9].

Анализ напряженности иммунитета к кори среди обследованных показал, что из 480 медицинских работников, серопозитивными к вирусу кори были 363 ($75,63 \pm 2,253\%$), серонегативными – 117 ($24,38 \pm 3,969\%$).

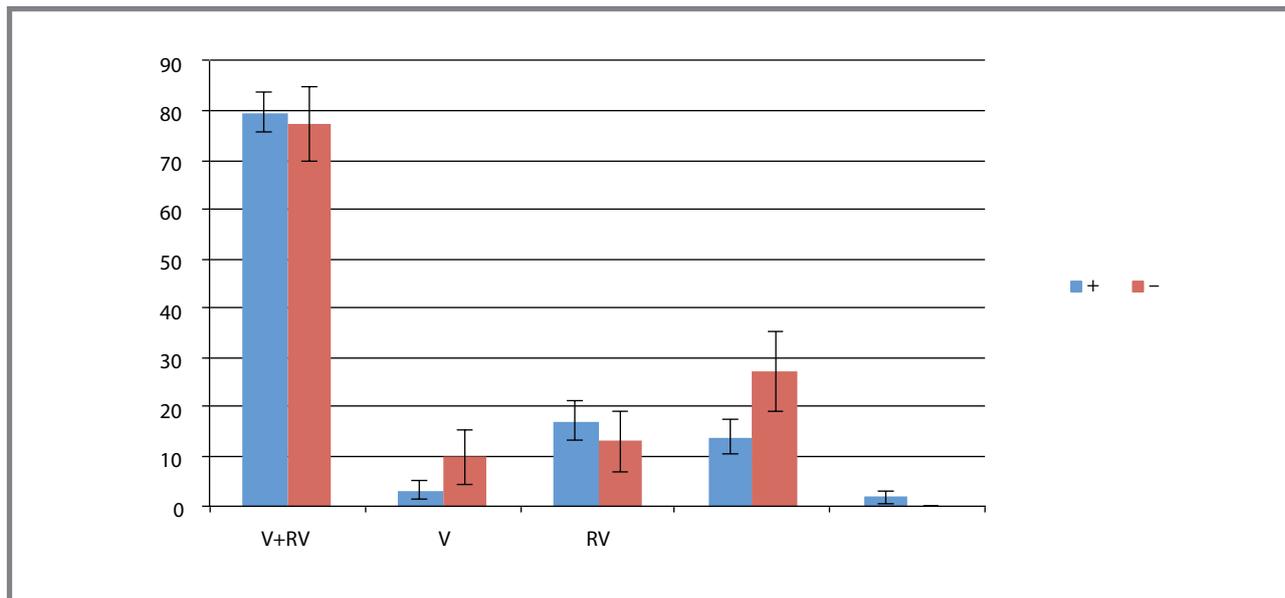
Из 405 (84,37%) привитых медицинских работников (имели V + RV, V или RV), не болевших корью ранее, 92 (22,72%) были серонегативными, и этот показатель значительно превысил среднероссийский, который составлял в 2014 г. – 7,2% и в 2013 г. – 5,4% [2]. Среди лиц, имевших две или одну прививку, не было разницы в доле положительных или отрицательных результатов тестирования, однако среди медицинских работников, не имевших документального подтверждения о прививке против кори, серонегативных было достоверно больше, чем серопозитивных на 11,04% (95%ДИ 5,8–16,2) ($p < 0,05$). В анамнезе переболели корью 6 медицинских работников (1 врач, 3 средних и 2 младших медицинских работника) по результатам исследования антител к вирусу кори все они были серопозитивными (рис. 1).

Из 69 медицинских работников, не представивших сведений о прививках против кори, серопозитивными были 44 (63,77%), серонегативными – 25 (36,23%) (рис. 1).

Распределение серонегативных к вирусу кори медицинских работников: средний медицинский персонал – 92 (19,2% от всех обследованных), младший медперсонал – 10 (2,1%) и врачей – 15 (3,1%). Возраст серонегативных: от 30 до 39 лет – 12 врачей и 20–29 лет – 3 врача. Возрастная структура серонегативных средних медицинских работников в возрасте 20–29 лет – 41, 30–39 лет – 31 человек и 40–49 лет – 20 человек. Возрастная структура серонегативных младших медицинских работников: 40–49 лет – 5 человек, 20–29 лет – 3 человека и 30–39 лет – 2 человека (рис. 2). На рисунке 3 наглядно видно, что серонегативные лица чаще встречаются в возрасте 20–29 и 30–39 лет, чем 40–49 лет.

Рисунок 1.

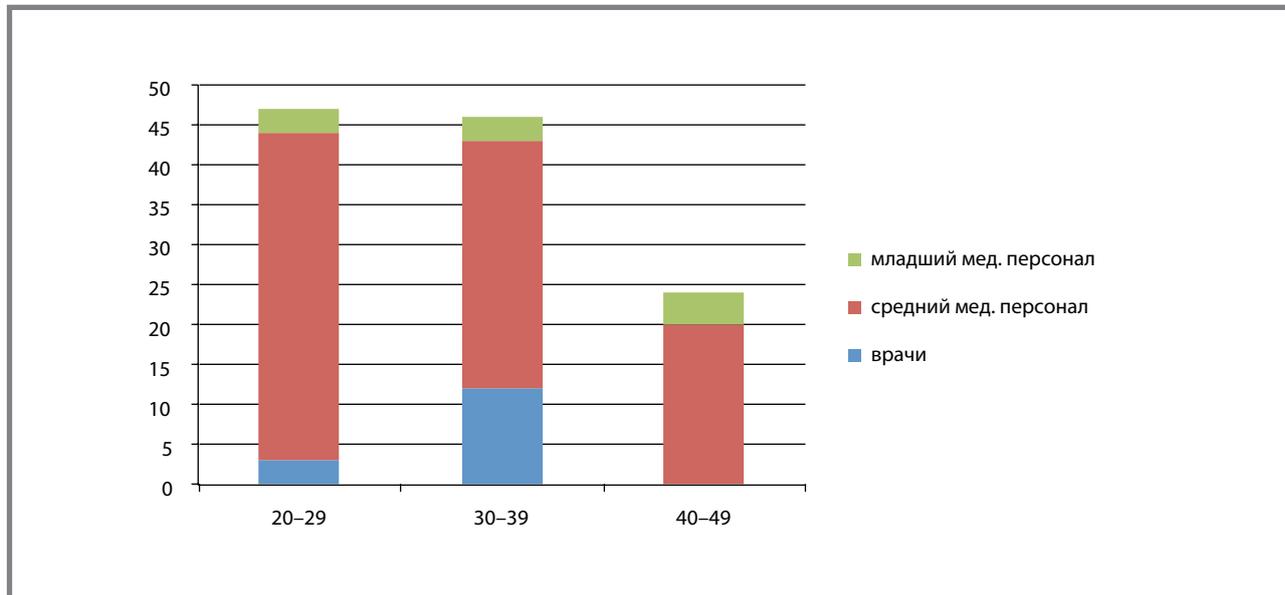
Прививочный анамнез среди серопозитивных и серонегативных медицинских работников
Figure 1. Vaccination history among seropositive and seronegative health workers



Примечание: (V+RV – вакцинация и ревакцинация, V – только вакцинация, RV – только ревакцинация без указания на вакцинацию, Н/Д – нет документального подтверждения о вакцинации); + – серопозитивные; - – серонегативные.
 Note: (V + RV – vaccination and revaccination, V – only vaccination, RV – only revaccination without indication of vaccination, Н/Д – there is no documented evidence of vaccination); + – seropositive; - – seronegative.

Рисунок 2.

Возрастная структура серонегативных к кори медицинских работников
Figure 2. Age structure of measles seronegative medical workers



Анализ возрастной структуры серопозитивных медицинских работников показал, что из 363 серопозитивных лиц, в возрастную группу 20–29 лет входило 101 (27,82%), 30 – 39 лет – 146 (40,22%), 40–49 лет – 116 (31,95%) (рис. 3), то есть удельный вес серопозитивных лиц распределялся приблизительно равномерно среди возрастных групп от 20 до 49 лет. Из них по данным медицинской документации получили вакцинацию и ревакцинацию 249 человек (68,59%),

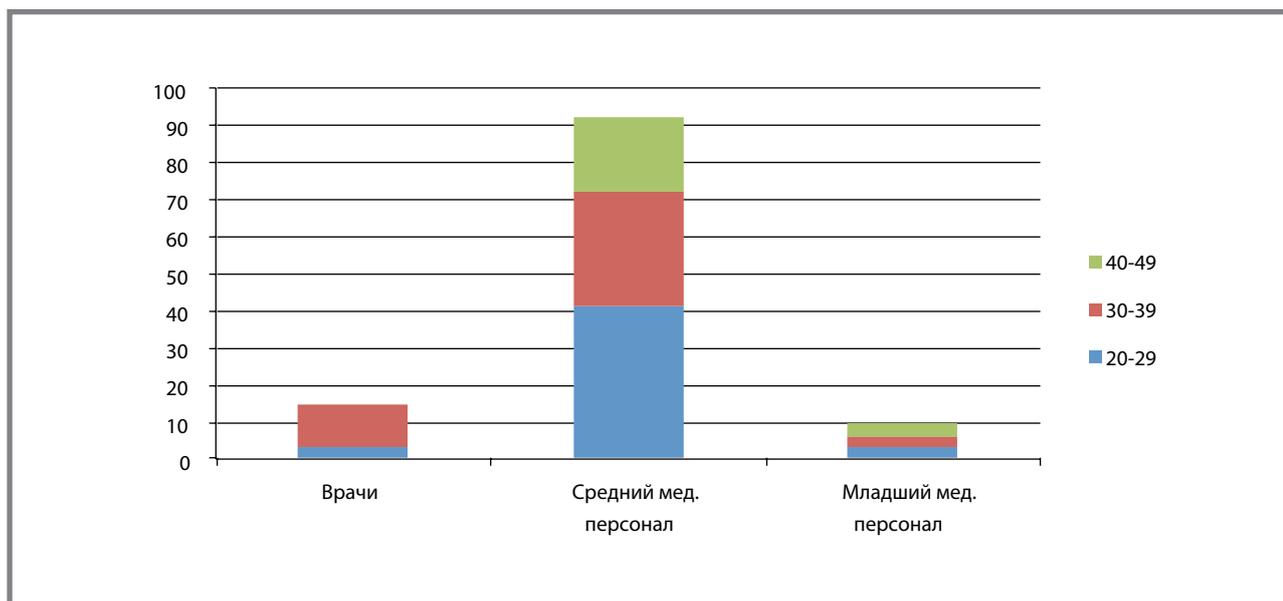
только вакцинацию – 10 (2,75%) и только ревакцинацию (без указания данных о вакцинации) – 54 (14,87%) (рис. 3).

Учитывая, что основная доля серонегативных к вирусу кори медицинских работников состояла из лиц до 39 лет, нами в 2016 и 2017 гг. продолжено изучение напряженности иммунитета к вирусу кори среди медицинских работников до 39 лет т.е. у студентов медицинских колледжей городов и районов Республики Татарстан.

Рисунок 3.

Возрастная структура серологически обследованных медицинских работников

Figure 3. Age structure of serologically examined medical professionals



За два года (2016, 2017) проведён серологический скрининг напряжённости иммунитета к кори у 619 учащихся медицинских училищ и колледжей. В 2016 г. обследовано на антитела к вирусу кори 170 студентов г. Н. Челны и г. Казани, в 2017 г. – 449 студентов из г. Мензелинск и г. Буинск. Результаты обследования на антитела (АТ) к вирусу кори среди учащихся студентов медицинских колледжей и училищ Республики Татарстан представлены в таблице 1.

По результатам выборочного обследования на антитела к вирусу кори студентов медицинских училищ и колледжей Республики Татарстан (данные за 2016 и 2017 гг.), установлено, что доля серонегативных среди студентов крупных городов Республики Татарстан (г. Казань, г. Набережная Челны) составила 52% (89 студентов), (г. Мензелинск, г. Буинск) – 42% (189 студентов). Доля учащихся, серонегативных к вирусу кори за два года исследования (2016–2017 гг.) составила в среднем $45,07 \pm 2,979\%$. Установлено достоверное меньшее число серонегативных к вирусу кори среди привитых учащихся в Буинском медицинском училище, по сравнению с Мензелинским медицинским училищем, Казанским и Набережночелнинским медицинскими колледжами ($z = 2,4$, $p = 0,015$).

Таким образом, учитывая высокую миграционную активность населения, в случае заноса инфекции в коллективы с высокими уровнями серонегативных лиц, возможно, прогнозировать возникновение вспышечной заболеваемости.

К основным группам риска по заболеваемости корью относятся профессиональные группы медицинских работников, в которых выявление высокой доли серонегативных лиц, что подтверждает необходимость проведения повторной ревакцинации лиц в этих профессиональных группах.

Полученные нами данные (24,37% серонегативных к вирусу кори среди медицинских работников и более

40% среди учащихся и студентов медицинских колледжей) коррелируют с данными российских и зарубежных исследователей, указывающих на наличие высоких рисков возникновения вспышек кори в образовательных и медицинских учреждениях [1, 6, 7].

Так, при обследовании 97 испанских врачей только 75 участников кросс-секционного исследования (77,3%) имели защитные титры антител к вирусу кори [6]. Использование статистических методов позволило также установить значительное зависимость от возраста ($OR = 1,22$) на уровень антител против кори. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод о необходимости разработки программ вакцинации врачей с учетом их профессиональной деятельности [6].

В печати описаны вспышки кори среди студентов в возрасте от 21 до 25 лет в Индии 2013 г., в Корее в 2014 г., при этом эффективность вакцинации составляла 78% и 60% соответственно [7, 8, 12]. Отмечалось, что большинство случаев кори наблюдалось у студентов, прибывших из различных регионов и проживающих в общежитиях. По мнению авторов, наличие групп студентов с недостаточной иммунной защитой от кори явилось пусковым механизмом для возникновения вспышек, несмотря на относительно высокие показатели вакцинации. При том, что корь детская инфекция, произошло ее «повзросление», что может указывать на необходимость дополнительной ревакцинации в старших возрастных группах.

Выводы

Серомониторинг в группе риска – медицинские работники и студенты медицинских колледжей показал превышение значений серонегативных лиц по сравнению с показателями, характеризующими эпидемиологическое неблагополучие, что может свидетельствовать о неполном

Таблица 1.

Результаты серологического мониторинга противокорьевого иммунитета среди студентов медицинских колледжей и училищ

Table 1. Results of serological monitoring of measles immunity among students of medical colleges and colleges

Учебное заведение Educational institution	Доля положительных результатов, P ± m (95% ДИ)	Доля отрицательных результатов, P ± m (95% ДИ)
Казанский медицинский колледж Kazan Medical College	47,7 ± 2,7 (43,7–51,7)	52,27 ± 2,99 (48,2–56,2)
Набережночелнинский медицинский колледж Naberezhny Chelny Medical College	47,5 ± 2,708 (43,5–51,5)	52,44 ± 2,99 (48,3–56,3)
Буинское медицинское училище Buinsk Medical School	62,54 ± 2,625 (58,6–66,3)	37,46 ± 2,898 (33,7–41,4)
Мензелинское медицинское училище Menzelinsky Medical School	48,0 ± 2,709 (44,0–52,0)	52,0 ± 2,991 (48,0–56,0)
Всего Total	54,93 ± 2,698 (50,9–58,9)	45,07 ± 2,979 (41,1–49,1)

охвате вакцинацией некоторых возрастных групп медицинских работников, о возможном недоучете не привитых в этой категории обследованных или недостоверности данных об иммунизации медицинских работников, а также не эффективности вакцинации или несоблюдении «холодовой цепи».

Полученные результаты указывают на необходимость продолжения проведения исследований по изучению коллективного иммунитета к кори у медицинских работников, студентов средних и высших медицинских учебных заведений, с последующей иммунизацией не иммунных лиц без ограничения по возрасту, а также продолжения стратегии вакцинации в отношении групп риска, в том числе в старших возрастных категориях и в профессиональных сообществах медицинских работников.

В связи с этим, в рамках Глобального стратегического плана борьбы с корью, охватывающего 2012–2020 гг., Программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016–2020 гг.) необходимо:

- для достижения высокого уровня охвата прививками в данных группах «профессионального риска» разработать стратегию повышения охвата прививками 2 дозами живой коревой вакциной (ЖКВ) до уровня 95%. При этом необходимо сосредоточить внимание не только на своевременном проведении плановых профилактических мероприятий в рамках национального календаря профилактических прививок в полном объеме, но и среди лиц, отказывающихся от вакцинации против кори из-за своих религиозных или философских убеждений;
- обеспечить проведение серологического мониторинга за напряженностью коллективного иммунитета к кори в индикаторных группах населения (3–4 лет, 9–10 лет, 16–17 лет, 25–29 лет, 30–35 лет и 40–49 лет);
- выявленных серонегативных к вирусу кори лиц своевременно вакцинировать; лиц с сомнительным результатом – прививать ЖКВ однократно; в случае направления материала на ретестирование в региональный центр, иммунизацию осуществлять после получения результатов исследования; при необходимости проводить дополнительные мероприятия по иммунизации (внеплановой, туровой, подчищающей), которые должны быть направлены на группы населения, в которых уровень иммунитета недостаточен для прекращения эндемичной циркуляции вирусов кори;
- добиться сокращения необоснованных медицинских отводов от прививок против кори;
- усилить контроль за достоверностью сведений об иммунизации, особенно при формировании крупных коллективов; внедрять программы по автоматизированному учету профилактических прививок в медицинских организациях;
- проводить активный надзор за корью и краснухой на территориях с устойчивой спорадической заболеваемостью из расчета не менее 2 случаев, подозрительных на корь и краснуху (с макуло-папулезной сыпью и лихорадкой) на 100 тыс. населения в год;
- своевременно проводить мероприятия в очагах, препятствующих распространению инфекции с оценкой эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий для прогноза заболеваемости и выбора главного направления мероприятий, обеспечивающих защиту населения от кори и краснухи.
- контролировать качество препаратов для вакцинации против кори; обеспечивать регламентированные законодательством условия транспортировки и хранения вакцинных препаратов.

Литература

1. Европейское Региональное Бюро ВОЗ. Доступно по: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2018/europe-observes-a-4-fold-increase-in-measles-cases-in-2017-compared-to-previous-year> Ссылка активна на 15 ноября 2018.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. С. 113–145. Доступно по: <http://24.rospotrebnadzor.ru/documents/ros/147604/> Ссылка активна на 15 ноября 2018.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2017. С. 133–145. Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345 Ссылка активна на 15 ноября 2018.
4. Методические указания МУ 3.1.2943-11. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В).
5. Ackley S.F., Hacker J.K., Enanoria W.T.A., et al. Genotype-Specific Measles Transmissibility: A Branching Process Analysis // *Clin Infect Dis*. 2017. doi: 10.1093/cid/cix974
6. Andani C.J., Castaneda G.P., Fuente G.M., et al. Serological survey of measles, rubella and mumps immunity among pediatric and resident physicians, Valencia, Spain // *Rev Esp Salud Publica*. 2014. Vol. 88, N 5. P. 653–659.
7. Chen C.J., Lee P.I., Hsieh Y.C., et al. Waning population immunity to measles in Taiwan // *Vaccine*. 2012. N 30. P. 6721–6727.
8. Choe Y.J., Park Y.J., Kim J.W., et al. An outbreak of measles in a University in Korea, 2014 // *J Korean Med Sci*. 2017. Vol. 32, N 11. P. 1876–1878.
9. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017 // *Wkly Epidemiol Rec*. 2017. Vol. (17) 92. P. 205–228.
10. Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods // *Statistics in Medicine*. 1998. N 17. P. 857–872.
11. Rathi P., Narendra V., Sathiyar V., et al. Measles Outbreak in the Adolescent Population – Matter of Concern? // *J Clin Diagn Res*. 2017. Vol. 11, N 8. P. LC20–LC23.
12. Seagle E.E., Bednarczyk R.A., Hill T., et al. Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine // *Vaccine*. 2018. pii: S0264–410X(17)31838–8.

References

1. WHO Regional Office for Europe. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2018/europe-observes-a-4-fold-increase-in-measles-cases-in-2017-compared-to-previous-year> Accessed: 15 Nov 2018.
2. State of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2015: State report. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор). Moscow; 2016. P. 113–145. (In Russ.)
3. State of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор). Moscow; 2017; P. 133–145. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345 Accessed: 15 Nov 2018. (In Russ.)
4. Methodological instructions MU 3.1.2943-11. Organization and conduct of serological monitoring of the state of collective immunity to infections controlled by means of specific prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, poliomyelitis, hepatitis B). (In Russ.)
5. Ackley SF, Hacker JK, Enanoria WTA, et al. Genotype-Specific Measles Transmissibility: A Branching Process Analysis. *Clin Infect Dis*. 2017. doi: 10.1093/cid/cix974
6. Andani CJ, Castaneda GP, Fuente GM, et al. Serological survey of measles, rubella and mumps immunity among pediatric and resident physicians, Valencia, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2014;88(5):653–659.
7. Chen CJ, Lee PI, Hsieh YC, et al. Waning population immunity to measles in Taiwan. *Vaccine*. 2012;30:6721–6727.
8. Choe YJ, Park YJ, Kim JW, et al. An outbreak of measles in a University in Korea, 2014. *J Korean Med Sci*. 2017;32(11):1876–1878.
9. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;(17)92:205–228.
10. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in Medicine*. 1998;17:857–872.
11. Rathi P, Narendra V, Sathiyar V, et al. Measles Outbreak in the Adolescent Population – Matter of Concern? *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):LC20–LC23.
12. Seagle EE, Bednarczyk RA, Hill T, et al. Measles, mumps, and rubella antibody patterns of persistence and rate of decline following the second dose of the MMR vaccine. *Vaccine*. 2018;pii:S0264–410X(17)31838–8.

Об авторах

- **Любовь Геннадьевна Авдонина** – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан, заместитель главного государственного санитарного врача Республики Татарстан. +7(843) 238 98 54, Avdonina.LG@tatar.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0611-2102>.
- **Марина Александровна Пятяшина** – д. м. н. руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан. +7(843) 238 98 54, RPN.RT@tatar.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6302-3993>.
- **Гузель Шавхатовна Исаева** – д. м. н., директор Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии, заведующая кафедрой микробиологии Казанского государственного медицинского университета МЗ РФ. +7 (843)236-67-21, guisaeva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>.
- **Ирина Дмитриевна Решетникова** – заместитель директора по научной работе Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии, доцент Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) Федерального университета, +7 (843)236-67-81, reshira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3584-6861>.
- **Юрий Александрович Тюрин** – к. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией иммунологии и разработки аллергенов Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии», ассистент кафедры биохимии и КЛД Казанского государственного медицинского университета. +7 (843) 2389979, tyurin.yurii@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2536-3604>.
- **Сергей Николаевич Куликов** – ведущий научный сотрудник Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии», старший научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) Федерального университета, +7 (843) 2389979, kuliks@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6260-2363>.
- **Лилия Рустемовна Юзлибаева** – к.м.н., начальник отдела эпидемиологического надзора Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан (Татарстан). +7 (843) 238 04 21, Yuzlibaeva.LR@tatar.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8082-0302>.
- **Гилязудинова Гульнара Фанилевна** – врач-эпидемиолог Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии. +7 (843) 236-55-87, florimel17@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9159-2205>.
- **Нияз Маратович Хакимов** – доцент кафедры эпидемиологии Казанского государственного медицинского университета., +7 (843) 236-68-92, hakimniaz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7895-0012>.

About the Authors

- **Lyubov G. Avdonina** – deputy Head of Office of Rosпотребнадзор in the Republic of Tatarstan deputy Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Tatarstan. +7 (843) 238 98 54, Avdonina.LG@tatar.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0611-2102>.
- **Marina A. Pityashina** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Office of Rosпотребнадзор in the Republic of Tatarstan. +7 (843) 238 98 54, RPN.RT@tatar.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6302-3993>.
- **Guzel Sh. Isaeva** – Dr. Sci. (Med.), director of Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, head of the Department of Microbiology of Kazan State Medical University. +7 (843) 236-67-21, guisaeva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>.
- **Irina D. Reshetnikova** – deputy Director of Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Associate Professor of the Institute of Fundamental Medicine and Biology Federal University. +7 (843) 236-67-81, reshira@mail.ru.
- **Yury A. Tyurin** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Research Laboratory for Immunology and Allergen Development of Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Assistant of the Department of Biochemistry of Kazan State Medical University. +7 (843) 2389979, tyurin.yurii@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2536-3604>.
- **Sergey N. Kulikov** – Leading Researcher at the Research Laboratory of Immunology and Allergen Development of Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Senior Researcher of Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Privolzhsky) Federal University. +7 (843) 2389979, kuliks@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6260-2363>.
- **Liliya R. Yuzlibaeva** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiological Surveillance of Office of Rosпотребнадзор in the Republic of Tatarstan. +7 (843) 238 04 21, Yuzlibaeva.LR@tatar.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8082-0302>.
- **Gulnara F. Gilyazutdinova** – epidemiologist of Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (843) 236-55-87, florimel17@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9159-2205>.
- **Niyaz M. Khakimov** – Associate Professor of Department of Epidemiology of Kazan State Medical University. +7 (843) 236-68-92, hakimniaz@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7895-0012>.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-50-54>

Перспективный подход к оценке качества вакцины чумной живой по показателю иммуногенности

С. Е. Гостищева*, Н. В. Абзаева, Е. Л. Ракитина, Д. Г. Пономаренко,
М. В. Костюченко, О. В. Логвиненко, А. Н. Куличенко

ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора,
г. Ставрополь

Резюме

Цель исследования – изучение возможности применения антиген-стимулированных клеточных тестов *in vitro* и технологии цитометрического анализа для контроля иммуногенной активности производственных серий вакцины чумной живой. **Материалы и методы.** В качестве биомodelей использовали белых лабораторных мышей, иммунизированных коммерческим препаратом вакцины чумной живой из штамма *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ в дозах – 8×10^2 , 4×10^3 , 2×10^4 и 1×10^5 живых микробных клеток. Кровь для исследования брали у интактных мышей и на 7, 14 и 21 сут после иммунизации. Интенсивность антигенреактивности лимфоцитов определяли в клеточных тестах *in vitro*, анализируя маркер ранней активации (CD45+CD3+CD25+) лимфоцитов с использованием конъюгированных с флуорохромами моноклональных антител. В качестве специфического антигена использовали комплекс водорастворимых антигенов чумного микроба. **Результаты и обсуждение.** В результате исследования показано, что у животных, вакцинированных дозами 4×10^3 – 1×10^5 живых микробных клеток, наивысший уровень экспрессии лимфоцитами маркера активации при антигенной стимуляции *in vitro* регистрируется на 14 сут после иммунизации, при этом количество CD25-позитивных лимфоцитов в среднем в 6,8 раз выше, чем в контрольной группе. Установлена высокая степень прямой связи (коэффициент корреляции $r = 1,000$) количества выживших животных с увеличением уровня лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации – CD25. Предлагаемая методика может быть использована в качестве дополнительного теста при изучении степени иммуногенности новых (кандидатных) вакцин против чумы.

Ключевые слова: иммуногенность, противочумный иммунитет, проточная цитофлуориметрия, маркер активации лимфоцитов, комплекс водорастворимых антигенов *Yersinia pestis*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Гостищева С. Е., Абзаева Н. В., Ракитина Е. Л. и др. Перспективный подход к оценке качества вакцины чумной живой по показателю иммуногенности. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (1): 50-54. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-50-54>.

Research objective – studying of a possibility of application antigen – stimulated cellular *in vitro* tests and technology of the cytometric analysis for control of immunogene activity of batches of vaccine plague live. **Materials and methods.** As biomodels used white laboratory mice, immunized commercial medicine of vaccine of the plague NIEG line, live from a strain of *Yersinia pestis* EV, in doses – 8×10^2 , 4×10^3 , 2×10^4 and 1×10^5 of living microbic cells. Blood for a research was taken from intact mice and on 7, 14 and 21 days after immunization. The intensity of an antigenreaktivnost of lymphocytes was defined in cellular *in vitro* tests, analyzing a marker of early activation (CD45+CD3+CD25+) of lymphocytes with use of the monoclonal antibodies conjugated from fluorokhroma. As specific antigen used a complex of water-soluble antigens of a plague microbe. **Results.** As a result of a research it is shown that at the animals vaccinated by doses 4×10^3 – 1×10^5 living microbic cells, the highest level of an expression activation marker lymphocytes at anti-gene stimulation of *in vitro* is registered on 14 days after immunization, at the same time the quantity of CD25 – positive lymphocytes are on average 6.8 times higher, than in control group. High degree of direct link (coefficient of correlation of $r = 1,000$) quantities of the survived animals with increase in level of lymphocytes, expressiryushchy markers of early activation – CD25 is established. **Conclusions.** The offered technique can be used as the additional test when studying degree of immunogenicity of new (kandidatny) vaccines against plague.

Key words: immunogenicity, immunity against plague, flowing tsitofluorimetriya, marker of activation of lymphocytes, complex of water-soluble antigens *Yersinia pestis*, white mice

No conflict of interest to declare.

For citation: Gostischeva S. E., Abzaeva N. V., Rakitina E. L. et al. Perspectives approach to the assessment of the quality of the vaccine plague live in terms of immunogenicity. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 50-54. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-50-54>.

* Для переписки: Гостищева Светлана Евгеньевна, биолог научно-производственной лаборатории чумных вакцин Ставропольского противочумного института. 355035, Россия, г. Ставрополь, ул. Советская, 13–15; +7 8652-26-20-50. chumnpl@yandex.ru, stavnipchi@mail.ru
© Гостищева С. Е. и др.

** For correspondence: Gostischeva Svetlana – biologist Scientific and production laboratory plague vaccine Stavropol Plague Control Research Institute. 355035, Russian Federation, Stavropol, St. Soviet, 13–15; +7 (865-2) 26-20-50; chumnpl@yandex.ru, stavnipchi@mail.ru
© Gostischeva S. E. et al.

Введение

Иммунологическая активность – один из основных характеристик вакцины, отражающий ее профилактическую эффективность. Для вакцины чумной живой показатель иммуногенной активности, то есть способность создавать длительный (до 1 года) и достаточный по напряженности иммунитет, измеряется в ED_{50} и не должен превышать 1×10^4 живых микробных клеток (ж.м.к.) для морских свинок и 4×10^4 ж.м.к. для белых мышей [1]. Контроль качества производственных серий вакцины против чумы проводится в соответствии с нормативной документацией на препарат (ПР, ФСП) и предполагает проведение двух этапов – иммунизация и последующее заражение лабораторных животных.

Существенный недостаток регламентированного метода оценки иммуногенности вакцины чумной живой – это необходимость длительного (21 день) содержания зараженных возбудителем чумы животных в специальных условиях, обеспечивающих соблюдение требований биобезопасности при работе с ПБА I группы, и исключение потенциальной опасности работ с вирулентным штаммом чумного микроба.

Наряду с регламентированным способом определения иммуногенности предлагается метод, основанный на количественном учете «феномена переживания» белых мышей. Показатели иммуногенности, полученные при использовании предлагаемого метода, строго коррелируют с показателями ED_{50} изучаемых культур [2].

Несмотря на целый ряд исследований, направленных на разработку информативных методов контроля *in vitro* иммуногенной активности вакцины против чумы, ни один из них так и не нашел практического применения.

В последние годы в лабораторную практику для исследования иммунологической эффективности вакцинации активно внедряются клеточные тесты антиген-стимуляции *in vitro*, основанные на проточно-цитометрическом анализе [3–6]. Технология проточной цитометрии имеет ряд преимуществ, в частности возможность обеспечить количественную оценку и воспроизводимость результатов измерений; анализировать минимальные концентрации клеток и растворенных аналитов в образце; ускорить проведение анализа; использовать компьютерную технику для регистрации, обработки, накопления и хранения информации; организовать внутренний и внешний лабораторный контроль качества исследований. По данным современной литературы, диагностически информативным показателем клеточной антигенреактивности на ранних сроках после иммунизации может выступать маркер активации лимфоцитов CD25 – высокоаффинный рецептор интерлейкина 2 (IL-2R α), экспрессирующийся активированными Т-лимфоцитами. Проведенные ранее исследования указывают на возможность и перспективу использования

антигенспецифических клеточных тестов *in vitro* для оценки формирования поствакцинального противочумного иммунитета в ранние сроки после иммунизации [7–9].

Таким образом, разработка методов контроля иммуногенности и, соответственно, качества вакцинных препаратов – это актуальная задача, решение которой позволит создать эффективные способы оценки протективного действия вакцин.

Цель исследования – изучение возможности применения антиген-стимулированных клеточных тестов *in vitro* и технологии цитометрического анализа для контроля иммуногенной активности производственных серий вакцины чумной живой.

Материалы и методы

В качестве биомодели использовали белых лабораторных мышей. Животных разделили на 4 группы по 30 особей в каждой. Иммунизировали коммерческим препаратом вакцина чумная живая из штамма *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ в дозах – 8×10^2 , 4×10^3 , 2×10^4 и 1×10^5 ж.м.к. – подкожно в объеме 0,2 мл.

Кровь для исследования брали из сердца в объеме 1,0–1,5 мл в утренние часы; до вакцинации у интактных животных (контрольная группа), а так же на 7, 14 и 21 сутки после иммунизации (у 6 животных из каждой группы). Опыты проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕС) и одобренных комитетом по биомедицинской этике НИИ физиологии СО РАМН.

Постановку реакции для выявления маркеров активации лимфоцитов осуществляли в течение 24 ч после взятия крови. Интенсивность антигенреактивности лимфоцитов определяли в клеточных тестах *in vitro*, анализируя количество CD45 + CD3 + CD25 + лимфоцитов с использованием конъюгированных с флуорохромами моноклональных антител (Beckman Coulter, США). В качестве специфического антигена использовали комплекс водорастворимых антигенов чумного микроба (BrAg), приготовленный по методике Е. Н. Афанасьева [10]. В контрольной пробе с целью выявления возможной спонтанной активации лимфоцитов клетки обрабатывали стерильным 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида.

Учет результатов производили с помощью проточного цитометра FACS Calibur с программным обеспечением CellQuestPro (Becton Dickinson, США).

Для выявления связи протективного иммунитета против чумы с уровнем интенсивности экспрессии маркеров активации на 21 сутки после иммунизации животных из всех групп (по 6 особей из каждой группы) заражали подкожно вирулентным штаммом *Y. pestis* 231 в дозе 200 ДЦЛ. Через 21 сутки после заражения рассчитывали ED_{50} по формуле

Original Articles

G. Kärber (в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева):

$$\lg ED_{50} = \lg D_n - S(\Sigma L_i - 0,5), \text{ где}$$

S – логарифм кратности разведений;
 $\lg D_n$ – логарифм максимальной иммунизирующей (фактической) дозы;
 L_i – отношение числа животных, выживших при иммунизации данной дозой к общему числу, которым эта доза была введена;
 индекс i – соответствует номеру дозы, если считать наименьшую из испытанных доз первой;
 ΣL_i – сумма значений, найденных для всех испытанных доз.

Ранговый коэффициент корреляции Спирмена подсчитывали по формуле:

$$r = 1 - \frac{6 \times \Sigma d^2}{n(n^2 - 1)},$$

где Σd^2 – сумма квадратов разностей рангов, а n – число парных наблюдений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных статистических программ, определяли среднее значение анализируемого показателя (M), ошибку средней арифметической (m). Достоверность

уровня различий сравниваемых величин оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У интактных животных количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации при воздействии ВpAg, составило $4,33 \pm 0,51\%$, при воздействии 0,9% раствором натрия хлорида – $3,82 \pm 0,38\%$.

Во все периоды обследования животных спонтанной активации лимфоцитов не зафиксировано.

На 7, 14 и 21 сутки у животных, иммунизированных вакциной против чумы дозой 8×10^2 ж.м.к., содержание лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD25 после стимуляции клеток комплексом водорастворимых антигенов оставалось на уровне контрольных значений.

У мышей, иммунизированных дозой 4×10^3 ж.м.к., на 14 сутки содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации, после стимуляции антигеном повышалось и составляло $33,53 \pm 4,88\%$. Количество антигенстимулированных клеток у животных, иммунизированных дозой 2×10^4 ж.м.к., на 14 сутки достигало $39,28 \pm 6,58\%$, на 21 сут. – $16,37 \pm 3,35\%$.

При иммунизации самой высокой дозой 1×10^5 ж.м.к., увеличение лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD25 в условиях

Рисунок 1.
Динамика количества специфически активированных лимфоцитов (CD25-позитивных) в крови у животных из групп сравнения

Figure 1. Dynamics of the number of specifically activated lymphocytes (CD25-positive) in the blood of animals from the comparison groups

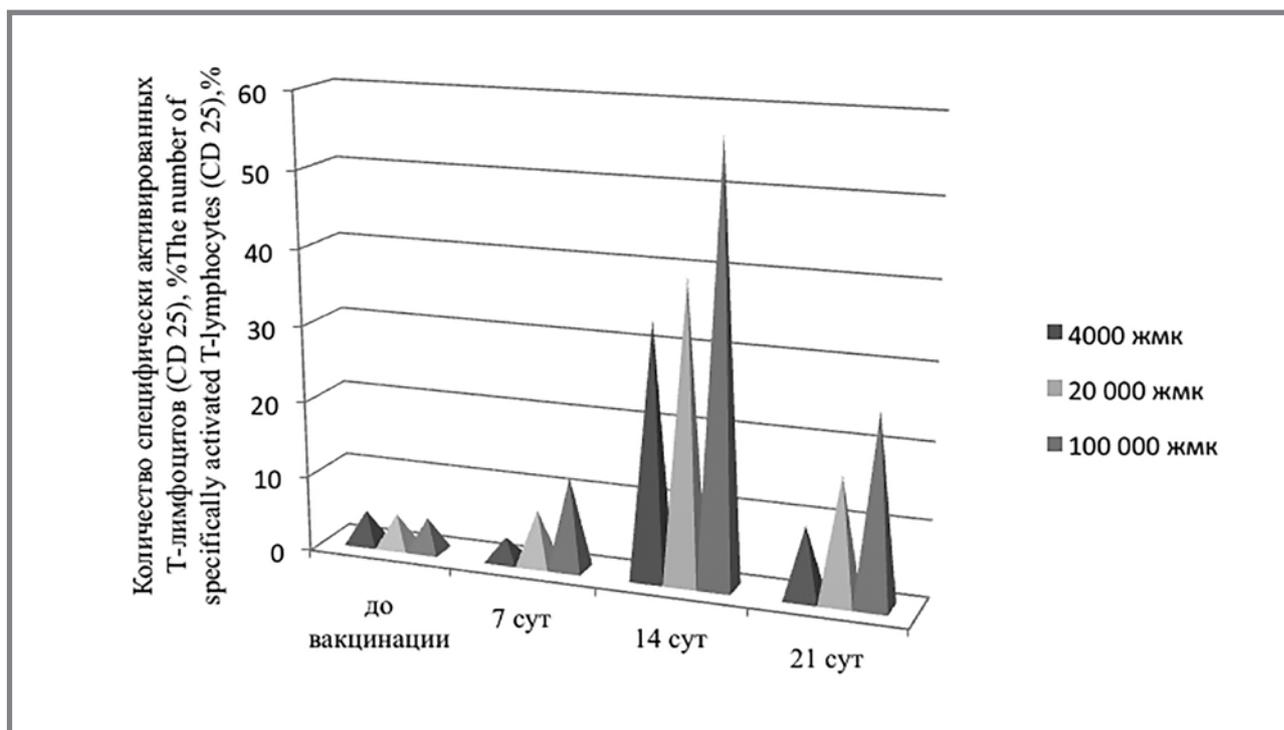


Таблица 1.

Сравнительная оценка показателей иммуногенности вакцины чумной живой

Table 1. Comparative evaluation of the immunogenicity of the plague vaccine alive

Доза иммунизации, ж.м.к. Dose of immunization, g.m.k.	Лимфоциты экспрессирующие CD25, % Lymphocytes expressing CD25, %				Определение иммуногенности вакцины чумной живой с использованием биопробы Determination of the immunogenicity of the plague vaccine live using a bioassay		
	до вакцинации before vaccination	ч/з 7 сут после вакцинации 7 days after vaccination	ч/з 14 сут после вакцинации 14 days after vaccination	ч/з 21 сут после вакцинации 21 days after vaccination	количество животных в опыте number of animals in the experiment	количество выживших животных number of surviving animals	ЕД ₅₀ , ж.м.к. g.m.k.
800	4,33±0,48	3,58±0,22	4,29±0,47	3,91±0,64	6	0	13420
4 000		3,04±0,75	33,54±4,46	9,40±1,89	6	1	
20 000		7,15±0,85	39,28±6,01	16,36±3,00	6	3	
100 000		12,09±1,10	56,81±5,33	24,91±2,04	6	6	

стимуляции ВpAg, отмечалось на 7, 14 и 21 сутки до $12,09 \pm 1,20\%$; $56,88 \pm 5,84\%$ и $24,91 \pm 2,23\%$, что статистически выше контрольных значений.

Анализ результатов исследования показал, что у животных, вакцинированных дозами 4×10^3 , 2×10^4 и 1×10^5 ж.м.к., наивысший уровень экспрессии лимфоцитами маркера активации при антигенной стимуляции *in vitro* регистрировался на 14 сутки после иммунизации (рис. 1).

Для определения возможности применения ранее описанной методики в качестве контроля протективного действия вакцины против чумы проводили сравнительное изучение уровня интенсивности экспрессии маркера ранней активации и наличия поствакцинального иммунитета, определяемого по показателю ЕД₅₀. Для подтверждения напряженности иммунитета на 21 сутки после иммунизации (срок формирования поствакцинального иммунитета против чумы) по 6 животных каждой группы заражали подкожно 200 ДЦЛ вирулентного штамма *Yersinia pestis* 231. ЕД₅₀ рассчитывали через 21 сутки после заражения по приведенной выше формуле.

Количество выживших в опыте животных сравнивали с повышением уровня лимфоцитов, экспрессирующих антигенспецифические рецепторы CD25, рассчитывая коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Установлена очень высокая степень прямой связи (коэффициент корреляции $r = 1,000$) количества выживших животных с увеличением уровня лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации. Полученные данные по количеству выживших животных в каждой группе вакцинированных коррелируют с изменением количества CD25-лимфоцитов (табл. 1).

Анализ результатов проведенных исследований показал, что при воздействии *in vitro* комплекса антигенов чумного микроба (ВpAg) на

лимфоциты иммунизированных против чумы биомоделей, наблюдается статистически значимое ($p > 0,05$) усиление экспрессии маркера ранней активации – CD25. Экспериментально установлено, что интенсивность антигенреактивности лимфоцитов четко коррелирует с иммунизирующей дозой. При увеличении концентрации живых микробных клеток *Y. pestis* EV во вводимой животным вакцине в крови у биомоделей отмечается пропорциональное повышение количества CD25- лимфоцитов после стимуляции ВpAg в условиях *in vitro*.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали возможность и перспективу применения антиген-специфического клеточного теста *in vitro* с детекцией CD25 на активированных лимфоцитах для оценки степени формирования иммунного ответа при вакцинации против чумы.

Предложенный новый подход для оценки специфической активности противочумной вакцины имеет ряд преимуществ:

- не требует проведения исследований с заражением экспериментальных (вакцинированных) животных высоковирулентным штаммом возбудителя чумы;
- может быть выполнен в сжатые сроки (24 ч);
- дает возможность количественно оценить активность специфического клеточного иммунитета, как ведущего звена иммунной защиты против чумы.

В перспективе предложенный подход можно использовать в качестве дополнительного контрольного теста при изучении степени иммуногенности новых (кандидатных) вакцин против чумы в сравнении с зарегистрированными препаратами и для специалистов, проводящих исследования в области

определения иммуногенности вакцин с использованием антигенспецифических клеточных тестов *in vitro* и проточно-цитометрического анализа.

Литература

1. Фармакопейная статья предприятия ФСП 42-8654-07 ЛСР-005759/08-220708 «Вакцина чумная живая, лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций, кожного скарификационного нанесения и ингаляций». Ставрополь; 2007.
2. Апарин Г.П., Вершинина Т.И. Методические рекомендации по определению степени иммуногенности авирулентных штаммов чумного микроба для белых мышей. Иркутск; 1984.
3. Костюченко М.В., Пономаренко Д.Г., Ракитина Е.Л. и др. Перспектива оценки антигенреактивности лимфоцитов *in vitro* для диагностики острого бруцеллеза // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 91–96.
4. Рыжикова С.Л., Дружинина Ю.Г., Рябичева Т.Г. и др. Продукция цитокинов клетками крови как показатель напряженности поствакцинального клеточного иммунитета // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 1. С. 57–61.
5. Саркисян Н.С., Пономаренко Д.Г., Логвиненко О.В., и др. Интенсивность специфической сенсibilизации и иммунный статус у больных бруцеллезом // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 4. С. 365–372.
6. Шуковская Т.Н., Фирстова В.В., Кравцов А.Л. и др. Оценка приобретенного иммунитета против сибирской язвы по степени повреждения лейкоцитов крови *in vitro* антраксином // Проблемы особо опасных инфекций. 2007. № 93. С. 81–84.
7. Куличенко А.Н., Абзаева Н.В., Гостищева С.Е. и др. Использование антигенспецифических клеточных тестов *in vitro* для оценки формирования поствакцинального противочумного иммунитета // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 2. С. 203–208.
8. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self // J Nat Immunol. 2005. Vol. 6, N 4. P. 345–352.
9. Firstova V.V., Mokrievich A.N., Pavlov V.M., et al. Immunological Markers that Correlate with Protection Immunity Against Tularemia Infection // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2014. N 808. P. 15–23.
10. Афанасьев Е.Н., Таран И.Ф., Тюменцева И.С. Антигенная структура бруцелл. Сообщ. I. Сравнительная оценка методов выделения водорастворимых антигенов бруцелл. Ставрополь; 1986.

References

1. Pharmacopoeial article of the enterprise FSP 42-8654-07 LSR-005759/08-220708 Vaccine plague alive, lyophilizate for the preparation of suspension for injections, cutaneous scarification and inhalation; 2007. (In Russ.)
2. Aparin GP, Vershinina TI. Methodological recommendations for determining the degree of immunogenicity of avirulent strains of plague microbe for white mice. Irkutsk; 1984. (In Russ.)
3. Kostyuchenko MV, Ponomarenko DG, Rakitina EL, et al. The prospect of evaluating the antigen reactivity of lymphocytes *in vitro* for the diagnosis of acute brucellosis. *Infekciya i immunitet [Infection and immunity]*. 2017;7(1):91–96. (In Russ.)
4. Ryzhikova SL, Druzhinina YuG, Ryabicheva TG, et al. Production of cytokines by blood cells as an indicator of the intensity of postvaccinal cellular immunity. *Citokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation]*. 2009;8(1):57–61. (In Russ.)
5. Sarkisyan NS, Ponomarenko DG, Logvinenko OV, et al. Intensity of specific sensitization and immune status in patients with brucellosis. *Medicinskaya immunologiya [Medical immunology]*. 2016;18(4):365–372. (In Russ.)
6. Shchukovskaya TN, Firstova VV, Kravtsov AL. Evaluation of acquired immunity against anthrax in terms of the degree of damage of blood leukocytes *in vitro* with anthraxin. *Problemy osobo opasnykh infekcij [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2007;93:81–84. (In Russ.)
7. Kulichenko AN, Abzaeva NV, Gostishcheva SE, et al. Use of antigen-specific cell tests *in vitro* to assess the formation of post-vaccinal antiplague immunity. *Infekciya i immunitet [Infection and immunity]*. 2017;7(2):203–208. (In Russ.)
8. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *J Nat Immunol*. 2005; 6(4):345–352. doi: 10.1038/nri1178
9. Firstova VV, Mokrievich AN, Pavlov VM, et al. Immunological Markers that Correlate with Protection Immunity Against Tularemia Infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;808:15–23. doi: 10.1007/978-81-322-1774-9_2.
10. Afanasiev EN, Taran IF, Tyumentseva IS. Antigenic structure of *Brucella*. Messaging. I. Comparative evaluation of methods for the isolation of water-soluble antigens brutsell. *Stavropol*; 1986. (In Russ.)

Об авторах

- **Светлана Евгеньевна Гостищева** – биолог Научно-производственной лаборатории чумных вакцин Ставропольского противочумного института, 355035, Россия, г. Ставрополь, ул. Советская, 13–15. chumnp@yandex.ru или stavnipchi@mail.ru. Тел./факс: +7 (865-2) 26-20-50.+7 906-472-08-28
- **Наталья Вячеславовна Абзаева** – к. б. н., заведующая Научно-производственной лаборатории чумных вакцин Ставропольского противочумного института, тел.: +7 909-750-92-38
- **Екатерина Львовна Ракитина** – к. м. н., врач клинической лабораторной диагностики сектора ИИПОИЗ лаборатории бруцеллеза Ставропольского противочумного института
- **Дмитрий Григорьевич Пономаренко** – к. б. н., заведующий лабораторией бруцеллеза Ставропольского противочумного института
- **Марина Владимировна Костюченко** – биолог лаборатории бруцеллеза Ставропольского противочумного института
- **Ольга Васильевна Логвиненко** – к. б. н., заведующий сектором лабораторией бруцеллеза Ставропольского противочумного института
- **Александр Николаевич Куличенко** – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор института Ставропольского противочумного института. 355035, Россия, г. Ставрополь, ул. Советская, 13–15. chumnp@yandex.ru или stavnipchi@mail.ru. Тел./факс: +7 (865-2) 26-20-50.

Поступила: 7.09.2018. Принята к печати: 15.01.2019.

About the Authors

- **Svetlana E. Gostischeva** – biologist of scientific and production laboratory of plague vaccines of Stavropol Plague Control Research Institute. 355035, Russian Federation, Stavropol, St. Soviet, 13–15. +7 (865-2) 26-20-50. chumnp@yandex.ru, stavnipchi@mail.ru
- **Natalia V. Abzaeva** – Cand. Sci. (Biol.), head of the production laboratory of plague vaccine research and production of Stavropol Plague Control Research Institute.
- **Ekaterina L. Rakitina** – Cand. Sci. (Med.), doctor of clinical laboratory diagnostics, sector IIPoolz laboratory brucellosis of Stavropol Plague Control Research Institute.
- **Dmitry G. Ponomarenko** of Cand. Sci. (Biol.) – head of the laboratory of brucellosis of Stavropol Plague Control Research Institute.
- **Marina V. Kostuchenko** – biologist of laboratory brucellosis of Stavropol Plague Control Research Institute.
- **Oлга V. Logvinenko** – Cand. Sci. (Biol.), head of sector of laboratory brucellosis of Stavropol Plague Control Research Institute.
- **Alexander N. Kulichenko** – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Stavropol Plague Control Research Institute. 355035, Russian Federation, Stavropol, St. Soviet, 13–15. +7 (865-2) 26-20-50, chumnp@yandex.ru, stavnipchi@mail.ru

Received: 7.09.2018. Accepted: 15.01.2019.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66>

Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь

М. О. Антипов*, А. Я. Миндлина

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

Резюме

Актуальность. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы широко распространены в мире, имеют высокую социальную и экономическую значимость, при этом роль инфекционных болезней в формировании хронических болезней органов пищеварения неинфекционной природы изучена недостаточно.

Цель дать эпидемиологическую характеристику неинфекционных заболеваний органов пищеварения и определить влияние острых кишечных инфекций на развитие хронических заболеваний органов пищеварения. **Материалы и методы.** Был проведен общий ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы в Российской Федерации за 15-летний период (2002–2017 гг.) и углубленный за 2010–2017 гг. Для статистической обработки использовались методы наименьших квадратов, корреляционный анализ по методу Пирсона и регрессионный анализ. Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. **Результаты.** В период подъема заболеваемости органов пищеварения неинфекционной этиологии (2010–2017 гг.) в РФ определяется сильная прямая корреляционная связь между заболеваемостью пищеварительной системы неинфекционной и инфекционной природы. Установлено, что наиболее существенное влияние на развитие болезней печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и кишечника оказывают гепатит А, энтеровирусная, ротавирусная и норовирусная инфекции. **Вывод.** Острые кишечные инфекции увеличивают риск развития хронических болезней органов пищеварения. Профилактика инфекционных заболеваний позволит снизить распространение хронических неинфекционных болезней пищеварительного тракта.

Ключевые слова: болезни органов пищеварения, болезни печени, болезни поджелудочной железы, острые кишечные инфекции, корреляционная зависимость

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Антипов М. О., Миндлина А. Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. Эпидемиологическая взаимосвязь. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (1): 55-66. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66>.

Infectious and Non-infectious Diseases of the Digestive System. Epidemiological Interrelation

M. O. Antipov*, A. Ya. Mindlina

Sechenov First Moscow State University, Moscow

Abstract

Background. Infectious and non-infectious diseases of the digestive system are common in Russia and worldwide and have major social and economic significance, yet the importance of infectious diseases in development of chronic digestive disorders is not adequately studied.

The study aims to define epidemiologic characteristics of non-infectious diseases of the digestive system and to assess the influence of enteric infections on chronic digestive disorders development.

Materials and methods. The authors conducted a retrospective epidemiologic analysis of incidence and prevalence of infectious and non-infectious digestive diseases in Russia in the period between 2002 and 2017 and in-depth for 2010–2017. Statistical analysis was done using least square method, Pearson correlation and regression analysis and statistical processing was performed using the Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics software. **Findings.** During the incidence growth period for non-infectious diseases (2010–2015) in Russia a strong positive correlation is detected between incidences of infectious and non-infectious digestive diseases. In particular, Hepatitis A, Enterovirus, Rotavirus and Norovirus infections have to most significant impact on liver, biliary

* Для переписки: Антипов Максим Олегович, Сеченовский Университет, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины. +7(903)195-26-62. antipov-max@mail.ru © Антипов М. О. и др.

** For correspondence: Antipov Maksim Olegovich, Sechenov University. 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, 2. antipov-max@mail.ru. +7(903)195-26-62. ©Antipov M. O. et al.

tract diseases, pancreas and intestinal diseases. **Conclusion.** Enteric infections increase the risk of development of chronic digestive diseases. Prevention of infectious diseases will allow to decrease incidence of chronic digestive diseases.

Keywords: digestive system diseases, liver diseases, pancreas diseases, acute enteric infections, correlation dependance

No conflict of interest to declare.

For citation: Antipov M. O., Mindlina A. Ya. Infectious and Non-infectious Diseases of the Digestive System. *Epidemiological Interrelation. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 55-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-55-66>.

Введение

Болезни органов пищеварения являются проблемой отечественного и мирового здравоохранения на протяжении длительного времени. Актуальность проблемы неинфекционных заболеваний органов пищеварения определяется их широкой распространенностью и весомой социальной и экономической значимостью. Число смертей от хронических болезней органов пищеварения в 2017 г. в РФ составляло 69 274 случаев и занимало пятое место среди всех причин смерти [1]. Целенаправленных оценок экономических потерь от болезней органов пищеварения в Российской Федерации не проводилось, но, экстраполируя западные данные, можно предположить, что эти затраты будут крайне велики. Так, в США на неинфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта приходится около 4,6 млн госпитализации и ежегодно более 142 млрд долларов США экономических затрат, связанных с этими заболеваниями [2].

При этом исследований, посвященных изучению эпидемиологических закономерностей неинфекционных заболеваний крайне мало [3–16]. Недостаточно внимания уделяется выявлению причин развития неинфекционных болезней. В частности, недооценивается влияние острых кишечных инфекций на развитие хронических болезней органов пищеварения.

Цель работы – дать эпидемиологическую характеристику заболеваемости органов пищеварения неинфекционной этиологии и определить влияние острых кишечных инфекций на развитие хронических болезней органов пищеварения.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы за 15-летний период (2002–2017 гг.).

Выборка данных для ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости органов пищеварения неинфекционной этиологии проводилась из форм государственной статистики № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» за 2010–2017 гг. (общее число неинфекционных заболеваний органов пищеварения и число впервые выявленных

неинфекционных заболеваний органов пищеварения); № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (заболеваемость инфекционными заболеваниями органов пищеварения) за 2002–2017 гг., № 14 «Сведения о деятельности стационара» (число умерших в стационаре от неинфекционных заболеваний органов пищеварения) за 2010–2017 гг.; формы Государственной службы статистики «Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2017 гг.».

Проанализированы уровни и динамика заболеваемости и распространенности болезней органов пищеварения среди общего населения и по четырем возрастным группам (дети в возрасте 0–14 лет, дети в возрасте 15–17 лет, взрослые допенсионного возраста и взрослые пенсионного возраста). Расчет темпов прироста/снижения заболеваемости и распространенности был проведен с применением метода наименьших квадратов.

Для выявления зависимости между заболеваемостью и распространенностью болезней органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы были проведены корреляционный анализ по методу Пирсона и регрессионный анализ (линейная регрессия). Наличие зависимости рассматривалось по первичной заболеваемости органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. В частности, корреляционная зависимость определялась между заболеваемостью отдельными наиболее актуальными для современной эпидемиологической ситуации инфекционными антропонозами (ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, гепатит А) всего населения РФ и заболеваемостью и распространенностью хронических неинфекционных заболеваний органов пищеварения (болезни печени, в том числе фиброз и цирроз печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, кишечника) в период подъема заболеваемости в 2010–2017 гг. Статистическая обработка проводилась в программах Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics.

Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости органов пищеварения неинфекционной этиологии с 2002 по 2017 г. показал наличие двух периодов с разнонаправленными тенденциями. С 2002 до 2010 г. регистрировалось снижение уровня заболеваемости

с темпом снижения 0,8%, в то время как с 2010 по 2017 г., после достижения наименьшего уровня заболеваемости в 2011 г. (4767 на 100 тыс. населения) наблюдался подъем с темпом роста 0,88%.

Интерес с эпидемиологической точки зрения представляет период подъема заболеваемости, начавшийся в 2010–2011 гг., и наиболее выражено продолжавшийся до 2015 г. и менее – в последующие два года (2016–2017 гг.). На протяжении этих лет наибольший вклад в общую заболеваемость неинфекционными болезнями органов пищеварения вносили гастриты и дуодениты (табл. 1), чей удельный вес в 2017 г. составил 14,45%, но при этом наблюдалось увеличение удельного веса хронических болезней кишечника (K55-K64 по МКБ-10), их доля выросла с 7,30 (2010 г.) до 10,14% (2015 г.). При этом отмечалось уменьшение удельного веса хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей с 10,23 (2010 г.) до 9,37% (2015 г.). Доля неинфекционных энтеритов и колитов незначительно снижалась (с 3,18 до 2,85%), доля болезней печени оставалась почти неизменной, на уровне 1,48–1,49% (2010–2014 гг.) с повышением до 1,8% (2017 г.).

Несколько иная ситуация выявлена при анализе распространенности (общего числа) неинфекционных заболеваний пищеварительной системы (табл. 1). Наибольший удельный вес имеют гастрит и дуоденит (практически на одном уровне: 23,96% (2010 г.), 3,87% (2017 г.)). На втором месте болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей, при том, что их доля уменьшилась с 16,65% (2010 г.) до 14,41% (2017 г.). Сократилась и доля язвенной болезни (с 9,31 до 7,35%). Выросла в рассматриваемый период (2010–2017 гг.) доля болезней поджелудочной железы (на более чем 1%) и прочих болезней органов пищеварения (на более чем 7%).

Тенденцией к подъему заболеваемости характеризовались 2010–2017 гг., в частности рост болезней кишечника (без учета неинфекционного энтерита и колита) — с 245,76 до 358,06 на 100 тыс. населения в 2015 г.; темп прироста 7,17%¹, болезни печени (с 48,72 до 61,2 на 100 тыс. населения в 2017; темп прироста 4,03%), а также относящиеся к ним неалкогольные фиброзы и циррозы печени (с 9,88 до 13,1 на 100 тыс. населения; темп прироста 5,4%) (см. табл. 2). Снижается первичная заболеваемость наиболее распространенными заболеваниями пищеварительного тракта – гастритом и дуоденитом – с 526,1 до 490,7 на 100 тыс. населения (темп снижения –0,63%). Наблюдалось наиболее отчетливое сокращение показателя заболеваемости язвенной болезнью: с 96,25 до 79,5 на 100 тыс. населения (темп снижения -2,21%). Правда, повысилась первичная заболеваемость болезнями поджелудочной железы: с 119,91 до 150,9 на 100 тыс. населения (темп

прироста 5,07%), причем отмечается, что заболеваемость острым панкреатитом уменьшилась с темпом –0,37% (с 45,1 до 43,45 на 100 тыс. населения), что дает основание судить о постепенном снижении его доли в заболеваемости болезнями поджелудочной железы и увеличении доли иных заболеваний, таких как хронический панкреатит (в т.ч. инфекционный).

Схожие тенденции наблюдаются и в распространенности неинфекционных заболеваний кишечника. Распространенность гастрита и дуоденита повышалась с 2713,3 до 2762,7 на 100 тыс. населения с темпом прироста 0,36%. Распространенность болезней печени (в том числе фиброза и цирроза) продолжала расти с темпами прироста соответственно 2,11 и 3,66%. Снижается распространенность язвенной болезни с 1053,91 до 850,4 на 100 тыс. населения (темп снижения –3,18%), а также неинфекционных энтеритов и колитов (288,46 до 268,3 на 100 тыс. населения; темп снижения –1,41%), и болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей (от 1885,07 до 1668,6 на 100 тыс. населения, темп снижения –1,65%). Распространенность болезней поджелудочной железы продолжает расти (с 779,07 до 917,4 на 100 тыс. населения, темп прироста 2,4%, причем распространенность входящего в эту группу болезней острого панкреатита снижалась с темпом -1,8%. Для ряда заболеваний в 2014 г. был отмечен пик распространенности, в частности это касалось гастрита и дуоденита – 2789,5 на 100 тыс. населения, а болезней желчного пузыря – 1845,03 на 100 тыс. населения).

При анализе показателей заболеваемости и распространенности по четырем выбранным возрастным группам населения было отмечено снижение заболеваемости и распространенности всех неинфекционных заболеваний органов пищеварения в группе детей до 14 лет. В годы наиболее активного подъема с 2010 по 2015 г. первичная заболеваемость снизилась с 8446,1 до 7322,3 на 100 тыс. детского населения (темп снижения –1,9%), распространенность снизилась с 14845,6 до 13272,7 на 100 тыс. населения. При этом наблюдался рост заболеваемости и распространенности в группе взрослых трудоспособного возраста. Заболеваемость повысилась с 2200,9 до 2620,7 на 100 тыс. контингента, а распространенность – с 14077,8 до 15869,0 на 100 тыс. контингента. С 2010 по 2015 г. также наблюдался рост первичной заболеваемости в группах подростков 15–17 лет и взрослых старше пенсионного возраста с темпами роста соответственно 1,45 и 2,94%. Распространенность в этих двух группах оставалась относительно стабильной на уровне приблизительно 19500 и 15000 тыс. на 100 тыс. населения соответствующей группы. Данные 2016–2017 гг. отсутствуют.

Тенденции в заболеваемости и распространенности неинфекционных болезней пищеварительной системы в отдельных возрастных группах

¹ По 2017 и 20017 гг. нет данных.

Таблица 1
Заболееваемость и удельный вес отдельных неинфекционных заболеваний среди впервые выявленных болезней органов пищеварения, зарегистрированных в 2010–2017 гг.
Table 1. Incidence and relative share of non-infectious digestive diseases among all incident digestive diseases in Russia in 2010–2017

Болезни органов пищева- рения Digestive diseases	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки Peptic ulcer	9,31%	1053,91	8,97%	1006,24	8,42%	957,41	8,06%	921,39	7,53%	910,07	7,45%	872,30	7,23%	849,09	7,35%	850,37
Гастрит и дуоденит Gastritis and duodenitis	23,96%	2713,30	23,89%	2680,87	23,61%	2684,33	23,66%	2703,40	23,09%	2789,50	23,38%	2738,48	23,26%	2730,69	23,87%	2762,73
Неинфекционный энтерит и колит Non-infectious enteritis and colitis	2,62%	296,70	2,57%	288,46	2,51%	285,77	2,49%	284,11	2,33%	281,65	2,33%	273,23	2,30%	270,06	2,32%	268,35
Другие болезни кишечника Other intestinal diseases	3,98%	450,69	4,49%	504,29	4,78%	543,86	4,90%	560,31	5,03%	608,30	5,44%	637,77	н/д	н/д	н/д	н/д
Болезни печени Liver diseases	2,70%	305,50	2,74%	307,44	2,72%	309,67	2,78%	317,10	2,74%	331,47	2,83%	331,22	2,92%	343,04	3,03%	351,03

Болезни органов пищеварения Digestive diseases	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Распространенность (на 100 тыс. нас.) Prevalence (per 100,000 pop.)
из них: фиброз и цирроз печени Liver fibrosis and cirrhosis	0,56%	63,16	0,59%	66,45	0,60%	68,27	0,61%	69,61	0,60%	72,49	0,65%	75,85	0,68%	80,04	0,70%	81,54
Болезни желчного пузыря, желчево- водящих путей Gallbladder and Biliary Tract Disease	16,65%	1885,07	16,37%	1836,65	15,94%	1812,93	15,95%	1822,13	15,27%	1845,03	14,87%	1742,22	14,34%	1683,21	14,41%	1668,60
Болезни подже- лудочной железы Pancreas diseases	6,88%	779,07	7,05%	791,43	7,16%	814,57	7,52%	858,81	7,24%	874,27	7,51%	879,65	7,66%	899,42	7,92%	917,35
из них: острый панкреатит Acute pancreatitis	0,45%	50,92	0,43%	48,46	0,43%	48,67	0,42%	47,68	0,40%	48,64	0,38%	44,92	н/д	н/д	н/д	н/д
Прочее Other	33,90%	3839,12	33,92%	3805,84	34,85%	3962,90	34,64%	3957,95	36,77%	4442,33	36,19%	4238,52	42,29%	4966,03	41,10%	4757,53

Таблица 2.
Распространенность и удельный вес отдельных неинфекционных заболеваний среди болезней органов пищеварения, зарегистрированных в 2010–2017 гг.
Table 2. Prevalence and relative share of non-infectious diseases among all digestive diseases in Russia in 2010–2017

Болезни органов пищеварения Digestive diseases	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)	Уд. вес Relative share	Заболеваемость Incidence (на 100 тыс. нас.) (per 100,000 pop.)
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки Peptic ulcer	2,86%	96,25	2,72%	90,69	2,50%	86,95	2,35%	83,01	2,17%	80,76	2,43%	85,71	2,34%	83,54	2,34%	79,51
Гастрит и дуоденит Gastritis and duodenitis	15,63%	526,41	14,91%	497,18	14,13%	492,08	13,99%	493,46	13,50%	501,99	13,87%	489,64	13,86%	494,49	14,45%	490,69
Неинфекционный энтерит и колит Non-infectious enteritis and colitis	3,18%	107,04	3,13%	104,39	3,00%	104,39	2,95%	103,87	2,74%	101,80	2,80%	98,71	2,80%	99,76	2,85%	96,64
Другие болезни кишечника Other intestinal diseases	7,30%	245,76	8,39%	279,90	8,88%	309,08	8,96%	316,03	9,39%	349,34	10,14%	358,06	н/д	н/д	н/д	н/д
Болезни печени Liver diseases	1,45%	48,72	1,48%	49,34	1,40%	48,84	1,44%	50,65	1,49%	55,27	1,69%	59,60	1,72%	61,31	1,80%	61,16
Из них: фиброз и цирроз печени Liver fibrosis and cirrhosis	0,29%	9,88	0,29%	9,80	0,29%	9,95	0,28%	9,87	0,29%	10,78	0,36%	12,74	0,38%	13,60	0,38%	13,06
Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей Gallbladder and biliary tract disease	10,23%	344,34	10,17%	339,17	9,65%	336,08	9,69%	341,79	9,46%	351,63	9,21%	325,03	9,06%	323,24	9,37%	318,24
Болезни поджелудочной железы Pancreas diseases	3,56%	119,91	3,49%	116,46	3,46%	120,60	4,25%	149,74	3,47%	128,96	4,04%	142,68	4,18%	149,26	4,44%	150,88
Из них: острый панкреатит Acute pancreatitis	1,34%	45,10	1,34%	44,62	1,30%	45,13	1,26%	44,35	1,23%	45,68	1,23%	43,45	н/д	н/д	н/д	н/д
Прочее Other	55,79%	1878,46	55,70%	1857,29	56,98%	1984,44	56,37%	1988,09	57,79%	2148,80	55,82%	1970,49	66,04%	2356,39	64,75%	2199,11

также различались. Так, в группах детей и подростков наблюдалась тенденция к снижению первичной заболеваемости гастритом и дуоденитом, в то время как в группах трудоспособного населения и старшего возраста повышалась с темпами прироста 1,86 и 2,25% соответственно. Отмечается и заметное увеличение заболеваемости болезнями кишечника, не включающими неинфекционный энтерит и колит, среди детей и подростков. Для первичной заболеваемости детей до 14 лет темп прироста составил 17,33%, и эта патология вышла на первое место по заболеваемости среди этой возрастной группы, достигнув в 2015 г. 1179,9 на 100 тыс. контингента.

При анализе причин подъема заболеваемости болезнями органов пищеварения после длительного спада, целесообразно рассмотреть возможные связи этой группы инфекции с рядом факторов риска, одним из которых являются инфекции пищеварительной системы, поскольку одним из отдаленных последствий перенесенных кишечных инфекций могут стать развитие или хронизация неинфекционных заболеваний пищеварительной системы [17]. В частности, получены доказательства этиопатогенетической связи хронических гастроэнтерологических заболеваний (таких как синдром дисахаридной недостаточности) с хронической персистирующей ротавирусной инфекцией [18].

Антропонозные инфекционные заболевания характеризовались в исследуемый период ростом с 403,83 до 484,03 на 100 тыс. населения и темпом прироста 1,7% (рис. 1). При этом отмечается,

что рост неинфекционной заболеваемости органов пищеварения отмеченный с 2011 г. начался на следующий год после резкого подъема заболеваемости впервые выявленными инфекционными антропонозами пищеварительной системы, произошедшего в 2010 г., когда заболеваемость достигла 504,58 на 100 тыс. населения (наивысший показатель в период углубленного изучения). Корреляционный анализ показал, что связь инфекционной и неинфекционной заболеваемости в 2010–2015 гг. сильная (коэффициент корреляции 0,711), что подтверждается регрессионным анализом (см. рис. 1).

В качестве наглядного подтверждения влияния инфекционных заболеваний пищеварительного тракта на неинфекционные болезни органов пищеварения выбраны четыре распространенных инфекции ротавирусная, энтеровирусная, гепатит А и норовирусная и был проведен корреляционный анализ для выявления направленности и степени связи.

При анализе заболеваемости ротавирусной инфекцией была обнаружена корреляционная связь с первично выявленными болезнями печени (корреляционная связь прямая, положительная, очень сильная, коэффициент 0,99), в частности, с фиброзом и циррозом печени (корреляционная связь прямая, положительная, очень сильная, коэффициент 0,94) и с болезнями поджелудочной железы (корреляционная связь прямая, положительная, средней силы, коэффициент 0,52), а также заболеваниями кишечника, исключая неинфекционный

Рисунок 1.

Общая заболеваемость инфекционными и неинфекционными болезнями органов пищеварения в 2002–2017 гг.

Figure 1. Incidence of all infectious and non-infectious digestive diseases in Russia in 2002–2017

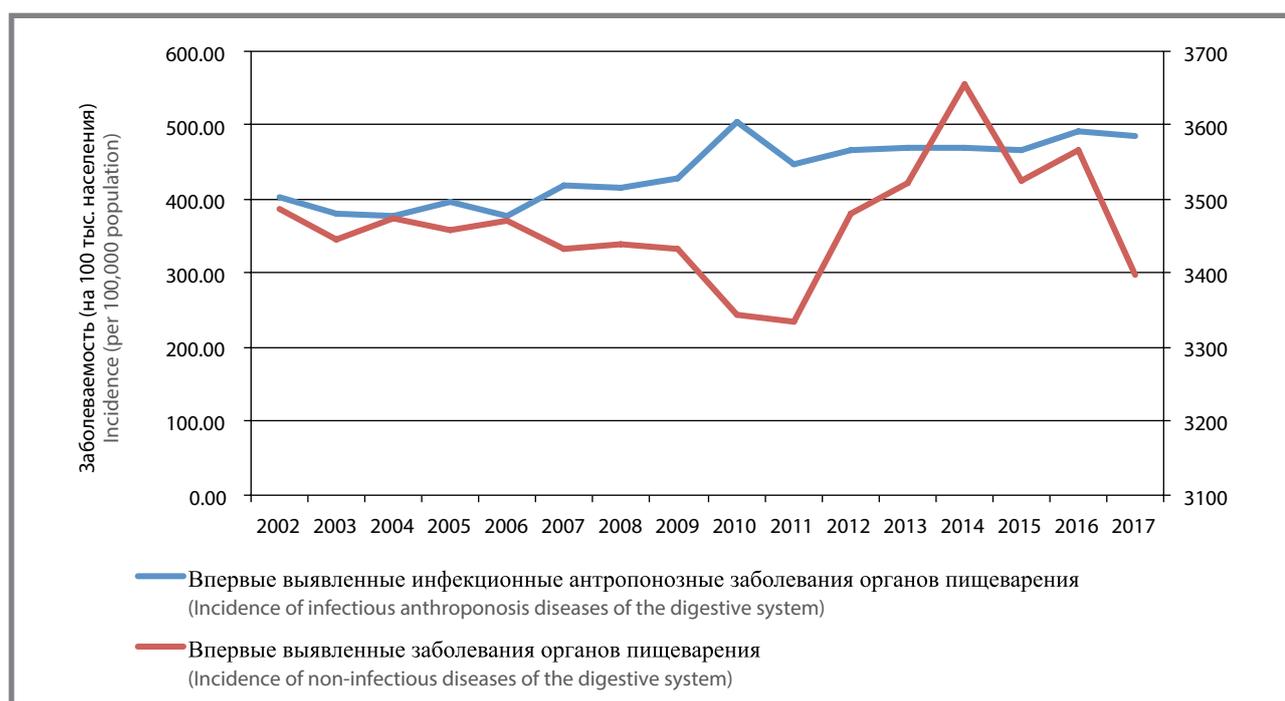
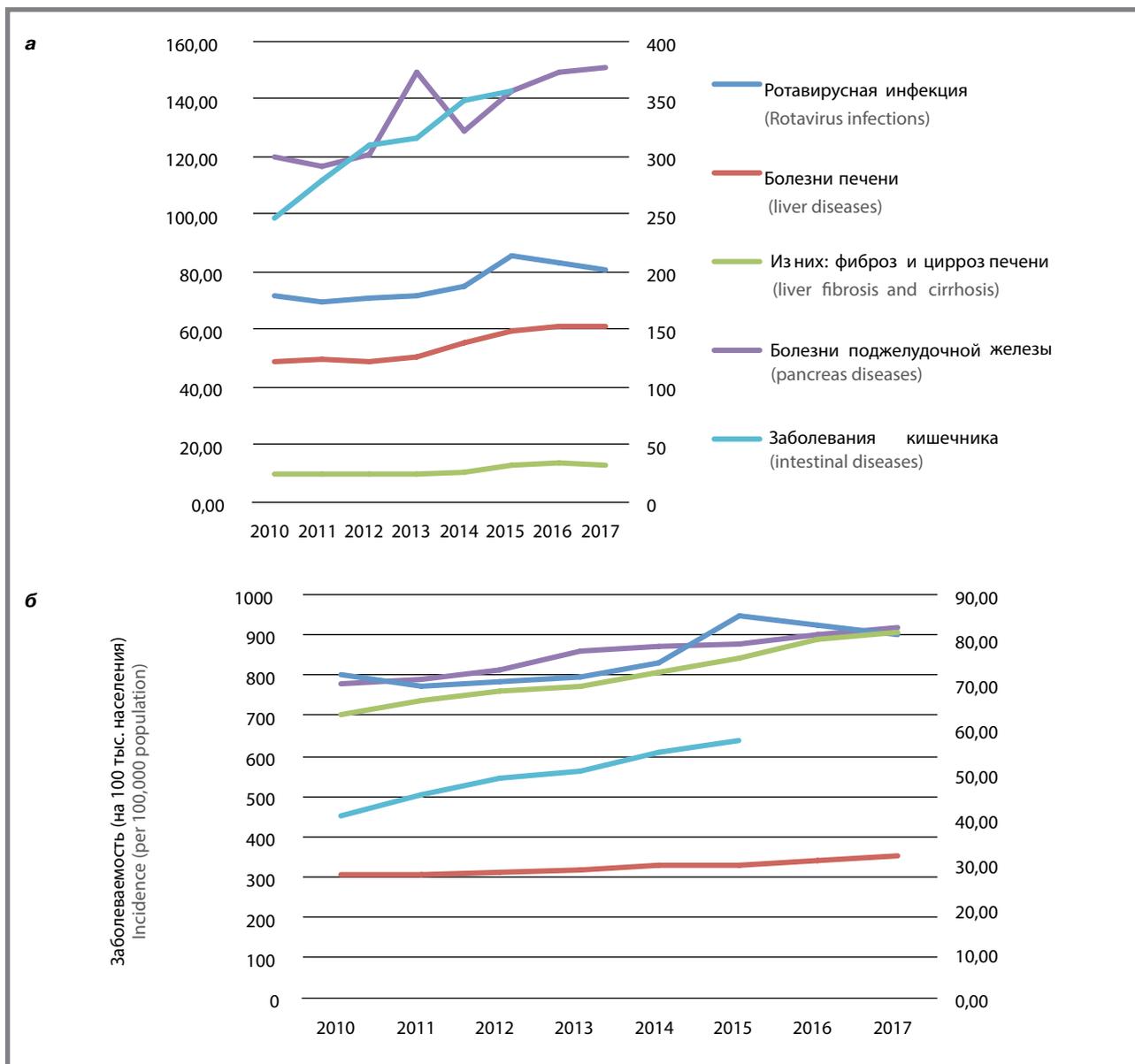


Рисунок 2.

Заболееваемость и распространенность ротавирусной инфекции и некоторых неинфекционных заболеваний пищеварительной системы в РФ в 2009–2017 г. (а – первичная заболееваемость, б – распространенность)
Figure 2. Incidence and prevalence of rotavirus disease and some of the non-infectious digestive diseases in Russia in 2009–2017. (a – incidence, b – prevalence)



энтерит и колит (корреляционная связь прямая, положительная, средней силы, коэффициент 0,67) (рис. 2). По распространенности: корреляционная связь с болезнями печени прямая, положительная, сильная ($r = 0,77$), с фиброзами и циррозами печени прямая, положительная, сильная ($r = 0,8$), с болезнями поджелудочной железы прямая положительная, средняя ($r = 0,67$), с заболеваниями кишечника прямая, положительная, сильная ($r = 0,73$).

Обнаружена сильная положительная связь ($r = 0,88$) энтеровирусной инфекции с заболеваемостью и средняя положительная связь ($r = 0,65$) с распространенностью болезней поджелудочной железы. Отмечается, что пики заболеваемости энтеровирусной инфекцией

и болезней поджелудочной железы совпали в 2013 г. (рис. 3).

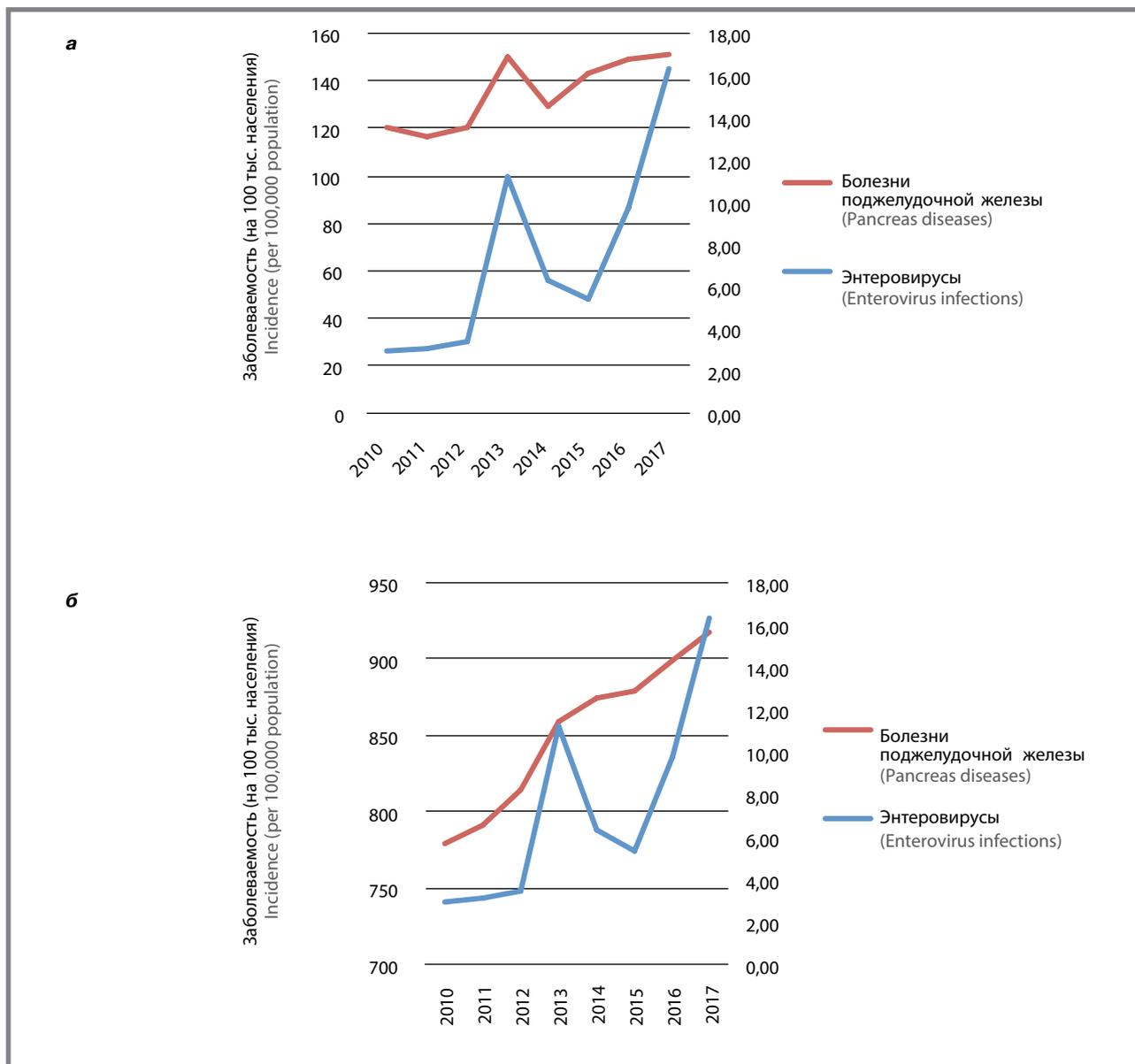
Также отмечается сильная корреляционная связь между заболеваемостью гепатитом А и первично выявленными болезнями желчного пузыря с коэффициентом 0,83, и распространенность – 0,6 (рис. 4).

При анализе заболеваемости норовирусной инфекцией была обнаружена корреляционная связь с теми же заболеваниями, что и при ротавирусной инфекции. Связь с первично установленными болезнями печени (корреляционная связь прямая, положительная, очень сильная, коэффициент 0,93), в частности, с фиброзом и циррозом печени (корреляционная связь прямая, положительная, сильная, коэффициент 0,84), болезнями

Рисунок 3.

Заболеваемость и распространенность энтеровирусной инфекции и болезней поджелудочной железы в РФ в 2010–2017 гг. (а – первичная заболеваемость, б – распространенность)

Figure 3. Incidence and prevalence of enterovirus disease and pancreas diseases in Russia in 2009–2017. (a – incidence, b – prevalence)



поджелудочной железы (корреляционная связь прямая, положительная, средней силы, коэффициент 0,75). По распространенности: корреляционная связь с болезнями печени прямая, положительная, очень сильная ($r = 0,96$), с фиброзами и циррозами печени прямая, положительная, очень сильная ($r = 0,98$), с болезнями поджелудочной железы прямая положительная, очень сильная ($r = 0,97$) (рис. 5).

Заключение

Инфекционная и неинфекционная заболеваемость органов пищеварения имеют тенденцию к росту, причем присутствует сильная связь между этими группами заболеваний. Периоды ускорения темпа роста неинфекционной заболеваемости

приходится на годы после резких подъемов заболеваемости инфекционными болезнями органов пищеварения.

Гастрит и дуоденит продолжают сохранять лидирующее положение среди всех неинфекционных заболеваний, несколько сокращается заболеваемость язвенной болезнью и желчного пузыря, в то время как все большее значение в общей заболеваемости приобретают болезни кишечника, такие как дисбактериозы и прочие неинфекционные заболевания.

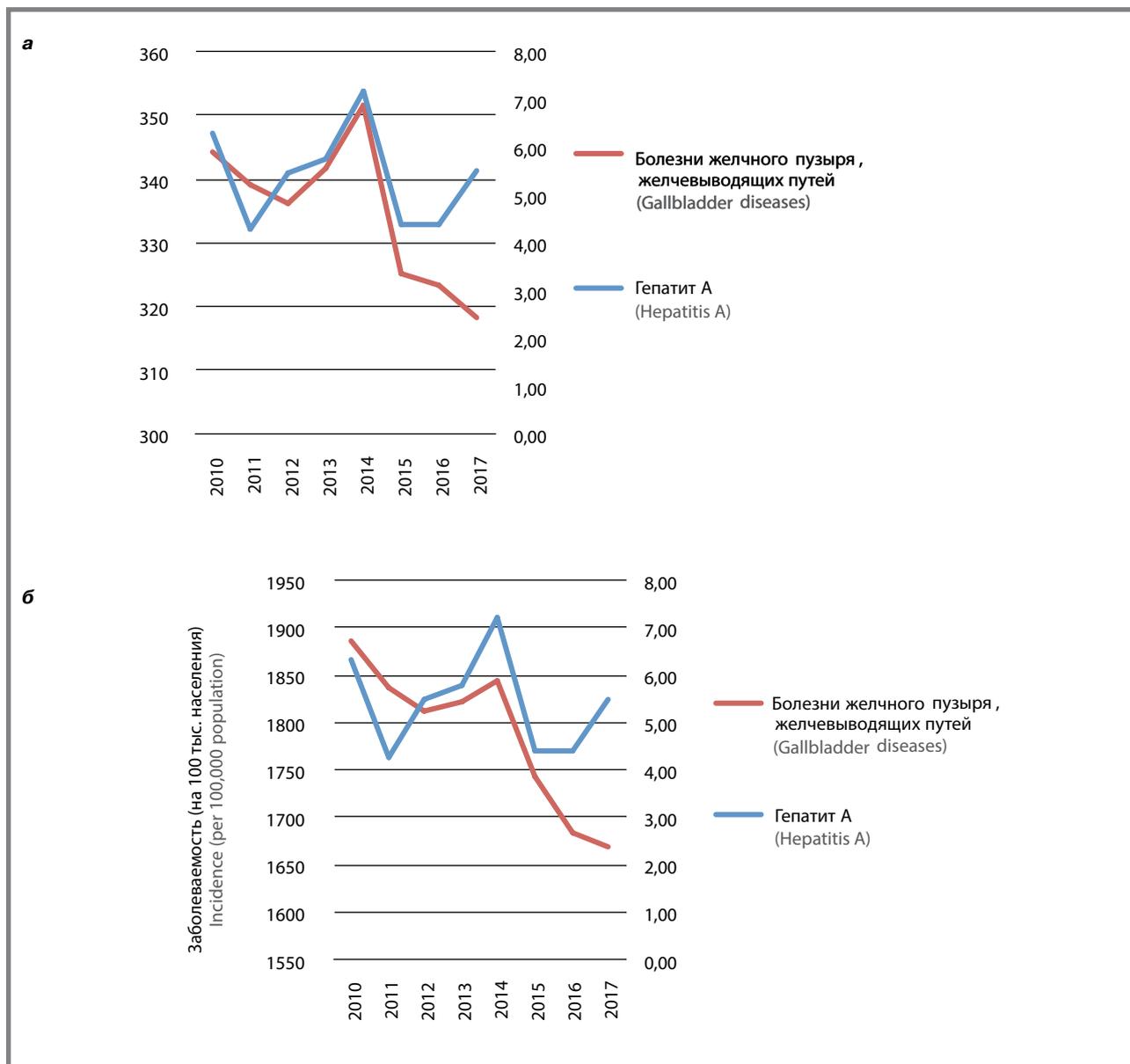
Таким образом, подъем заболеваемости органов пищеварения неинфекционной природы, следующий за подъемом заболеваемости пищеварительной системы инфекционной этиологии, а также обнаруженные корреляционные связи

Original Articles

Рисунок 4.

Заболеваемость и распространенность гепатита А и болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей в 2009–2017 гг. (а – первичная заболеваемость, б – распространенность)

Figure 4. Incidence and prevalence of Hepatitis A and gallbladder diseases in Russia in 2009–2017 (a – incidence, b – prevalence)



могут свидетельствовать о непосредственной причинно-следственной связи и роли кишечных антропонозных инфекций, в частности ротавирусной, энтеровирусной, норовирусной инфекций и гепатит А, в качестве факторов патогенеза неинфекционных патологий, таких как болезни печени, болезни желчевыводящих протоков, болезни поджелудочной железы.

Инфекционные болезни оказывают отсроченное влияние на развитие хронических неинфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В связи с этим необходимо постоянно анализировать заболеваемость острыми кишечными инфекциями с целью проведения адекватных профилактических мероприятий, направленных на снижение хронических болезней органов пищеварения.

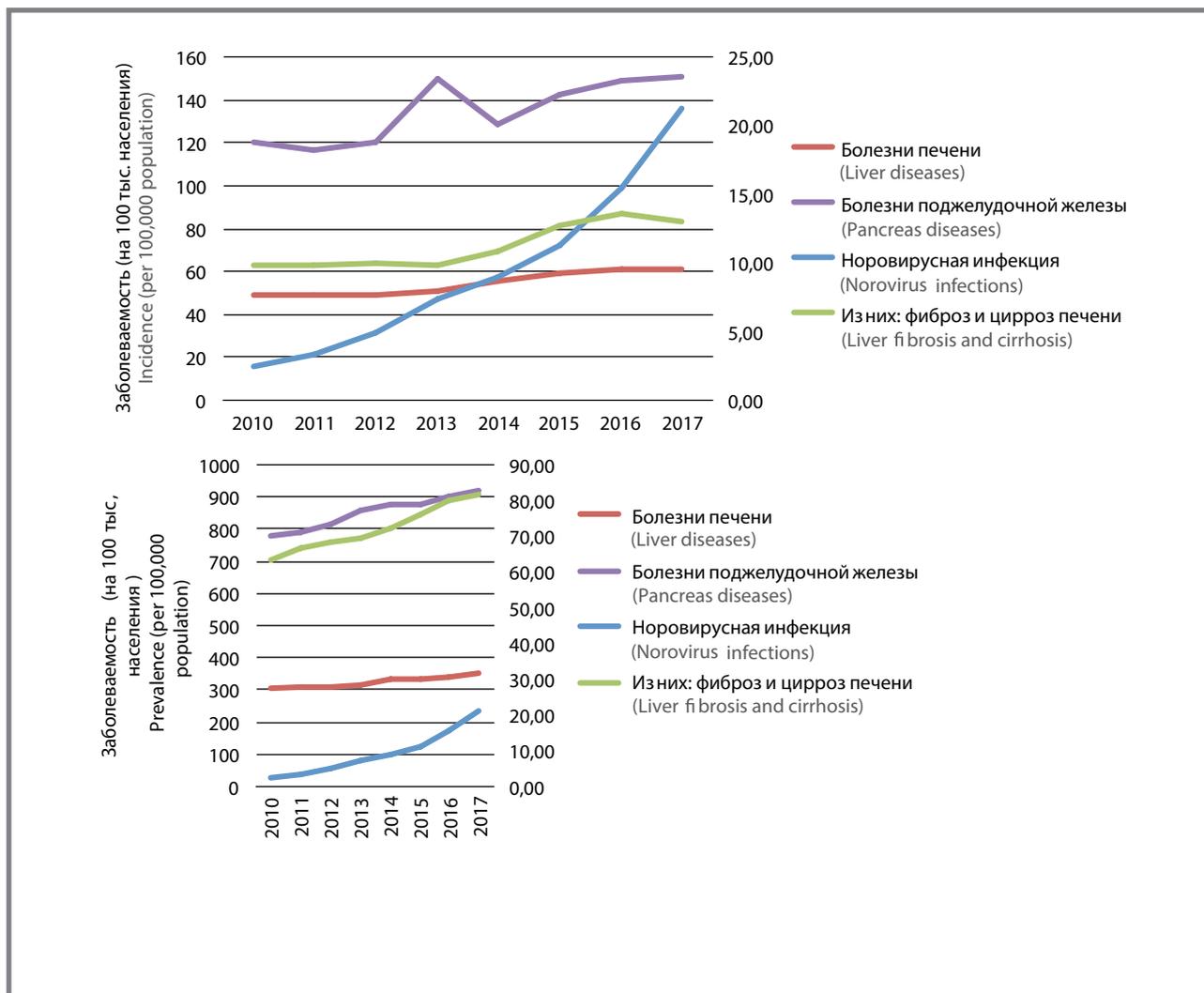
Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Число умерших по основным классам причин смерти за 2017; 2017. Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24.xls Ссылка активна на 5 декабря 2018.
2. Han S.M., Duggan C.P., Graham D.A. Understanding the Burden of Pediatric Gastrointestinal Diseases-Does a Look From the Perspective of Inpatient Administrative Databases Help? // *J Pediatr.* 2018. N 194. P. 11–12.
3. Брико Н.И. Основные постулаты современной парадигмы эпидемиологии // *Медицинский альманах.* 2017. №4 (49).
4. Луппов Д.С., Красников А.А., Махмутова Э.Р., Шубин Л.Л. Анализ заболеваемости населения Удмуртской республики болезнями органов пищеварения за 2011–2015 гг. // *Синергия наук.* 2016. № 6. С. 770–777.

Рисунок 5.

Заболееваемость и распространенность норовирусной инфекции и неинфекционных заболеваний пищеварительной системы в РФ в 2009–2017 гг. (а – первичная заболееваемость, б – распространенность)

Figure 5. Incidence and prevalence of norovirus disease and non-infectious digestive diseases in Russia in 2009–2017 (a – incidence, b – prevalence)



5. Смагина Н.В. Анализ заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Челябинской области, прогнозирование динамики ее развития // Уральский медицинский журнал. 2010. С. 90–95.
6. Лежнёва И.Ю., Балабина Н.М. Распространенность и факторы риска хронического гастрита // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 31–33.
7. Главнов П.В. и др. Язвенный колит и болезнь крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. 2015. № 4. С. 48–72.
8. Ивашкин В.Т. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.
9. Саурина О.С., Мамошина И.В., Мамошин А.В. Анализ заболеваемости острым панкреатитом на территории Орловской области // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки. 2012. № 6–1. С. 322–326.
10. Kappelman M.D., Moore K.R., Allen J.K., Cook S.F. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population // Dig Dis Sci. 2013. Vol. 58, N 2. P. 519–25.
11. Kappelman M.D., et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States // Clin Gastroenterol Hepatol. 2007. Vol. 5, N 12. P. 1424–9.
12. Nader L.A., de Mattos A.A., Bastos G.A. Burden of liver disease in Brazil // Liver Int. 2014. Vol. 34, N 6. P. 844–9.
13. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // Aliment Pharmacol Ther. 2011. Vol. 34, N 3. P. 274–85.
14. Satapathy S.K., Sanyal A.J. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Semin Liver Dis. 2015. Vol. 35, N 3. P. 221–35.
15. Nesvaderani M., Eslick G.D., Vagg D., et al. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study // Int J Surg. 2015. N 23 (Pt A). P. 68–74.
16. Yadav D., Lowenfels A.B. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer // Gastroenterology. 2013. Vol. 144, N 6. P. 1252–1261.
17. Учайкин В.Ф., Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Чередниченко Т.В. Отдаленные последствия гепатита А у детей // Детские инфекции. 2014. №3. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennyye-posledstviya-gepatita-a-u-detey> Ссылка активна на: 5 декабря 2018.
18. Учайкин В.Ф., Талапаев А.Г., Новикова А.В., Левитский М.В. Роль ротавирусов в хронической гастроэнтерологической патологии у детей // Детские инфекции. 2003. №1. С. 10–12.

References

1. Federal State Statistics Service. Number of deaths by main classes of causes of death for 2017; 2017. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24.xls Accessed: 5 Dec 2018. (In Russ.)
2. Han SM, Duggan CP, Graham DA. Understanding the Burden of Pediatric Gastrointestinal Diseases-How-to-Do-It-Yourself. J Pediatr. 2018;194:11–12.
3. Briko NI. The main tenets of the modern epidemiology paradigm. Medical Almanac. 2017;4(49). (In Russ.)
4. Luppov DS, Krasnikov AA, Makhmutova ER, Shubin LL. Analysis of the incidence of diseases of the digestive organs in the Udmurt Republic in 2011–2015. Synergy of Sciences. 2016;6:770–777. (In Russ.)

Original Articles

5. Smagina N. Analysis of the incidence of gastric ulcer and duodenal ulcer in the Chelyabinsk region, predicting the dynamics of its development. *Ural Medical Journal*. 2010;90–95. (In Russ.)
6. Lezhnev IYu, Balabina NM. The prevalence and risk factors of chronic gastritis. *Siberian Medical Journal*. 2011;4:31–33. (In Russ.)
7. Glavnov PV, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease. The current state of the problem of etiology, early diagnosis and treatment (literature review). *SPbSU Bulletin*. 2015;4:48–72. (In Russ.)
8. Ivashkin VT, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: the results of the DIREG 2 study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;6:31–41. (In Russ.)
9. Saurina OS, Mamoshina IV, Mamoshin AV. Analysis of the incidence of acute pancreatitis in the Oryol region. *Uchenye zapiski Oryol State University. Series: Natural, Technical and Medical Sciences*. 2012;6–1:322–326. (In Russ.)
10. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):519–25.
11. Kappelman MD, et al. Crohn's disease prevalence and geographic distribution of the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1424–9.
12. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int*. 2014;34(6):844–9.
13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):274–85.
14. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015;35(3):221–35.
15. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, et al. Epidemiology, aetiology and outcomes of pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;23(Pt A):68–74.
16. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–1261.
17. Uchaikin VF, Kovalev OB, Molochkova OV, Cherednichenko TV. Long-term effects of hepatitis A in children. *Children's infections*. 2014;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/in/otdalennye-posledstviya-gepatita-a-u-detey> Accessed: 5 Dec 2018. (In Russ.)
18. Uchaikin VF, Talalaev AG, Novikova AV, Levitsky MV. The role of rotaviruses in chronic gastroenterological pathology in children. *Pediatric infections*. 2003;1:10–12. (In Russ.).

Об авторах

- **Максим Олегович Антипов** – кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 2. +7(903)195-26-62. antipov-max@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7570-4035>.
- **Алла Яковлевна Миндлина** – профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 2. mindlina@1msmu.ru. +7(916)935-38-51. <https://orcid.org/0000-0001-7081-3582>

Поступила: 14.12.2018. Принята к печати: 6.02.2019.

About the Authors

- **Maksim O. Antipov** – Department of Epidemiology and Evidence-based medicine of Sechenov University. 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, 2. +7(903)195-26-62. antipov-max@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7570-4035>.
- **Alla Yakovlevna Mindlina** – Professor of Department of Epidemiology and Evidence-based medicine of Sechenov University. 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, 2. +7(916)935-38-51. mindlina@1msmu.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7570-4035>.

Received: 14.12.2018. Accepted: 6.02.2019.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Корь в Европе: рекордное число заболевших и рекордные показатели иммунизации Копенгаген, 7 февраля 2019 г.

В 2018 г. от кори умерли 72 жителя Европейского региона – как дети, так и взрослые. По данным ежемесячных отчетов стран (на 1 февраля 2019 г.), корью заразились 82 596 человек в 47 из 53 стран региона. В странах, предоставляющих данные о госпитализации, были госпитализированы минимум две трети (61%) заболевших. В 2018 г. было зарегистрировано рекордное для текущего десятилетия число людей, заразившихся вирусом кори, в 3 раза превышающее показатель 2017 г. и в 15 раз – 2016 г., когда было зарегистрировано рекордно низкое число случаев данной болезни.

В 2017 г. полный курс вакцинации двумя дозами своевременно получили в соответствии с национальными календарями профилактических прививок больше детей, чем в любом другом году с 2000 г., когда ВОЗ начала сбор данных об охвате второй прививкой. Незначительно увеличился (до 95%) и охват первой дозой; это самый высокий показатель с 2013 г. В то же время достижения на уровне стран могут заслонять собой существующие пробелы на субрегиональном уровне; зачастую такие пробелы становятся заметными только тогда, когда происходит вспышка болезни.

Несмотря на то, что охват иммунизацией в Европейском регионе в целом вырос, многие люди по-прежнему остаются уязвимыми.

В 2017 г. показатель охвата второй дозой противокоревой вакцины не достигал необходимого для предотвращения циркуляции вируса (то есть для обеспечения коллективного иммунитета) порогового значения в 95% в 34 странах региона.

Данные об охвате вакцинацией на субнациональном уровне указывают также на существование различий в пределах стран.

Недостаточный охват любой из доз вакцины создает предпосылки для передачи инфекции в будущем.

В Европейском плане действий в отношении вакцин на 2015–2020 гг. предлагается утвержденная всеми 53 государствами-членами в регионе стратегия по элиминации кори и краснухи. Крайне важно, чтобы, по меньшей мере, 95% населения в каждой стране обладали иммунитетом за счет вакцинации двумя дозами или вследствие произошедшего ранее контакта с вирусом. Это позволит обеспечить коллективную защиту для каждого члена общества, в том числе для младенцев, которые пока еще не могут быть вакцинированы в силу раннего возраста, а также для лиц с заболеваниями и состояниями, делающими вакцинацию невозможной.

Недостаточный охват иммунизацией и распространение кори обусловлены целым рядом факторов. Для того чтобы не допустить вспышек кори и добиться ее элиминации, страны должны поддерживать на национальном и субнациональном уровнях стабильно высокие показатели иммунизации двумя дозами вакцины с противокоревым компонентом, а также выявлять и устранять любые очаги недостаточной иммунизации населения.

Региональное бюро продолжает оказывать странам Европы помощь в укреплении систем иммунизации и эпиднадзора за болезнями, в том числе наращивая потенциал и предоставляя рекомендации для того, чтобы:

- обеспечить для всех групп населения равноправный и удобный доступ к услугам вакцинации;
- выявить лиц, в прошлом не охваченных вакцинацией, и обеспечить их необходимыми вакцинами;
- обеспечить вакцинацию работников здравоохранения в целях предотвращения передачи инфекции в учреждениях здравоохранения, а также обеспечить их достаточными техническими знаниями о действии вакцин и работе иммунной системы, чтобы они могли с уверенностью рекомендовать вакцинацию своим пациентам;
- повысить уровень доверия к вакцинации и к органам здравоохранения;
- обеспечить своевременный доступ к вакцинам по приемлемой цене;
- совершенствовать механизмы для выявления вспышек и реагирования на них;
- узнавать о проблемах, которые беспокоят людей, и реагировать на них, а также принимать меры в связи с любыми событиями в области здравоохранения, которые потенциально могут быть связаны с безопасностью вакцин.

В Европейском регионе большинство государств-членов с недостаточным охватом иммунизацией против кори относятся к категории стран со средним уровнем доходов. Региональное бюро помогает этим странам в согласованном осуществлении стратегии для работы в соответствующих программных направлениях.

Источник: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized>

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73>

Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль

Н. Г. Ширлина*, В. Л. Стасенко, Д. В. Турчанинов, И. А. Сохошко

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России

Резюме

Актуальность. Питание – это важнейший биологический фактор, от которого зависит функционирование человеческого организма. Известна связь развития колоректального рака с питанием и пищевыми привычками: избыточным употреблением красного мяса, жиров, алкоголя, недостатком в рационе пищевых волокон, ожирением.

Цель: оценка распространенности и значимости факторов, связанных с питанием и пищевыми привычками, в развитии колоректального рака (КРР) у населения Омского региона.

Материалы и методы. В работе проведено эпидемиологическое аналитическое исследование (случай-контроль), в котором приняли участие 609 человек – жителей Омской области в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст 51,2 лет; 95% ДИ 48,1–54,3). В исследовании изучались 23 фактора, характеризующих питание и пищевые привычки участников исследования.

Результат и обсуждение. Из 23 факторов риска развития КРР, связанных с питанием и пищевыми привычками, подтвердили свою значимость для жителей Омской области только шесть: индекс массы тела более 25, употребление алкоголя более двух раз в месяц с преобладанием крепкого, кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц, количество потребляемых свежих фруктов менее 100 граммов за раз, предпочтение жирной пищи.

Выводы. Реализация профилактических мероприятий с учетом распространенности факторов риска развития КРР, включая факторы, связанные с питанием и пищевыми привычками, способствует снижению популяционного и индивидуального риска формирования данной патологии у населения региона, а также потерь здоровья, обусловленных злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишок.

Ключевые слова: колоректальный рак, факторы риска; питание; пищевые привычки

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ширлина Н. Г., Стасенко В. Л., Турчанинов Д. В. и др. Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 67-73. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73>.

Nutrition and Dietary Habits Associated with Risk of Colorectal Cancer in the Population of Omsk region: Case-Control Study

N. G. Shirlina**, V. L. Stasenko, D. V. Turchaninov, I. A. Sohoshko

Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University of Ministry of Healthcare Russia

Abstract

Relevance. Nutrition is the most important biological factor on which the functioning of the human body depends. The link between the development of colorectal cancer and nutrition and eating habits is well known: excessive consumption of red meat, fats, alcohol, lack of dietary fiber, obesity. **Objective:** To assess the prevalence and significance of factors related to nutrition and food habits in the development of colorectal cancer (CRC) in the population of the Omsk region. **Materials and methods.** An epidemiological analytical study (case-control) was conducted, in which 609 people took part - residents of the Omsk Region aged 30 to 85 years (average age 51.2 years; 95% CI 48.1 – 54.3). The study examined 23 factors characterizing the diet and eating habits of study participants.

Result and discussion. Of the 23 risk factors for CRC associated with nutrition and food habits, only six confirmed their importance to the residents of the Omsk region: a body mass index of more than 25, alcohol consumption more than twice a month with a predominance of strong, the frequency of red meat consumed more than 10 times a month, the amount of fresh fruit consumed is less than 100 grams at a time, the preference for fatty foods. **Findings.** The implementation of preventive measures, taking into

* Для переписки: Ширлина Н. Г., Омский государственный медицинский университет. 644050, г. Омск, проспект Мира, 9, кабинет 39а. 8-983-661-18-01. Shirlina.n@yandex.ru. © Ширлина Н. Г. и др

** For correspondence: Shirlina Natalya, Omsk State Medical University, 644050, Omsk city, Mira Avenue, 9, room 39a. +7 983-661-18-01. Shirlina.n@yandex.ru. © Shirlina N. G. et al.

account the prevalence of risk factors for CRC, including factors related to nutrition and eating habits, reduces the population and individual risk of this pathology in the population of the region, as well as health losses due to malignant neoplasms of the colon and colon.

Keywords: colorectal cancer; risk factors, nutrition, dietary habits

No conflict of interest to declare.

For citation: Shirlina N. G., Stasenko V. L., Turchaninov D. V. et al. Nutrition and Dietary Habits Associated with Risk of Colorectal Cancer in the Population of Omsk region: Case-Control Study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 67-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73>.

Введение

Вследствие неинфекционных заболеваний (НИЗ) ежегодно преждевременно умирает более 16 млн человек. Такие данные приводятся в докладе специалистов Всемирной организации здравоохранения, призвавших международное сообщество принять необходимые меры для снижения бремени НИЗ [1–3].

Злокачественные новообразования являются второй по частоте и социальной значимости после сердечно-сосудистых заболеваний причиной смертности населения, формирующей отрицательный демографический баланс в нашей стране (Методические рекомендации МР 2.2.9.0012-10 «Модель региональной программы первичной профилактики рака»).

В 2015 г. в России было выявлено 68 064 новых случаев колоректального рака (КРР) (в 39 085 случаях – рак ободочной кишки и в 28 979 – прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса) [2]. Прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки с 2005 по 2015 г. составил 26,09%, раком прямой кишки – 18,92%. С 2005 по 2015 г. стандартизованные показатели заболеваемости раком ободочной кишки у мужчин возросли с 14,45 до 16,90 на 100 тыс. контингента со среднегодовым приростом 1,38%, у женщин – с 11,97 до 13,62 на 100 тыс. контингента со среднегодовым приростом 1,04%. При раке прямой кишки стандартизованные показатели заболеваемости за тот же период у мужчин выросли с 13,10 до 14,29 на 100 тыс. контингента со среднегодовым приростом 0,98%, у женщин – с 8,47 до 9,26 на 100 тыс. контингента со среднегодовым приростом 0,85%.

Среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта КРР занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место — в структуре онкологической смертности населения [2, 4]. Существенным является тот факт, что, несмотря на возросшие возможности ранней диагностики рака ободочной (РОК) и прямой кишки (РПК), до настоящего времени довольно высок удельный вес осложненных клинических форм заболевания. При этом значительный процент (около 50%) пациентов выявляют

в инкурабельном состоянии с далеко зашедшими стадиями заболевания, у которых опухоль считается нерезектабельной, и 5-летняя выживаемость у таких пациентов составляет менее 5% [4].

Соотношение рака ободочной и прямой кишки примерно 2:1, причем оно больше в Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии и близко к 1:1 в странах с низким уровнем заболеваемости. Рак ободочной кишки одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, рак прямой кишки достоверно чаще – у мужчин.

Факторы риска развития КРР в мире достаточно хорошо изучены. В 1985 г. была выявлена положительная корреляция между риском развития КРР и избыточным весом [4]. При проведении мета-анализа результатов 56 исследований, включивших 93 812 случаев КРР, был сделан вывод, что повышение индекса массы тела (ИМТ) приводит к увеличению риска развития КРР.

В 2007 г. Международное агентство по изучению рака к перечню злокачественных заболеваний, на развитие которых влияет прием алкоголя, добавило рак молочной железы и КРР, и еще раз подтвердило эту связь в 2013 г. [5]. Сотрудники Всемирного фонда исследований рака и Американского института по исследованию рака установили, что употребление этилового спирта в алкогольных напитках более 30 г в день является убедительной причиной КРР у мужчин и вероятной причиной у женщин. По результатам мета-анализа [6], включившего результаты 16 когортных исследований и более чем 6300 пациентов с КРР, повышенное употребление алкоголя было ассоциировано с увеличенным риском развития РОК и РПК, при этом риск повышался на 15% на каждые 100 г. чистого алкоголя в неделю.

У лиц с ИМТ более 30 и употребляющих алкоголь риск развития КРР повышается более чем в два раза и линейно возрастает у тучных людей при приеме алкоголя длительное время [6, 7].

Во многих эпидемиологических исследованиях было продемонстрировано, что наличие в рационе красного мяса (говядины, баранины, свинины) приводит к повышению риска развития полипов толстой кишки и КРР [8–10].

Таблица 1.
Распределение факторов риска в группах участников исследования (абс.)
Distribution of risk factors in groups of study participants (absolute values)

№ п/п	Фактор риска КРП Colorectal cancer risk factor	Участники с КРП Participants with colorectal cancer			Участники без КРП Participants without colorectal cancer		
		город (city) (n = 29)	село (village) (n = 24)	всего (total) (n = 53)	город (city) (n = 433)	село (village) (n = 123)	всего (total) (n = 556)
1	Индекс массы тела более 25 Body mass index over 25	24	15	39	176	85	261
2	Употребление алкоголя за последние 12 месяцев Alcohol use in the last 12 months	17	8	25	347	38	385
3	Количество раз употребления алкоголя в месяц более 2 раз Number of times drinking alcohol per month more than 2 times	13	6	19	99	15	114
4	Возраст начала употребления алкоголя ранее 18 лет Age of onset of drinking before 18 years	12	5	17	137	19	156
5	Преобладающий вид алкоголя – крепкий The predominant type of alcohol is strong	9	10	19	79	10	89
6	Вид источника питьевой воды – децентрализованное водоснабжение Type of drinking water source – decentralized water supply	1	4	5	27	21	48
7	Кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц The multiplicity of consumption of red meat more than 10 times a month	27	18	45	269	81	350
8	Количество потребляемого красного мяса за раз более 100 грамм The amount of consumed red meat at a time more than 100 grams	18	15	33	243	67	310
9	Кратность потребления свежих фруктов менее 30 раз в месяц The multiplicity of consumption of fresh fruit less than 30 times a month	6	9	15	219	70	289
10	Количество потребляемых свежих фруктов за раз менее 100 грамм The amount of fresh fruit consumed per time less than 100 grams	17	11	28	115	36	151
11	Кратность потребления овощей менее 30 раз в месяц The multiplicity of consumption of vegetables less than 30 times a month	2	8	10	163	93	256
12	Количество потребляемых овощей за раз менее 100 грамм The amount of vegetables consumed per time less than 100 grams	11	7	18	120	21	141

Original Articles

№ п/п	Фактор риска КРР Colorectal cancer risk factor	Участники с КРР Participants with colorectal cancer			Участники без КРР Participants without colorectal cancer		
		город (city) (n = 29)	село (village) (n = 24)	всего (total) (n = 53)	город (city) (n = 433)	село (village) (n = 123)	всего (total) (n = 556)
13	Жир, используемый для приготовления пищи – маргарин, топленый жир Fat used for cooking – margarine, tallow	1	1	2	17	6	23
14	Жирность употребляемых молочных продуктов более 2,5% Fat content of consumed dairy products more than 2.5%	16	11	27	216	64	280
15	Количество потребляемых яиц в неделю менее трех The number of eggs consumed per week is less than three	3	4	7	200	46	246
16	Предпочтение жирной пищи Preference for fatty foods	1	6	7	12	6	18
17	Предпочтение острой пищи Spicy food preference	2	6	8	62	13	75
18	Предпочтение мясной пищи Meat food preference	16	9	25	208	44	252
19	Предпочтение соленой пищи Preference salty food	5	1	6	38	28	66
20	Предпочтение сладкой пищи Sweet food preference	2	3	5	72	21	93
21	Предпочтение мучной пищи Flour food preference	1	1	2	36	10	46
22	Часть дохода семьи, затрачиваемая на продукты (более 50%) Part of family income spent on food (more than 50%)	1	1	2	146	52	198
23	Затраты семьи, на продукты (более 10 тыс. руб. в месяц) Part of family income spent on food (more than 10,000 rubles per month)	3	1	4	103	20	123

Опубликованы данные о повышении риска развития рака при диете с высоким содержанием рафинированных углеводов [3].

Вторичные исследования (мета-анализ) продемонстрировали значительное снижение риска развития КРР (на 40–50%) при высоком потреблении овощей, фруктов и клетчатки [4, 5].

Наибольший уровень заболеваемости зафиксирован среди экономически обеспеченных групп населения (65% от общего числа случаев) [3, 10].

Цель настоящего исследования – оценка распространенности и значимости факторов, связанных с питанием и пищевыми привычками, в развитии КРР у населения Омского региона.

Материалы и методы

В 2016–2017 гг. проведено эпидемиологическое аналитическое исследование (случай-контроль),

в котором приняли участие 609 человек – жителей Омской области в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст 51,2 лет; 95% ДИ 48,1–54,3).

Критериями включения в первую группу (n = 53) были постоянное проживание на исследуемой территории 10 и более лет, возраст от 30 до 85 лет, наличие диагноза КРР, согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Вторая группа (контрольная) была сформирована из респондентов (n = 556), постоянно проживающих на изучаемой территории 10 и более лет, в возрасте от 30 до 85 лет, с отсутствием КРР, давшие согласие на включение в исследование и обработку персональных данных. В исследовании изучались 23 фактора, характеризующих питание и пищевые привычки участников исследования (табл. 1). Все изученные факторы были отнесены к корригируемым (модифицируемым).

Таблица 2.

Частота выявления (%) и значимость факторов риска (отношение шансов) развития КРП, связанных с питанием и его социально-экономическими характеристиками, в группах участников исследования – жителей Омской области

Frequency of detection (%) and significance of risk factors (odds ratio) of CRC development related to nutrition and its socio-economic characteristics in the groups of research participants - residents of the Omsk region

№ п/п	Фактор риска КРП Colorectal cancer risk factor	С КРП with CRC (n = 53)		Без КРП without CRC (n = 556)		ОШ	95% ДИ		p
		абс.	%	абс.	%				
1	Индекс массы тела более 25 Body mass index over 25	39	73,6	261	46,9	3,149	1,672	5,929	<0,001
2	Употребление алкоголя за последние 12 месяцев Alcohol use in the last 12 months	25	47,2	385	69,2	0,397	0,225	0,700	0,002
3	Количество раз употребления алкоголя в месяц более 2 раз Number of times drinking alcohol per month more than 2 times	19	35,8	114	20,5	2,167	1,192	3,940	0,01
4	Возраст начала употребления алкоголя ранее 18 лет Age of onset of drinking before 18 years	17	32,1	156	28,1	1,211	0,661	2,219	0,536
5	Преобладающий вид алкоголя – крепкий The predominant type of alcohol is strong	19	35,8	89	16,0	2,932	1,601	5,372	<0,001
6	Вид источника питьевой воды – нецентрализованное водоснабжение Type of drinking water source – decentralized water supply	5	9,4	48	8,6	1,102	0,419	2,901	0,984
7	Кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц The multiplicity of consumption of red meat more than 10 times a month	45	84,9	350	62,9	3,311	1,531	7,161	0,003
8	Количество потребляемого красного мяса за раз более 100 граммов The amount of consumed red meat at a time more than 100 grams	33	62,3	310	55,8	1,309	0,073	2,339	0,362
9	Кратность потребления свежих фруктов менее 30 раз в месяц The multiplicity of consumption of fresh fruit less than 30 times a month	15	28,3	289	52,0	0,365	0,196	0,678	<0,001
10	Количество потребляемых свежих фруктов за раз менее 100 граммов The amount of fresh fruit consumed per time less than 100 grams	28	52,8	151	27,2	2,682	1,538	4,678	<0,001
11	кратность потребления овощей менее 30 раз в месяц The multiplicity of consumption of vegetables less than 30 times a month	10	18,9	256	46,0	0,273	0,134	0,553	<0,001
12	Количество потребляемых овощей за раз менее 100 граммов The amount of vegetables consumed per time less than 100 grams	18	34,0	141	25,4	1,514	0,831	2,757	0,174
13	Жир, используемый для приготовления пищи – маргарин, топленый жир Fat used for cooking – margarine, tallow	2	3,8	23	4,1	0,909	0,208	3,965	>0,05
14	Жирность употребляемых молочных продуктов более 2,5% Fat content of consumed dairy products more than 2.5%	27	50,9	280	50,4	0,918	0,530	1,591	0,936

№ п/п	Фактор риска КРР Colorectal cancer risk factor	С КРР with CRC (n = 53)		Без КРР without CRC (n = 556)		ОШ	95% ДИ		p
		абс.	%	абс.	%				
15	Количество потребляемых яиц в неделю менее трех The number of eggs consumed per week is less than three	7	13,2	246	44,2	0,192	0,085	0,432	<0,001
16	Предпочтение жирной пищи Preference for fatty foods	7	13,2	18	3,2	4,548	1,806	11,45	0,002
17	Предпочтение острой пищи Spicy food preference	8	15,1	75	13,5	1,140	0,517	2,513	0,908
18	Предпочтение мясной пищи Meat food preference	25	47,2	252	45,3	1,077	0,612	1,894	0,797
19	Предпочтение соленой пищи Preference salty food	6	11,3	66	11,9	0,948	0,390	2,303	0,918
20	Предпочтение сладкой пищи Sweet food preference	5	9,4	93	16,7	0,519	0,201	1,338	0,237
21	Предпочтение мучной пищи Flour food preference	2	3,8	46	8,3	0,435	0,103	1,844	>0,05
22	Часть дохода семьи, затрачиваемая на продукты (более 50%) Part of family income spent on food (more than 50%)	2	3,8	198	35,6	0,071	0,017	0,294	>0,05
23	Затраты семьи, на продукты (более 10 тыс. руб. в месяц) Part of family income spent on food (more than 10,000 rubles per month)	4	7,5	123	22,1	0,287	0,102	0,812	>0,05

Опрос респондентов выборки проводился посредством прямого анкетирования. После разъяснения респондентам целей и задач исследования анкета заполнялась респондентом самостоятельно.

Значимость факторов оценивалась по показателю отношения шансов с расчётом 95% доверительного интервала (ОШ; 95% ДИ). Оценка различий проводилась с использованием критерия χ^2 (с поправкой Йейтса), точного критерия Фишера с расчётом значения p . Анализ данных осуществлялся с применением Microsoft Office Excel, веб-ресурса <http://medstatistic.ru>.

Результаты и обсуждение

Самыми распространенными из изученных факторов у лиц с КРР были: кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц (84,9%), индекс массы тела более 25 (73,6%), количество потребляемого красного мяса за раз более 100 граммов (62,3%), количество потребляемых свежих фруктов менее 100 граммов за раз (52,8%) (табл. 2). У лиц контрольной группы преобладали: употребление алкоголя последние 12 месяцев (69,2%), кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц (62,9%), количество потребляемого красного мяса более 100 граммов за раз (55,8%), кратность потребления свежих фруктов менее 30 раз в месяц (52,0%) (см. табл. 2).

Из 23 факторов риска развития КРР, связанных с питанием и пищевыми привычками, подтвердили

свою значимость для жителей Омской области только шесть: индекс массы тела более 25, употребление алкоголя более двух раз в месяц с преобладание крепкого, кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц, количество потребляемых свежих фруктов менее 100 граммов за раз, предпочтение жирной пищи (см. табл. 2).

По 11 факторам различия между группами обнаружены не были, а еще по шести – употребление алкоголя последние 12 месяцев, кратность потребления свежих фруктов и/или овощей менее 30 раз в месяц, количество потребляемых яиц в неделю менее трех, доля дохода семьи, затрачиваемая на продукты более 50% и/или более 10 тыс. рублей в месяц, установлено более частое их выявление в контрольной группе.

В перечень факторов риска развития КРР, связанных с питанием и пищевыми привычками, значимых для жителей г. Омска вошли четыре фактора из изученных – индекс массы тела более 25 (ОШ 7,01; 2,62÷18,72; $p < 0,001$), кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц (ОШ 8,23; 1,93 ÷ 35,07; $p > 0,05$), количество потребляемых свежих фруктов менее 100 граммов за раз (ОШ 3,92; 1,82÷8,45; $p < 0,001$), предпочтение алкоголя более двух раз в месяц (ОШ 2,74; 1,27÷5,89; $p = 0,008$).

У сельских жителей значимость в развитии КРР подтвердили три фактора риска, связанные с питанием и пищевыми привычками – преобладание

употребления крепкого алкоголя (ОШ 8,07; 2,86÷22,78; $p < 0,001$), предпочтение жирной (ОШ 6,94; 2,01÷24,00; $p < 0,001$) и острой пищи (ОШ 3,01; 1,01÷9,00; $p = 0,111$).

Таким образом, установлена роль факторов, связанных с питанием и пищевыми привычками, в увеличении риска развития КРР у населения Омской области, что согласуется с литературными данными [1, 4] и определяет их значение при разработке региональной программы эпидемиологического надзора и контроля колоректального рака.

Выводы

1. У населения Омской области ведущими факторами риска развития КРР, связанными

с питанием и пищевыми привычками, являются индекс массы тела более 25, употребление алкоголя более двух раз в месяц с преобладанием крепкого, кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц, количество потребляемых свежих фруктов менее 100 граммов за раз, предпочтение жирной пищи.

2. Реализация профилактических мероприятий с учетом распространенности факторов риска развития КРР, включая факторы, связанные с питанием и пищевыми привычками, способствует снижению популяционного и индивидуального риска формирования данной патологии у населения региона, а также потерь здоровья, обусловленных злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишок.

Литература

1. Всемирный доклад о раковых заболеваниях; 2014. Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> Ссылка активна на 2 ноября 2018.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва; 2017. 250 с.
3. Jemal A., Bray F., Center M.M., et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin.* 2011. N 2. P. 69–90.
4. World Cancer Report 2014. Eds. B.W. Stewart., C.P. Wild. Lyon: WHO; 2014. 953 p.
5. Ballard-Barbash R., Friedenreich C.M., Courneya K.S., et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review // *J Natl Cancer Inst.* 2012. N. 104. P. 815–840.
6. Ogino S., Chan A.T., Fuchs C.S., et al. Molecular pathological epidemiology of colorectal neoplasia: an emerging transdisciplinary and interdisciplinary field // *Gut.* 2011. Vol. 60, N 3. P. 397–411.
7. Park J.Y., Dahm C.C., Keogh R.H., et al. Alcohol intake and risk of colorectal cancer: results from the UK Dietary Cohort Consortium // *Br J Cancer.* 2010. N 5. P. 747–756.
8. Пасечник О.А., Ширлина Н.Г., Щербаков Д.В. и др. Распространенность факторов риска развития колоректального рака среди жителей в Омской области // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 6. С. 64.
9. Фельдблюм И.В., Алыева М.Х., Канина А.О. и др. Эпидемиологическая оценка факторов риска развития колоректального рака, ассоциированных с источниками водопотребления и некоторыми особенностями пищевого рациона в Пермском крае // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2015. Т. 14, № 5 (84). С. 44–50.
10. Chan A.T., Giovannucci E.L. Primary prevention of colorectal cancer // *Gastroenterology.* 2010. N 6. P. 2029–2043.

References

1. World Cancer Report; 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> Accessed: 02 Nov 2018.
2. Malignancies in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by AD Kaprin, VV Starinskiy, GV Petrova. Moscow; 2017. 250 p. (In Russ.)
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;2:69–90.
4. World Cancer Report 2014. Eds BW Stewart., CP Wild. Lyon: WHO; 2014. 953 p.
5. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:815–840.
6. Ogino S, Chan AT, Fuchs CS, et al. Molecular pathological epidemiology of colorectal neoplasia: an emerging transdisciplinary and interdisciplinary field. *Gut.* 2011;60(3):397–411.
7. Park JY, Dahm CC, Keogh RH, et al. Alcohol intake and risk of colorectal cancer: results from the UK Dietary Cohort Consortium. *Br J Cancer.* 2010;5:747–756.
8. Pasechnik OA, Shirлина NG, Scherbakov DV, et al. The prevalence of risk factors for colorectal cancer among residents in the Omsk region. *Modern problems of science and education.* 2016;6:64. (In Russ.)
9. Feldblyum IV, Alyeva MKh, Kanina AO, et al. Epidemiological assessment of risk factors for the development of colorectal cancer associated with sources of water consumption and some features of the diet in the Perm Krai. *Epidemiology and vaccinal prevention.* 2015.14(5):44–50. (In Russ.)
10. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;6:2029–2043.

Об авторах

- **Наталья Геннадьевна Ширлина** – к. м. н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. 644050, г. Омск, проспект Мира, 9, кабинет 39а. +7-983-661-18-01. e-mail: Shirlina.n@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3523-9997>.
- **Владимир Леонидович Стасенко** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. +7 (3812)650654. VLStasenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3164-8734>.
- **Денис Владимирович Турчанинов** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека Омского государственного медицинского университета. +7(3812)650019. omskgsen@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6298-4872>
- **Игорь Александрович Сохошко** – д. м. н., профессор, профессор кафедры гигиены, питания человека Омского государственного медицинского университета. omskgsen@yandex.ru. +7 (3812)65-00-19. <https://orcid.org/0000-0002-2956-5692>.

Поступила: 14.12.2018. Принята к печати: 6.02.2019.

About the Authors

- **Natalya G. Shirлина** – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Epidemiology of Omsk State Medical University. Russia, 644050, Omsk city, Mira Avenue, 9, room 39a. +7-983-661-18-01. e-mail: Shirlina.n@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3523-9997>.
- **Vladimir L. Stasenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology of Omsk State Medical University. +7 (3812)650654. VLStasenko@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3164-8734>.
- **Denis V. Turchaninov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of hygiene, human nutrition of Omsk State Medical University. +7(3812)650019. omskgsen@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6298-4872>.
- **Igor A. Sohoshko** – Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of hygiene, human nutrition of Omsk State Medical University omskgsen@yandex.ru.+7 (3812)65-00-19. <https://orcid.org/0000-0002-2956-5692>.

Received: 14.12.2018. Accepted: 6.02.2019.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-74-76>

Использование медико-экономического подхода в оценке социально-эпидемиологической значимости болезней органов дыхания

А. А. Кузин*, В. Н. Емельянов, А. П. Губанов

ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. В последние годы в мире наблюдается высокая распространенность и смертность от болезней органов дыхания. Это влечет за собой высокие экономические затраты для большинства развитых стран. **Цель работы:** провести контент-анализ источников, в которых представлены сведения о заболеваемости и населения и военнослужащих болезнями органов дыхания и показателях ее характеризующих. **Материалы и методы.** Проведен контент-анализ 50 источников научной литературы, посвященных проблеме болезней органов дыхания и опубликованных в 2009–2017 гг., с использованием отечественных и зарубежных баз данных (PubMed, eLibrary, KiberLeninka). В работе также рассматривались сведения федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат). Анализировались показатели заболеваемости данным видом патологии среди населения за длительный период (2000–2016 гг.) и у военнослужащих за 2003–2016 гг. **Заключение.** На основании проведенного анализа данных были выявлены факторы риска развития болезней органов дыхания, а также социально-экономический ущерб, наносимый военнослужащим внебольничной пневмонией.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, заболеваемость, военнослужащие, внебольничная пневмония, профилактика, экономический ущерб

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кузин А. А., Емельянов В. Н., Губанов А. П. Использование медико-экономического подхода в оценке социально-эпидемиологической значимости болезней органов дыхания. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (1): 74-76. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-74-76>.

The peculiarities of epidemiological and socio-economic importance of respiratory diseases in the modern period

A. A. Kuzin*, V. N. Emel'yanov A. P. Gubanov

S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry

Abstract

Relevance. In recent years, the world has seen a high prevalence and mortality from respiratory diseases. This entails high economic costs for most developed countries. **Objective:** to conduct a content analysis of sources that provide information on the incidence and the population and soldiers of respiratory diseases and indicators characterizing it. **Materials and methods.** A content analysis of 50 sources of scientific literature devoted to the problem of respiratory diseases and published in 2009–2017 was conducted using domestic and foreign databases (PubMed, eLibrary, KiberLeninka). The paper also considered information from the Federal State Statistics Service of the Russian Federation (Rosstat). The incidence rates of this type of pathology among the population over a long period (2000–2016) and among military personnel for 2003–2016 were analyzed. **Conclusion.** Based on the analysis of the data, risk factors for the development of respiratory diseases were identified, as well as socio-economic damage caused to the militarians with community-acquired pneumonia.

Key words: respiratory system diseases, morbidity, service members, community-acquired pneumonia, preventative measures, economic damage

No conflict of interest to declare.

For citation: Kuzin A. A., Emel'yanov V. N., Gubanov A. P. The peculiarities of epidemiological and socio-economic importance of respiratory diseases in the modern period. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 74-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-74-76>.

* Для переписки: Кузин А. А., Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. +79219235737, paster-spb@mail.ru. © Кузин А. А. и др.

** For correspondence: Kuzin A. A., S. M. Kirov, Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044 +79219235737, e-mail: paster-spb@mail.ru. © Kuzin A. A. et al.

Введение

Здоровье нации – один из важных показателей, отражающих потенциал страны, а также одна из характеристик ее национальной безопасности [1]. Перечень принципов устойчивого развития общества предполагает право каждого человека на здоровую и плодотворную жизнь, что исключает или минимизирует риск, обусловленный негативным влиянием факторов внешней среды. Динамические изменения параметров, которые связаны с природными и социальными условиями развития эпидемического процесса, имеют особое значение в существенном возрастании заболеваемости актуальными для населения и военнослужащих болезнями. Среди них приоритетность в последние годы вследствие своей социально-экономической значимости приобрели болезни органов дыхания (БОД) [2].

Необходимо отметить, что БОД занимают ведущие позиции в мире по распространенности и смертности и являются тяжелым социально-финансовым бременем даже для экономически развитых стран. В структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности их доля составляет 42,6%, а показатель временной нетрудоспособности по этому классу болезней достигает 26,6 на 100 работающих людей [3].

Цель работы – провести контент-анализ источников, в которых представлены сведения о заболеваемости населения и военнослужащих болезнями органов дыхания, и характеризующие их показатели.

Материалы и методы

Проведен контент-анализ 50 источников научной литературы, посвященных проблеме БОД, опубликованные в 2009–2017 гг., с использованием отечественных и зарубежных баз данных (PubMed, eLibrary, KiberLeninka). В работе использовались сведения федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат) [4]. Проведен эпидемиологический анализ заболеваемости БОД с 2000 по 2016 гг. среди населения. Принцип включения источников в работу заключался в том, что в них должна была содержаться информация о заболеваемости и показателях, связанных с нею причинно-следственными связями. Кроме этого, в аспекте медико-экономического подхода как компонента эпидемиологического надзора изучались БОД в организованных коллективах военнослужащих.

Результаты и обсуждение

С 2000 по 2016 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано 777 685 новых случаев заболеваний, связанных с поражением органов дыхания [5]. В течение последних 15 лет общая заболеваемость данной патологией неуклонно возрастает. По данным официальной статистики, на долю болезней органов дыхания приходится около 40% общей заболеваемости. Удельный вес

обращаемости населения за медицинской помощью по причинам БОД на разных территориях составляет от 29,2 до 43,5% среди взрослых и от 65,4 до 83,8% – среди детей [6].

Во всем мире прослеживается тенденция возрастания роли заболеваний органов дыхания в формировании структуры смертности населения [6]. В нашей стране смертность, связанная с БОД, находится на четвертом месте, и этот показатель выше, чем в некоторых зарубежных странах [7].

Необходимо подчеркнуть, что особую актуальность заболеваемость БОД имеет для организованных коллективов взрослых, в частности, военнослужащих. Так, доля БОД составляет около 50% в структуре их общей заболеваемости. При этом среднемноголетний показатель заболеваемости в 2003–2016 гг. находился на уровне 435,6 на 100 контингента [8]. По поводу острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей отметим, что военнослужащие чаще всего находятся под медицинским наблюдением (14,1%), что также подтверждается связанными с заболеваемостью показателями госпитализации (29,8%) и трудопотерь (26,4%) [9]. Причины высокой заболеваемости БОД военнослужащих связаны с природными, погодными, а также социальными условиями жизни и быта, характерными для организованных коллективов, и спецификой военной службы [10].

В структуре заболеваемости БОД военнослужащих наибольшее эпидемиологическое значение по показателям социально-экономического ущерба и медицинской значимости имеют внебольничные пневмонии (ВП). Они оказывают существенное влияние на здоровье заболевших военнослужащих, требуют обязательного госпитального лечения и могут сопровождаться развитием осложнений [11]. Показано, что в 2012 г. медицинская служба внутренних войск затратила на лечение военнослужащих, у которых была диагностирована ВП, более 89 млн руб. при средней стоимости курса лечения около 51 тыс. руб. [12]. Этот показатель был рассчитан с учетом стоимости пребывания в стационаре и лекарственных препаратов, затрат на лабораторно-диагностические исследования, а также цены суточного продовольственного пайка. Следует отметить, что значительную долю в структуре общей стоимости лечения занимают собственно факт госпитализации (койко-день, расходы на питание и прочее) – 63%, а также стоимостная величина необходимых диагностических процедур – 15,4% [13, 14]. Существенные финансовые затраты на лечение пациентов с ВП диктуют необходимость рациональной профилактики заболеваний дыхательной системы инфекционной природы с использованием медико-экономического подхода в системе эпидемиологического надзора. Так, анализ динамики уровня заболеваемости ВП военнослужащих по призыву до проведения вакцинации против пневмококковой инфекции и после

Original Articles

нее показывает, что данная мера способствует как снижению этого показателя, так и повышению экономического эффекта [15].

Заключение

Проведенный анализ показал, что болезни органов дыхания по заболеваемости и связанными с ней причинно-следственными связями показателям социально-экономической значимости сохраняют свою актуальность, как для населения, так и в особенности для организованных коллективов военнослужащих. В связи с этим в системе эпидемиологического

надзора необходимо использовать медико-экономический подход, позволяющий оценивать параметры социально-экономического ущерба, в том числе затраты по причине развития внебольничных пневмоний, качество и эффективность профилактической работы, в том числе вакцинопрофилактики. С учетом специфики жизнедеятельности организованных коллективов, причин и условий, влияющих на возникновение и распространение среди военнослужащих различных болезней органов дыхания, такой подход должен быть научно обоснован и реализован на практике.

Литература

1. Самыгин С.И., Верещагина А.В. Семья и социальная безопасность // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2014. № 2. С. 116–120.
2. Чукина Т.Ю. Роль экологических факторов в развитии злокачественных новообразований у жителей Челябинска // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 2 (39). С. 121–122.
3. Щепин В.О. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности населения Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012 № 4. С. 6–9.
4. Российский статистический ежегодник. 2017 // Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М.: 2017.
5. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. Заболеваемость всего населения России в 2016 году / Статистические материалы. Часть II. М.: 2017.
6. Щепин О.П., ред. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2010.
7. Щепин О.П., Белов В.Б., Розовина А.Г. Современная медико-демографическая ситуация в России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2009. № 6. С. 3–8.
8. Григорьев С.Г., Евдокимов В.И., Сивашенко П.П. Медико-статистические показатели состояния здоровья военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2016 гг.). СПб.: Политехника-сервис; 2017.
9. Сидоренко В.А. Оценка заболеваемости органов дыхания среди военнослужащих внутренних войск МВД России // Медицинский вестник МВД. 2013. № 2. С. 62–65.
10. Трунов Я.Н., Белехан В.Н. Эпидемиологическая оценка заболеваемости военнослужащих по призыву в условиях экстремальных физических нагрузок // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2017. № 4. С. 41–50.
11. Азаров И.И., Бутаков Б.И., Жолус Б.И. Санитарно-эпидемиологическая обстановка в Вооружённых Силах Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 1. С. 147–155.
12. Шубин И.В. Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10, вып. 1. С. 36–42.
13. Борисов И.М., Шаповалова Т.Г., Крайнюков П.Е. Пневмония у военнослужащих в организованных воинских коллективах // Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 1. С. 12–16.
14. Богомолов В.В. Критерии диагностики внебольничной пневмонии у молодых военнослужащих в весенне-летний и осенне-зимний периоды // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2011. № 2. С. 18–21.
15. Будул Ю.И. Медико-экономическое обоснование иммунизации военнослужащих по призыву внутренних войск МВД России вакциной «Пневмо23» [тезисы] // Актуальные проблемы медицинского обеспечения войск (сил) на стратегических направлениях: сб. тез. докл. Всеармейской науч.-практ. конф. СПб.: ВМедА; 2013. С. 13–14.

References

1. Samygin SI, Vereshhagina AV. Sem'ja i social'naja bezopasnost' Rossii. Gumanitarnye, social'no-jekonomicheskie i obshchestvennye nauki. 2014;2:116–120. (In Russ.)
2. Chuksina TY. The Role of environmental factors in development of malignant neoplasms in residents of Chelyabinsk. Herald of Ural medical academic science. 2012;2(39):121–122. (In Russ.)
3. Shchepin VO. Zabollevayemost' s vremennoj utratoj trudospobnosti naseleni-ja Rossijskoj Federacii. Problemy sotsial'noi gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2012;4:6–9. (In Russ.)
4. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2017. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). M.; 2017. (In Russ.)
5. Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA. Zabollevayemost' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu. Statisticheskiye materialy. Chast' II. M.; 2017. (In Russ.)
6. Shchepin OP, editor. Health of the population of the region and health priorities. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)
7. Grigoriev SG, Evdokimov VI, Sivushenko PP. Medical statistical indicators of the health of members of the Armed forces of the Russian Federation (2003–2016). Sankt-Peterburg: Politehnika-servis; 2017. (In Russ.)
8. Shchepin OP. Sovremennaya mediko-demograficheskaya situatsiya v Rossii. Problemy sotsial'noi gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2009;6:3–8. (In Russ.)
9. Sidorenko VA, Fesyun AD, Gurevich KG, et al. Otsenka zabollevayemosti organov dykhaniya sredi voyennosluzhashchikh vnutrennikh voysk MVD Rossii. MIA Medical Bulletin. 2013;2(63):62–65. (In Russ.)
10. Trunov YN, Bolekhan VN. Epidemiological assessment of military conscripts morbidity under extreme physical activity. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2017;4:41–50. (In Russ.) doi: 10.25016/2541-7487-2017-0-4-41-50.
11. Azarov SS, Butakov BI, Zholus IV, et al. Sanitary-epidemiological situation in the Armed Forces of the Russian Federation. Vestnik of Russian military medical Academy. 2017;1:147–155. (In Russ.)
12. Borisov IM, Shapovalova TG, Kraynyukov PE. Subclinical pneumonia for servicemen in the organized military collectives. The Transbaikalian medical bulletin. 2012;1:12–16. (In Russ.)
13. Shubin IV. The relevance of preventative vaccination against pneumococcal infection in organized groups of military personnel. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017;10(1):36–42. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).36-42.
14. Bogomolov VV. Criteria for the diagnosis of community-acquired pneumonia at young military men during the spring-summer and autumn-winter season Naval clinical hospital Health Medical ecology Science. 2011;2:18–21. (In Russ.)
15. Budul Jul. Medico-economic assessment of immunization conscripts of internal troops of the Russian Interior Ministry vaccine «Pnevmo23» [abstract]. Actual problems of medical support of troops (forces) in strategic areas: abstracts of the All-Army scientific and practical conference, Saint Petersburg: Military Medical Academy; 2013. P. 13–14. (In Russ.)

Об авторах

- **Александр Александрович Кузин** – д. м. н., доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, полковник медицинской службы. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. контактный телефон +79219235737, paster-spb@mail.ru.
- **Вадим Низамиевич Емельянов** – командир роты (научной), старший научный сотрудник роты (научной) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, капитан медицинской службы. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 +79819406575, v.emelyanov@list.ru.
- **Артем Павлович Губанов** – оператор научной роты Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. +79223209612, gubanvart@gmail.com.

Поступила: 21.11.2018. Принята к печати: 9.02.2019.

About the Authors

- **Alexander A. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Military Epidemiology, Colonel of the Medical Service, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044. +79219235737, e-mail: paster-spb@mail.ru.
- **Vadim N. Emel'yanov** – commander of research company, senior research scientist, captain of the Medical Service, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044. +79819406575, v.emelyanov@list.ru.
- **Artem P. Gubanov** – operator of research company, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044 +79223209612, gubanvart@gmail.com.

Received: 21.11.2018. Accepted: 9.02.2019.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-77-81>

Распространенность и возможные причины бесплодия в Пермском крае

А. П. Годовалов*, Н. В. Николаева, Т. И. Карпунина

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

Резюме

Цель – оценка особенностей эпидемического процесса заболеваемости и распространенности бесплодия и гонококковой инфекции с учетом демографической ситуации, складывающейся в Пермском крае. **Материалы и методы.** Были проанализированы данные официальной статистики ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Пермского края» за 2003–2017 гг. (форма 2), Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю. Методом ретроспективного эпидемиологического анализа исследована многолетняя динамика общей заболеваемости, распределения заболевших по возрасту, полу, социальному статусу, заболеваемости в сочетании с ВИЧ-инфекцией, выявляемости гонококковой инфекции различными специалистами и методами лабораторной диагностики. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 7.0. Для определения зависимости между отдельными параметрами применяли простой корреляционный анализ с вычислением коэффициента сопряженности признаков Пирсона (r). **Результаты.** В Пермском крае несмотря на положительный коэффициент естественного прироста населения, численность жителей в 2010–2016 гг. снизилась на 14,5 тыс. человек. С каждым годом падает число жительниц подросткового и юношеского возрастных периодов. Показано, что ведущим фактором формирования бесплодия являются воспалительные заболевания репродуктивных органов и наличие коморбидной патологии. Установлено лидирующее значение в патогенезе бесплодия гонококковой инфекции. Показаны особенности эпидемического процесса гонореи в Пермском крае. **Заключение.** В большом числе случаев осложнение демографической ситуации в крае связано с инфицированием генитального тракта. Необходимо более широко использовать возможности микробиологической диагностики.

Ключевые слова: бесплодие, гонококковая инфекция, эпидемиологические особенности, заболеваемость, репродуктивное здоровье, супружеские пары.

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: А. П. Годовалов, Н. В. Николаева, Т. И. Карпунина. Распространенность и возможные причины бесплодия в Пермском крае. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 77–81. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-77-81>.

Prevalence and Possible Causes of Infertility in the Perm Region

A. P. Godovalov*, N. V. Nikolaeva, T. I. Karpunina

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner

Abstract

The aim of investigation was to assess the characteristics of the epidemic process of the incidence and prevalence of infertility and gonococcal infection, taking into account the demographic situation in Perm region. **Materials and methods.** The official statistics of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Perm Region for 2003–2017 were analyzed (form 2), the territorial body of the Federal State Statistics Service in the Perm Region. The long-term dynamics of general morbidity, distribution of the patients by age, sex, social status, morbidity in combination with HIV infection, the detection of gonococcal infection by various specialists and methods of laboratory diagnostics were studied using the method of retrospective epidemiological analysis. Statistical processing was carried out using the program Statistica 7.0. To determine the relationship between the individual parameters, a simple correlation analysis was used with the calculation of the conjugacy coefficient of the Pearson traits (r). **Results.** In the Perm region, despite the positive rate of natural population growth, the number of inhabitants in 2010–2016 decreased by 14.5 thousand people. Every year the number of women in adolescent and youthful age falls. It has been shown that the leading factor in the formation of infertility is inflammatory diseases of the reproductive organs and the presence of comorbid pathology. It was established leading value in the pathogenesis of infertility of gonococcal infection. The features of the epidemic process of gonorrhoea in the Perm region was shown. **Conclusion.** In a large number of cases, the complication of the demographic situation in the province is associated with infection of the genital tract. It is necessary to use more widely the possibilities of microbiological diagnostics.

Key words: infertility, gonococcal infection, epidemiological features, morbidity, reproductive health, couples

No conflict of interest to declare.

For citation: Godovalov A. P., Nikolaeva N. V., Karpunina T. I. Prevalence and Possible Causes of Infertility in the Perm Region. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (1): 77–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-77-81>.

* Для переписки: Годовалов Анатолий Петрович, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 85. +7 (342) 236-44-85 AGodovalov@gmail.com © Годовалов А. П. и др.

** For correspondence: Godovalov Anatoliy P., Wagner Perm State Medical University, 85 Ekaterininskaya str., Perm, Russian Federation, 614000. +7 (342) 236-44-85. AGodovalov@gmail.com © Godovalov A. P. et al.

Введение

В настоящее время снижение рождаемости в развитых странах – распространенное явление, Россия не исключение. В этой связи в нашей стране бесплодие выходит за рамки индивидуальной проблемы, приобретая высокую актуальность и медико-социальную значимость. Распространенность бесплодного брака в некоторых регионах России превышает критический уровень и составляет от 8 до 19,6% [1]. В Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. особое внимание уделяется репродуктивному здоровью населения и подчеркивается необходимость разработки региональных программ, направленных на улучшение демографической ситуации с учетом специфики конкретного региона.

Поскольку бесплодие у женщин возникает вследствие различных причин, очень часто их выяснение представляет собой сложную задачу, особенно в отсутствии явных признаков той или иной патологии. Исследование биоценоза влагалища и факторов, влияющих на его состояние, много лет находится в центре внимания не только микробиологов, но и широкого круга специалистов клинического профиля. Биоценоз влагалища играет существенную роль в поддержании физиологической нормы репродуктивного здоровья и всего организма в целом. Снижение иммунитета, гормональные нарушения, стресс, гинекологические заболевания и поражения пищеварительной системы, плохая экология – основные факторы, влияющие на состояние биоценоза влагалища. Действие даже одного из перечисленных факторов неизменно вызывает нарушение микроэкологии влагалища, которое в дальнейшем может привести к развитию воспалительных процессов генитального тракта [1–3]. Однако, несмотря на многолетнюю историю изучения, источники и механизмы заселения биотопа многочисленными условно патогенными микроорганизмами, а также вопросы влияния последних на репродуктивное здоровье женщин остаются предметом дискуссий [4].

В половине случаев бесплодного брака установлена связь с нарушением репродуктивного здоровья мужчин [5, 6], что согласуется с результатами подобных исследований и за рубежом [7]. Растет число публикаций, объясняющих снижение фертильных свойств эякулята по целому ряду причин, в частности, из-за негативного влияния антропогенного загрязнения окружающей среды, нарушения физико-химических параметров семенной жидкости, повреждающего воздействия реактивных форм кислорода, прямого или опосредованного влияния патогенных микроорганизмов, развития патологических аутоиммунных реакций [8]. В то же время отсутствует убедительная информация о том, что в таких условиях бессимптомная бактериоспермия способна оказывать влияние на качество спермы и стать причиной мужского бесплодия. В ряде случаев установлена связь

бесплодия с перенесенной ранее или формированием хронической формы гонококковой инфекции, диагностика которой в настоящее время представляет определенные трудности.

Цель – оценка особенностей эпидемического процесса заболеваемости и распространенности бесплодия и гонококковой инфекции с учетом демографической ситуации, складывающейся в Пермском крае.

Материалы и методы

Для оценки демографической ситуации на изучаемой территории, а также распространенности бесплодия среди населения были проанализированы данные официальной статистики ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Пермского края» за 2003–2017 гг. (форма 2), Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю [9, 10].

Уровень заболеваемости оценивали, используя официальную статистическую форму 12 «Сведения о числе заболеваний», а также формы отчетности, принятые Управлением здравоохранения города Перми (1992–2017 гг.).

Методом ретроспективного эпидемиологического анализа исследована многолетняя динамика общей заболеваемости, распределения заболевших по возрасту, полу, социальному статусу, заболеваемости в сочетании с ВИЧ-инфекцией, выявляемости гонококковой инфекции различными специалистами и методами лабораторной диагностики.

Обращаемость по поводу острой гонорей изучали по данным журналов регистрации больных гонореей мужчин и женщин, обратившихся в Краевой кожно-венерологический диспансер в 2012–2017 гг. (форма № 025/у–04).

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 7.0. Для определения зависимости между отдельными параметрами применяли простой корреляционный анализ с вычислением коэффициента сопряженности признаков Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

С конца 90-х годов в Пермском крае наблюдается увеличение рождаемости населения. Однако, несмотря на положительный коэффициент естественного прироста населения, численность жителей Пермского края в 2010–2016 гг. снизилась на 14,5 тыс. человек. Так, коэффициент убыли населения в Гремячинском и Кизеловском муниципальных районах превышает 10 на 1000 человек [9, 10].

При оценке демографических показателей в зависимости от гендерной принадлежности установлено, что, несмотря на некоторую стабилизацию в численности женщин, половина из которых находится в репродуктивном возрасте, крайне неблагоприятным следует признать тот факт, что с каждым годом падает число жительниц подросткового и юношеского возрастных периодов.

Среди населения в группе репродуктивного возраста преобладают женщины, соотношение женщин и мужчин – 1,1:1,0. Важно подчеркнуть, что число женщин репродуктивного возраста снизилось в 2012–2014 гг. более чем на 26 тыс., а мужчин – более чем на 17 тыс. Как следствие, в возрастных группах 15–19 и 25–29 лет наблюдается некоторое преобладание мужчин. Хотя в целом динамика численности мужского населения Пермского края в 2010–2015 гг. характеризуется некоторой стабильностью, но как и среди женщин, наблюдается прогрессирующее снижение числа лиц в подростковой и юношеской возрастных группах.

Как известно, одним из основных факторов, способных оказывать влияние на демографическую ситуацию, является заболеваемость населения инфекционными и неинфекционными болезнями. В последние годы для населения Пермского края характерен рост общей заболеваемости. Так, показатели заболеваемости 2010 и 2015 гг. отличаются в 0,96 раза.

В структуре заболеваемости лидирующее положение занимают болезни органов дыхания – 45,2%, травмы, отравления – 12,5%, болезни беременности, родов и послеродового периода – 9,5%. Кроме этого, остается высокой заболеваемость мочеполовой системы (5,7%), органов пищеварения (5,2%), а также инфекционная и паразитарная (3,6%). Отмечается высокая доля хронических форм заболеваний. Практически половина регистрируемых каждый год заболеваний была установлена ранее, что указывает на накопление в популяции лиц с риском формирования устойчивых форм бесплодия.

В настоящее время рост числа заболеваний репродуктивной системы у женщин фертильного возраста идет угрожающими темпами (рис. 1). Среди женщин в возрасте 18 лет и старше растет частота

встречаемости гинекологических заболеваний практически по всем регистрируемым нозологическим формам: нарушения менструального цикла, эндометриоз, миома, рак тела и шейки матки, яичников и др. На этом фоне отмечается стабильно высокое число женщин, страдающих бесплодием. Некоторые колебания (рис. 1) уровня женского бесплодия (рис. 1) могут быть обусловлены как степенью развития медицины, в том числе открытия перинатального центра, центров планирования семьи, так и рядом мероприятий государственной поддержки рождаемости.

В целом, несмотря на стабильную демографическую ситуацию в женской популяции, в том числе по количеству женщин репродуктивного возраста, наблюдается снижение числа жительниц края подросткового и юношеского возраста, что в перспективе отразится на рождаемости. Кроме этого, негативное влияние на демографическую ситуацию оказывает рост гинекологических заболеваний и высокая доля женщин с впервые установленным бесплодием.

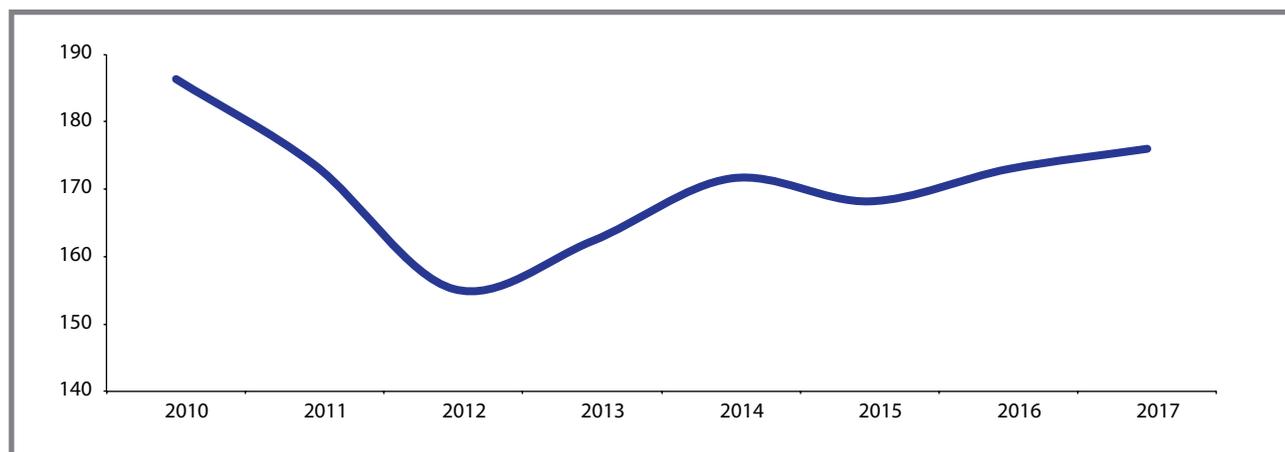
Женщины с бесплодием имеют отягощенный акушерский и гинекологический статус с преобладанием поражения эндометрия в сочетании с другими факторами бесплодия. Установлено, что существенная роль в формировании бесплодия принадлежит воспалительным заболеваниям, в частности хроническому эндометриту. Воспалительные заболевания репродуктивной системы в большой степени связаны с другими воспалительными процессами в организме.

В настоящее время ведется учет по ряду нозологических форм заболеваний мужской репродуктивной системы. Так, за анализируемый период установлен рост числа случаев заболевания предстательной железой, а также рост числа пациентов с диагнозом «мужское бесплодие». Обращает на себя внимание факт, что впервые диагноз «мужское бесплодие» ежегодно регистрируется только

Рисунок 1.

Число жительниц Пермского края с диагнозом бесплодие, установленным впервые в жизни (по оси ординат – интенсивный показатель, на 100 тыс. женщин 18–49 лет)

Figure 1. The number of residents of the Perm region with the diagnosis of infertility, established for the first time in life (ordinate – an intensive figure, per 100 ths. Women aged 18–49)



Original Articles

у трети мужчин, страдающих бесплодием. Между тем, очевидно, что регистрируемая заболеваемость не отражает истинной широты распространения заболевания среди населения, поскольку диагностика бесплодия у мужчин базируется на выборочных обследованиях. Это обстоятельство затрудняет объективную оценку проявлений эпидемического процесса. Установлено, что уровень заболеваемости предстательной железой оказывает существенное влияние на формирование мужского бесплодия ($r = 0,99$). Одним из распространенных заболеваний предстательной железы является простатит.

При ретроспективном анализе показано, что у 25% супружеских пар регистрируется сочетание женского и мужского бесплодия, что подтверждает корреляционный анализ (установлена сильная связь, $r = 0,67$).

Важно подчеркнуть, что у большинства мужчин и женщин, состоящих в бесплодном браке, в генитальном тракте встречаются одинаковые виды условно патогенных микроорганизмов. Так, грамположительные кокки выделены из эякулята 72% мужчин и вагинального содержимого 65% женщин. Более того, бессимптомная бактериоспермия у мужа ассоциируется с возникновением обострений хронического эндометрита у жены и, соответственно, отсутствием зачатия и имплантации.

В снижение фертильности женщин и мужчин детородного возраста существенный вклад вносят инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Гонококковая инфекция (ГИ), являясь одной из наиболее распространенных социально значимых ИППП, приводит к развитию тяжелых осложнений: эпидидимитов и орхитов у мужчин, воспалительных заболеваний малого таза у женщин, бесплодия у лиц обоих полов. У женщин с нелеченой ГИ до 35% беременностей заканчиваются самопроизвольными абортами и преждевременными родами и до 10% – перинатальными смертельными исходами. Перенесенная ГИ является причиной 30–50% бесплодных браков [11, 12].

В многолетней динамике заболеваемости ГИ в Пермском крае в 2014–2017 гг. сохраняется как ранее установленная выраженная тенденция к снижению ее уровня, так и особенности эпидемического процесса 2003–2013 гг. [13]. По данным официальной статистики, минимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2017 г. (13,6 на 100 тыс. нас.), что практически на порядок (в 8,1 раз) ниже уровня 2003 г. (109,8 на 100 тыс. населения). Отмечается высокий уровень регистрации ГИ в городе Пермь и Чайковский, а в ряде населенных пунктов (г. Кизел) случаев ГИ за последние 3 года не зарегистрировано, что вероятно обусловлено проблемами лабораторной диагностики заболевания.

При сравнительной оценке возрастной структуры заболеваемости ГИ было выявлено, что большая часть больных принадлежала к взрослому

населению – 57%. Подростки 15–17 лет также остаются группой риска, так как случаи ГИ у данной категории пациентов регистрировались ежегодно (8 случаев в 2017 г.). Это, возможно, связано с ранним началом половой жизни, при недостаточной просвещенности о методах контрацепции и ИППП. Заболеваемость среди детей до года отмечали в единичных случаях.

При анализе распределения заболевших лиц по полу установлено, что ГИ у мужчин регистрируется в 3 раза чаще, чем у женщин. Доля заболевших мужчин – 75%. Преобладание в половой структуре заболеваемости мужчин в значительной степени связано с низкой обращаемостью женщин вследствие особенности клинических проявлений и, прежде всего, из-за распространенности среди них малосимптомных и бессимптомных форм ГИ. Осложненная ГИ встречается среди женщин чаще в 2,5 раза, что также связано с поздней диагностикой. В период наблюдений выявилась тенденция к росту заболеваемости среди мужчин.

Ранее нами было показано генетическое разнообразие *N. gonorrhoeae*, циркулирующих в Пермском крае, а также ряд особенностей распространенности генов, детерминирующих их чувствительность/резистентность к антибиотикам, что обуславливает высокую пластичность возбудителя ГИ.

Таким образом, несмотря на столь значительное снижение заболеваемости ГИ, тенденций к снижению встречаемости бесплодия выявлено не было. Одной из причин такой ситуации, возможно, является неполная выявляемость ГИ, особенно среди женского населения. Инфицирование у мужчин, как правило, приводит к появлению выраженных симптомов, заставляющих обратиться к врачу, а у женщин гонорея протекает с минимальными клиническими проявлениями и поэтому выявляется лишь при возникновении осложнений или во время профилактических осмотров [14, 15]. Доля последних в обнаружении ГИ составляет лишь 4,5%, на приеме у венеролога по месту жительства – 54%, в краевом кожно-венерологическом диспансере – 29%, на приеме у уролога и акушера-гинеколога – 11%.

Заключение

Установлено, что для демографической ситуации в крае характерен ряд негативных тенденций снижения численности жителей подросткового и юношеского возраста. Высокие показатели бесплодия связаны как с ростом гинекологической заболеваемости среди женщин, так и с увеличением регистрируемых случаев бесплодия у мужчин. Характерной особенностью является нарастание числа пациентов с устойчивыми формами бесплодия. Показана частота встречаемости бесплодия в супружеских парах. В этом плане необходимы усовершенствование и унификация протоколов обследования планирующих беременность людей на выявление состояния биоценоза половой

системы. Анализ накопленной к настоящему моменту информации, характеризующей заболеваемость ГИ, свидетельствует о том, что на фоне общей тенденции к снижению ее уровня, сохраняются ярко выраженные медико-социальные и клинко-эпидемиологические особенности на отдельных территориях. Затрудняет постановку диагноза ГИ на современном этапе все большее распространение вялотекущих и диссеминированных форм инфекции, а пластичность возбудителя, характеризующегося генетическим и морфофизиологическим полиморфизмом, приводит к увеличению частоты выявления мультирезистентных штаммов.

В целом, можно констатировать, что осложнение демографической ситуации в крае связано с распространенностью как среди женщин,

так и среди мужчин нарушений микроэкологии генитального тракта и воспалительных процессов инфекционной этиологии. Часто латентное и малосимптомное течение как ИППП, так и неспецифических инфекций создает сложности для диагностики и обуславливает несвоевременное их выявление. Решением такой проблемы может быть расширение показаний для обследования лиц детородного возраста с применением современных средств микробиологического анализа и, в том числе, ускоренное внедрение в диагностическую практику региона молекулярно-генетических методов исследования.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №16-44-590429, №17-44-590404 и Администрации Пермского края.

Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища, диагностика оппортунистических вагинитов. Медицинская технология. М.: ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 2011.
2. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Витвицкая Ю.Г. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (Клинко-лабораторная диагностика). М.: МИА; 2009.
3. Sherrard J., Donders G., White D., et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011 // International journal of STD & AIDS. 2011. Vol. 22, N 8. P. 421–429.
4. Рижук С.В., Понченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и ее регуляция // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. № 4. С. 1–30.
5. Кулаков В.И. Спорные и нерешенные вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. 2006. Приложение 1. С. 4–8.
6. Чернышева М.Л., Лебедев В.В., Чернышев А.В. Оценка социально-гигиенических характеристик мужчин с урологической патологией // Вестник ТГУ. 2010. Т. 5, № 5. С. 1527–1530.
7. Carr B.R. Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility // Semin Reprod Med. 2013. Vol. 31. P. 231–232.
8. Семенов А.В., Божедомов В.А., Сотникова Н.Ю., Теодорович О.В. Репродуктивная функция мужчин при хроническом бактериальном простатите: клинические и иммунологические аспекты // Проблемы репродукции. 2010. Спец. вып. С. 280–281.
9. Здравоохранение в Пермском крае. Статистический сборник / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю. Пермь; 2016. 116 с.
10. Естественное движение населения Пермского края в 2013–2015 годах. Статистический сборник / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю. Пермь; 2016. 58 с.
11. Кубанов А.А., Барышков К.В., Приб И.Д., Фриго Н.В. Разработка и оценка эффективности комплекса профилактических мероприятий по предупреждению распространения гонококковой инфекции в Архангельской области // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 2. С. 16–25.
12. Хабизханов А.Б. Распространенность и клинко-лабораторная диагностика гонореи // Вопросы дерматологии и венерологии. 2004. № 1–2. С. 8–16.
13. Румянцова М.А., Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Бесплодие и гонококковая инфекция: откуда берутся «статистические ножницы». В сб.: Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы дерматовенерологии». Курск; 2017.
14. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения, основные пути развития // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 4. С. 13–26.
15. Пунченко О.Е., Рижук С.В. Качество диагностики нейссеральной инфекции // TERRA MEDICA. 2012. № 3. С. 21–24.
16. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 4–21.

References

1. Ankiorskaya AS, Murav'eva VV. Integral'naya ocenka sostoyaniya mikrobioty vlagalishcha, diagnostika opporunisticheskikh vaginitov. Medicinskaya tekhnologiya. Moscow: FGBU «NC AGiP im. V.I. Kulakova» Minzdravsocrazvitiya Rossii; 2011. (In Russ.)
2. Lipova EV, Boldyreva MN, Trofimov DYU, Vitvickaya YuG. Urogenital'nye infekcii, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (Клинко-лабораторная диагностика). Moscow: MIA; 2009. (In Russ.)
3. Sherrard J, Donders G, White D, et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. International journal of STD & AIDS. 2011; 22 (8):421–429.
4. Rishchuk SV, Ponchenko OE, Malysheva AA. Endogenous vaginal microbiota and its regulation. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2013;4:1–30. (In Russ.)
5. Kulakov VI. Controversial and unsolved issues of assisted reproduction in gynecological patients. Obstetrics and Gynecology. 2006; Suppl:4–8. (In Russ.)
6. Chernysheva ML, Lebedev VV, Chernyshev AV. Assessment of socio-hygienic characteristics of men with urological pathology. Bulletin of TSU. 2010;5(5):1527–1530. (In Russ.)
7. Carr BR. Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. Semin Reprod Med. 2013;31:231–232.
8. Semenov AV, Bozhedomov VA, Sotnikova NYu, Teodorovich OV. Reproductive function of men with chronic bacterial prostatitis: clinical and immunological aspects. Problems of reproduction. 2010; Suppl:280–281. (In Russ.)
9. Health care in the Perm region. Statistical Digest. Territorial Branch of the Federal State Statistics Service for Perm Region. Perm; 2016. 116 p. (In Russ.)
10. The natural movement of the population of Perm Region in 2013–2015. Statistical Digest. Territorial Branch of the Federal State Statistics Service for Perm Region. Perm; 2016. 58 p. (In Russ.)
11. Kubanov AA, Baryshkov KV, Prib ID, Frigo NV. Development and evaluation of the effectiveness of a set of preventive measures to prevent the spread of gonococcal infection in the Arkhangelsk region. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2014;2:16–25. (In Russ.)
12. Khabizhanov AB. Prevalence and clinical and laboratory diagnostics of gonorrhoea. Questions of dermatology and venereology. 2004;1–2:8–16. (In Russ.)
13. Rumyantseva MA, Godovalov AP, Karpunina TI. Бесплодие и гонококковая инфекция: откуда берутся «статистические ножницы». [Abstract]. In: Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Aktual'nye voprosy dermatovenerologii». Kursk; 2017. (In Russ.)
14. Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, Bogdanova EV. Dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2014. Successes, achievements, the main ways of development. Vestnik dermatologii i venerologii. 2015;4:13–26. (In Russ.)
15. Punchenko OE, Rishchuk SV. Quality of diagnosis of neisserial infection. TERRA MEDICA. 2012;3:21–24. (In Russ.)
16. Kubanova AA, Lesnaya IN, Kubanov AA. Analysis of the epidemiological situation and the dynamics of the incidence of sexually transmitted infections and dermatoses on the territory of the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii. 2010;5:4–21. (In Russ.)

Об авторах

- **Анатолий Петрович Годовалов** – к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. 614000, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 85. +7 (342) 236-44-85. AGodovalov@gmail.com
- **Николаева Нина Владимировна** – к. б. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. 614000, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 85. +7 (342) 236-44-85 <https://orcid.org/0000-0002-6799-5503>
- **Тамара Исаковна Карпунина** – д. б. н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. 614000, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 85. <https://orcid.org/0000-0003-2511-4656>

Поступила: 18.12.2018. Принята к печати: 6.02.2019.

About the Authors

- **Anatoliy P. Godovalov** – Cand. Sci. (Med.), associate professor at Microbiology and Virology Department of acad. E.A. Wagner Perm State Medical University. 85 Ekaterininskaya str., Perm, Russian Federation, 614000. +7 (342) 236-44-85. AGodovalov@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5112-2003>.
- **Nina V. Nikolaeva** – Cand. Sci. (Biol.), associate professor at Microbiology and Virology Department, of acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, 85 Ekaterininskaya str., Perm, Russian Federation, 614000. <https://orcid.org/0000-0002-6799-5503>.
- **Tamara I. Karpunina** – Dr. Sci. (Biol.), professor at Microbiology and Virology Department of acad. E.A. Wagner Perm State Medical University. <https://orcid.org/0000-0003-2511-4656>.

Received: 18.12.2018. Accepted: 6.02.2019.

Эпидемиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Воронежской области

Н. В. Габбасова*, Н. В. Дзень

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Резюме

Резюме. Ожирение оказывает серьезное влияние на состояние здоровья и благосостояние населения, в связи с чем профилактика избыточной массы тела и ожирения является приоритетным направлением общественного здравоохранения во многих странах мира. **Целью работы** было изучение распространенности ожирения среди взрослого населения Воронежской области за более чем 20-летний период (1996–2017 гг.), сравнительная оценка структуры пищевого поведения у лиц с нормальным весом и имеющих избыточную массу тела/ожирение. **Материалы и методы.** Материалом исследования были данные годовой формы № 12 Росстата за 1996–2017 гг. С целью изучения нарушения пищевого поведения с помощью Голландского опросника было проанкетировано 150 человек в возрасте от 20 лет до 61 года. Были установлены основные типы пищевого поведения среди респондентов. Идеальный вес рассчитывали по формуле Поля Брока (1891), верхней границей нормальной массы тела считали идеальный вес плюс 15% идеального веса. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2007. **Результаты.** Проведено исследование распространенности ожирения среди взрослого населения Воронежской области за период 1996–2017 гг. Распространенность ожирения за исследованный период увеличилась в 8 раз, среднегодовой темп прироста за последние 4 года составил 30,04%. Анализ типов пищевого поведения в группах с избыточной массой тела/ожирением и с нормальным весом показал, что в большинстве случаев у респондентов наблюдались патологические типы (чаще остальных смешанный и экстернальный). Сравнительная оценка типов пищевого поведения не показала каких-либо значимых различий между группами. **Выводы.** Рост распространенности ожирения, высокий среднегодовой темп прироста свидетельствует об усилении воздействия факторов риска на формирование ожирения и о неэффективности стратегии и тактики борьбы с данной патологией. Отсутствие значимых различий в структуре пищевого поведения не позволяет считать его фактором риска возникновения ожирения.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, распространенность, типы пищевого поведения

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Габбасова Н. В., Дзень Н. В. Эпидемиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Воронежской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 82–87. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-82-87>.

Epidemiological Aspects of Overweight and Obesity among the Adult Population of the Voronezh Region

N. V. Gabbasova**, N. V. Dzen

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko

Abstract

Relevance Obesity has a major impact on the health and well-being of the population, and the prevention of overweight and obesity is a public health priority in many countries around the world. **Purpose:** was to study the prevalence of obesity among the adult population of the Voronezh region for the period 1996 – 2017, a comparative assessment of the structure of eating behavior in people with normal weight and overweight/obesity. **Methods.** The research material was data the annual form No. 12 of Rosstat for 1996 through 2017. In order to study eating disorders, 150 people aged from 20 to 61 years were surveyed using the Dutch questionnaire. The main types of eating behavior among the respondents were determined. Ideal weight was calculated by Brock's field formula (1891), the upper limit of normal body weight was considered ideal weight plus 15% ideal weight. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2007. **Results.** The study on the prevalence of obesity was conducted among the adult population of the Voronezh region for the period 1996–2017. The Prevalence of obesity over the period studied has increased by 8 times, the average annual growth rate over the last 4 years was 30,04%. The study of the types of food behavior in respondents with normal and overweight

* Для переписки: Габбасова Наталия Вадимовна, Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко. +7(473)-252-37-13, l: natalia_gabb@mail. ©Габбасова Н. В. и др.

** Gabbasova Nataliya Vadimovna, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, tel. 8(473)-252-37-13, e-mail: natalia_gabb@mail.ru. ©Gabbasova N. V. et al.

/ obesity showed that in most cases the respondents observed pathological types (most often mixed and external). A comparative assessment of the types of eating behavior did not show any significant differences between the groups. **Conclusions.** The increase in the prevalence of obesity, the high average annual growth rate indicates the increased impact of risk factors on the formation of obesity and the ineffectiveness of the strategy and tactics of dealing with this pathology. The absence of significant differences in the structure of eating behavior does not allow us to consider it a risk factor for obesity.

Keywords: overweight, obesity, prevalence, types of eating behavior

No conflict of interest to declare.

For citation: Gabbasova N. V., Dzen N. V. Epidemiological Aspects of Overweight and Obesity among the Adult Population of the Voronezh Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 82-87. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-82-87>.

Введение

Ожирение является не только самостоятельным заболеванием, характеризующимся избыточным накоплением жировой ткани в организме, но и одним из факторов риска развития неинфекционных и инфекционных заболеваний, усиления степени тяжести пациентов при наличии другой соматической патологии [1]. Избыточный вес и ожирение развиваются в результате нарушения равновесия между принятой пищей и потраченной энергией. Это может быть связано с переизбытком, снижением расхода энергии в результате гиподинамии, гормональными нарушениями, приемом лекарственных препаратов и рядом других причин [2]. В большинстве случаев ожирение является экзогенно-конституциональным и напрямую связано с образом жизни человека [3]. Всемирная организация здравоохранения высказалась по поводу ситуации с избыточным весом, сравнив её с эпидемией: за последние 40 лет число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем в 20 раз; в 2016 году около 41 миллиона детей до 5 лет и более 2,3 миллиардов взрослых имели избыточный вес или ожирение. Учитывая высокий уровень распространенности среди населения избыточной массы тела и ожирения на территории практически всех стран земного шара, можно говорить о том, что человечество столкнулось с пандемией ожирения [2].

Ожирение является причиной значительно экономического ущерба во многих странах мира. Мировая экономика ежегодно терпит убытки в связи с лечением заболеваний, вызванных или связанных с чрезмерным весом. Эти расходы эквивалентны 2,8% мирового объема производства. В странах Западной Европы этот ущерб оценивают суммой до 10,4 миллиардов евро в год [4]. Прямые расходы, связанные с избыточной массой тела и ожирением в Канаде, составили в 2006 году 6,0 миллиардов долларов, что соответствовало 4,1% от общего объема расходов на здравоохранение в этой стране. Включение новых выявленных сопутствующих заболеваний увеличило прямые оценки стоимости ожирения еще на 25% [5]. Прогнозируется увеличение общих расходов на здравоохранение в США, связанные с ожирением/избыточным весом: они

будут удваиваться каждое десятилетие и составят к 2030 г. 860,7–956,9 млрд долларов, что составляет 16–18% от общих расходов США на здравоохранение [6]. В связи с этим, борьба с избыточным весом и ожирением является приоритетным направлением здравоохранения всех стран, поскольку направлена на экономию общественных ресурсов [7].

Причины эпидемии ожирения носят комплексный характер. Структуру современного общества и его социально-экономическое развитие, когда все больше людей живут в городах, для передвижения используют транспорт, имеют «сидячую» работу, потребляют больше рафинированных пищевых продуктов и полуфабрикатов, определяют термином «ожирогенная среда»: среда, которая способствует формированию ожирения.

Одну из ведущих ролей, как с гигиенической, так и с эпидемиологической точек зрения в развитии распространения ожирения по всему миру играет пищевое поведение человека [8]. Адекватной формой пищевого поведения считается потребление пищи как средства поддержания энергетического и пластического баланса организма. Нарушенное пищевое поведение, как фактор риска развития избыточной массы тела, представляет собой комплекс поведенческих симптомов (ограничение или привычка избыточного потребления пищи в результате стресса, скуки, красивого вида пищи, «за компанию» и др.), возникающих из-за длительного воздействия различных психических и социальных факторов. В этой ситуации человек использует прием пищи в качестве разрешения эмоционального напряжения. Поэтому ожирение относят к психосоматической патологии, развивающейся на фоне психической дезадаптации [9, 10].

Учитывая серьезное влияние данной патологии на общее состояние здоровья и благосостояние населения, профилактика избыточной массы тела и ожирения является приоритетным направлением общественного здравоохранения во многих странах мира. Для определения единой стратегии профилактики ожирения необходимо изучение заболеваемости и факторов риска её развития, в том числе особенностей пищевого поведения как психической составляющей здорового образа жизни.

Original Articles

Целью работы было изучение распространенности ожирения среди взрослого населения Воронежской области за период 1996–2017 гг., сравнительная оценка структуры пищевого поведения у лиц с нормальным весом и имеющих избыточную массу тела/ожирение.

Материалы и методы

Материалом исследования были данные годовой формы № 12 Росстата «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 1996 – 2017 годы. Данные о численности взрослого населения за исследованный период получены из Воронежского информационно-аналитического центра.

С целью изучения типов пищевого поведения было проанкетировано 150 человек (студенты, служащие, рабочие) в возрасте от 20 лет до 61 года, средний возраст $35,35 \pm 13,28$ лет без установленного ранее диагноза «ожирение» в анамнезе. Анкета включала 12 общих вопросов (пол; возраст; антропометрические показатели; образование; профессия; хронические заболевания; вопросы, позволяющие установить динамику массы тела в случае применения различных диет, медикаментозных препаратов, физических нагрузок) и 33 вопроса из Голландского опросника (Голландский вопросник по поводу пищевого поведения – The Dutch Eating Behavior Questionnaire, Van Strein T. и соавт., 1986). Респонденты были разделены на 2 группы – с нормальным весом ($n = 105$) и избыточным весом/ожирением ($n = 45$). Критерием включения респондентов в соответствующие группы стал рассчитанный по формуле Поля Брока (1891): $\text{рост в см} - 100 = \text{идеальный вес}$, верхней границей нормальной массы тела считали идеальный вес плюс 15% идеального веса. Во вторую группу вошли респонденты, у которых масса тела превышала идеальный вес более, чем на 15 %; треть респондентов второй группы имела превышение идеального веса более, чем на 20%.

Были установлены основные типы пищевого поведения среди респондентов: 1 – нормальный тип (значения шкал ограничительного, экстернального и эмоциогенного пищевого поведения составляли соответственно 2,4, 2,7 и 1,8 баллов), 2 – смешанный (превышение нормальных показателей по двум или трем шкалам), 3 – ограничительный (более 2,4 баллов), 4 – экстернальный (более 2,7 баллов) и 5 – эмоциогенный (более 1,8 баллов) [11]. Нормальным типом пищевого поведения считается такое отношение к питанию, которое прежде всего удовлетворяет потребности человека в питательных веществах. Экстернальный тип ПП чаще всего связан с повышенной реакцией не на внутренние, гомеостатические стимулы к приему пищи (уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови, наполненность желудка, его моторика), а на внешние стимулы (повышением аппетита в ответ

на зрительные, обонятельные и вкусовые раздражители). Эмоциогенный тип ПП характерен для людей, которые имеют признаки, свидетельствующие о физической зависимости от еды, человек с эмоциогенным пищевым поведением «заедает» свои проблемы. Ограничительный тип поведения характеризуется чередованием строгих диет с периодами переедания.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2007, для определения достоверности различий средних величин использовали критерии Стьюдента (t), для относительных величин – критерий χ^2 Пирсона, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1996–2017 гг. среди взрослого населения Воронежской области распространенность ожирения увеличилась в 8 раз – с 233,31 до 1930,95 100 тыс. населения (рис. 1). За изученный период среднегодовой темп прироста составил 13,33%, что свидетельствует о выраженной тенденции роста общей заболеваемости ожирением среди взрослого населения. Анализ динамики среднегодового темпа прироста заболеваемости показал, что до 2001 г. в Воронежской области показатель был на уровне 16,54%, с 2002 г. по 2013 г. он снизился в 2,5 раза (до 6,42%), в последующие 4 года (2014–2017 гг.) – вырос до 30,04%.

Высокие темпы прироста свидетельствуют об усилении влияния действующих факторов риска заболеваемости, особенно в последние годы. Исследование оценки влияния факторов риска на формирование избыточной массы тела/ожирения, проведенное нами в 2016–2017 гг. показало, что основным фактором риска является низкая физическая активность, при чем отношения шансов иметь избыточную массу тела у женщин и мужчин при этом составили соответственно 6,9 и 3,0 [12].

Основная причина формирования ожирения – это энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма. Всё большая распространенность избыточной массы тела в нашей стране связана с экономическими и социальными изменениями в обществе. Как показывают исследования, количество потребляемой энергии на душу населения возросло за последние 40 лет [13].

В Воронежской области за изученный период рацион питания население нельзя назвать сбалансированным: наряду со снижением потребления овощей, фруктов и молочных продуктов относительно нормы, имело место превышение потребления хлебобулочных, макаронных изделий, потребление сахара в 2 раза превышает рекомендуемую величину [14]. Неподходящие рацион и практики питания, недостаточная физическая активность способствуют распространению избыточного веса и ожирения.

Рисунок 1.

Распространенность ожирения среди взрослого населения Воронежской области за период 1996–2017 гг.
Figure 1. The prevalence of obesity among the adult population of the Voronezh region for the period 1996–2017



Одним из факторов сдерживания эпидемии ожирения является здоровый образ жизни, основными компонентами которого являются рациональное питание, гармоничный режим двигательной активности и психическая составляющая. С целью изучения психической составляющей были изучены типы пищевого поведения (ПП) у респондентов с нормальной и избыточной массой тела (табл. 1).

Средний возраст респондентов с избыточным весом был достоверно выше по сравнению с группой с нормальным весом – $43,38 \pm 1,92$ года против $31,90 \pm 1,15$ ($t = 4,91$; $p < 0,001$), что связано с развитием так называемого «возрастного» ожирения. У респондентов обеих групп (с нормальным и с избыточным весом) встречались все типы ПП – нормальный и патологические. Чаще остальных определялись нормальный и смешанный типы ПП.

Частота встречаемости нормального и смешанного типов в группе с нормальным весом составила соответственно 27,62 и 28,57%, что было достоверно чаще по сравнению с остальными типами ($p < 0,0001$). Обращает на себя внимание, что в большинстве случаев (72,38%) у респондентов с нормальным весом встречался тот или иной патологический тип пищевого поведения. Из изолированных типов ПП самым распространенным был экстернальный, его встречаемость у респондентов с нормальным весом составила 21,9% ($\chi^2 = 3,35$; $p < 0,05$ по сравнению с другими изолированными патологическими типами), у небольшого числа респондентов 1-й группы были определены

ограничительный (12,38%) и эмоциогенный (9,52%) типы. Опрошенные с разными типами ПП были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, значимые различия можно отметить только в половой структуре: респонденты с нормальным типом ПП чаще были представлены мужчинами (63,33%, $p = 0,035$), в структуре смешанного типа ПП преобладали женщины (76,67%, $p = 0,00038$).

Во 2-й группе (с избыточным весом) самым частым был нормальный тип ПП – 35,56% (достоверно чаще по отношению к патологическим типам ПП $\chi^2 = 7,51$; $p = 0,0055$). Респонденты с нормальным типом пищевого поведения, когда отношение к приему пищи осознается как физиологическая потребность, в большинстве случаев (87,5%) никогда не пользовались диетами и не задумывались о причинах набора веса, в половой структуре преобладали мужчины, но без значимых различий с женщинами (62,5%, $p = 0,144$). Из патологических типов ПП в группе с избыточным весом наиболее часто встречались смешанный и экстернальный типы – у 26,67 и 20,0% опрошенных соответственно, без достоверных различий друг с другом. У остальных респондентов с избыточным весом были определены ограничительный (13,33%) и эмоциогенный типы ПП (4,44%), последний достоверно реже по сравнению с нормальным, смешанным и экстернальными типами ПП ($p = 0,025$ и ниже). Респонденты 2-й группы с разными типами ПП были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и полу.

Original Articles

Таблица 1.

Типы пищевого поведения у респондентов с нормальной и избыточной массой тела

Table 1. Types of eating behavior in respondents with normal and overweight

Типы пищевого поведения Types of eating behavior	Нормальный вес, n=105 Normal weight		Избыточный вес, n=45 Overweight	
	n	%	n	%
Нормальный Normal	29	27,62	16	35,56
Эмоциогенный Emotiogenic	10	9,52	2	4,44
Экстернальный External	23	21,90	9	20,00
Ограничительный Restrictive	13	12,38	6	13,33
Смешанный Mixed	30	28,57	12	26,67

Полученные нами результаты показали, что типы ПП не оказывают доминирующего влияния на формирование ожирения – между исследованными группами значимых различий по частоте их встречаемости не было ($\chi^2 < 1$, $p > 0,05$). Идентичность структуры ПП у респондентов с нормальным и избыточным весом не позволяет считать пищевое поведение фактором риска возникновения ожирения. Отсутствие связи типов ПП с ИМТ, влияние типа ПП на увеличение степени ожирения у пациентов с поставленным диагнозом, отмечают и другие авторы [15, 16]. Однако учет психологических личностных особенностей необходим для персонализированного подхода к лечению и профилактике этой патологии.

В настоящем исследовании обращает на себя внимание преобладание патологических типов ПП как у лиц с нормальным весом, так и с его избытком. Повышенная реакция на внешние пищевые раздражители, «заедание» своих проблем отражают сниженную способность большинства современных людей к сознательной регуляции собственных пищевых мотиваций. Научно-технический прогресс, с другой стороны, способствует снижению физической активности населения, а новые продовольственные технологии привели к значительным изменениям пищевой ценности продуктов питания. Для соблюдения энергетического баланса между поступающей и расходуемой энергией необходимо снижать объем потребляемой пищи, что непременно сопровождается дефицитом макро- и микроэлементов, витаминов, пищевых волокон.

Для сдерживания роста заболеваемости в современный период недостаточно пропаганды рационального питания, занятий спортом, отказом от вредных привычек - необходимы научные исследования, направленные на изучение модифицированных факторов риска ожирения.

Заключение

Проведенное исследование показало, что за период 1996–2017 гг. среди взрослого населения Воронежской области распространенность ожирения увеличилась в 8 раз. При среднегодовом темпе прироста за изученный период 13,33%, среднегодовой темп прироста за 2014–2017 гг. составил 30,04%, что свидетельствует об усилении воздействия факторов риска на формирование ожирения в последние годы и о неэффективности стратегии и тактики борьбы с данной патологией.

Анализ типов пищевого поведения в группах с избыточной массой тела/ожирением и с нормальным весом показал, что в большинстве случаев у респондентов наблюдались патологические типы (чаще смешанный и экстернальный). Сравнительная оценка типов пищевого поведения не показала каких-либо значимых различий между группами, что не позволяет считать пищевое поведение фактором риска возникновения ожирения. Для сдерживания роста заболеваемости ожирением в современный период необходимы научные исследования, направленные на выявление и устранение влияния реальных факторов риска данной патологии.

Литература

1. Богданов А.Р., Дербенева С.А., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Каганов Б.С. Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у больных с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2012. Т.1, №81. С. 69–74.
2. Ожирение и избыточный вес [Интернет]: Всемирная организация здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 16 февраля 2018.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. Москва, Медицинское информационное агентство; 2004.

4. Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Berghöfer A, et al. Health-economic burden of obesity in Europe // *Eur J Epidemiol*. 2008. Vol. 23, N8. P. 499–509.
5. Anis AH, Zhang W, Bansback N, et al. Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study // *Obesity Reviews*. 2010. Vol. 11, N1. P. 31–40.
6. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, et al. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic // *Obesity*. 2008. Vol. 16, N10. P. 2323–2330.
7. Tremmel M, Gerdttham UG, Nilsson PM, et al. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review // *Int J Environ Res Public Health*. 2017. Vol. 14, N4: pii: E435.
8. Малкина-Пых И.Г. Исследование влияния индивидуально-психологических характеристик на результаты коррекции пищевого поведения и алиментарного ожирения // *Сибирский психологический журнал*. 2008. № 30. С. 90–94.
9. Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний // *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т.12, №4. С. 14–17.
10. Салмина-Хвостова О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, реабилитационный аспекты) // *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. 2009. № 5. С. 19–29.
11. Van Strien T, Frijter J.E.R., Bergers G.P.A., et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior // *International Journal of Eating Disorders*. 1986. Vol.5, №2. С. 295–315.
12. Дзень Н.В., Габбасова Н.В., Мамчик Н.П. Модифицирующее влияние поведенческих факторов риска на формирование профессионального здоровья // *Научно-медицинский вестник центрального Черноземья*. 2017. №67. С. 135–144.
13. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // *Вестник РАМН*. 2016. Т. 71, №2. С. 154–159.
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Воронежской области в 2017 году: доклад. Воронеж: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Воронежской области, 2018; 208 с.
15. Соловьева А.В. Факторы риска формирования нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением // *Медицинский альманах*. 2013. Т. 30, №6. С. 178–180.
16. Белякова Н.А., Лясникова М.Б., Милая Н.О. Пищевое поведение, образ и качество жизни, а также психологический статус больных с алиментарно-конституциональным ожирением // *Сибирский медицинский журнал*. 2014. №2. С. 20–23.

References

1. Bogdanov A.R., Derbeneva S.A., Strokova T.V., Surkov A.G., Kaganov B.S. Izuchenie sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nyh s izbytochnoy massoj tela i ozhireniem. *Voprosy pitaniya*. 2012;1(81):69–74. (In Russ.).
2. Obesity and overweight [Internet]: World health organization Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 16 Febr 2018.
3. Dedov II, Mel'nichenko GA. Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty: Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2004. (In Russ.).
4. Müller-Riemenschneider F, Reinhold T, Berghfer A, et al. Health-economic burden of obesity in Europe. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(8):499-509. doi: 10.1007/s10654-008-9239-1. Epub 2008 May 29.
5. Anis AH, Zhang W, Bansback N, et al. Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obesity Reviews*. 2010;11(1):31-40. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00579.x. Epub 2009 Apr 21.
6. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, et al. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity*. 2008;16(10):2323-30. doi: 10.1038/oby.2008.351. Epub 2008 Jul 24.
7. Tremmel M, Gerdttham UG, Nilsson PM, et al. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;1 (4):pii: E435. doi: 10.3390/ijerph14040435.
8. Malkina-Pyh I.G. Issledovanie vliyaniya individual'no-psihologicheskikh harakteristik na rezul'taty korektsii pishchevogo povedeniya i alimentarnogo ozhireniya. *Sibirskij psihologicheskij zhurnal*. 2008;30:90–94. (In Russ.).
9. Isachenkova O.A. Pishchevoe povedenie kak vazhnyj faktor razvitiya ozhireniya i komorbidnyh s nim zabolevanij. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015;12(4):14–17. (In Russ.).
10. Salmina-Khvostova OI. Rasstroystva pishchevogo povedeniya pri ozhirenii: (epidemiologicheskij, kliniko-dinamicheskij, reabilitatsionnyy aspekt). *Vestnik psixiatrii i psixologii Chuvashii*. 2009; 5: 19–29. (In Russ.).
11. Van Strien T, Frijter J.E.R., Bergers G.P.A., et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*. 1986;5(2):295–315.
12. Dzen' N.V., Gabbasova N.V., Mamchik N.P. Modificiruyushchee vliyaniye povedencheskikh faktorov riska na formirovaniye professional'nogo zdorov'ya. *Nauchno-medicinskij vestnik central'nogo Chernozem'ya*. 2017;67:135–144. (In Russ.).
13. Razina A.O., Runenko S.D., Achkasov E.E. Obesity: Current Global and Russian Trends. *Vestnik RAMN*. 2016; 71(2):154–9. (In Russ.).
14. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Voronezhskoj oblasti v 2017 godu: doklad. *Voronezh: Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka po Voronezhskoj oblasti*, 2018. (In Russ.).
15. Solov'eva A.V. Faktory riska formirovaniya narushenij pishchevogo povedeniya u lic s izbytochnoy massoj tela i ozhireniem. *Medicinskij al'manah*. 2013;6(30):178–180. (In Russ.).
16. Belyakova N.A., Lyasnikova M.B., Milaya N.O. Pishchevoe povedenie, obraz i kachestvo zhizni, a takzhe psihologicheskij status bol'nyh s alimentarno-konstitucional'nym ozhireniem. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2014;2:20–23. (In Russ.).

Об авторах

- **Наталья Вадимовна Габбасова** – д. м. н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. +7 (906) 5896917. natalia_gabb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5042-3739>.
- **Наталья Валерьевна Дзень** – аспирант кафедры эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко +7-950-777-52-44, tasha2654@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1413-5980>.

Поступила: 19.07.2018. Принята к печати: 28.12.2018.

About the Authors

- **Nataliya V. Gabbasova** – Dr. Sci. (Med.), professor of the Department epidemiology of Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, +7 (473)-252-37-13, natalia_gabb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5042-3739>.
- **Natalya V. Dzen** – postgraduate student of the Department epidemiology of Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, +7-950-777-52-44, tasha2654@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1413-5980>.

Received: 19.07.2018. Accepted: 28.12.2018.

Влияние специфической профилактики лептоспирозов на эпидемический процесс

Н. В. Бренёва*¹, В. М. Корзун¹, И. В. Мельцов², А. А. Уманец³, Д. Ю. Кузин³,
Ю. С. Мусатов⁴, Т. В. Громова⁴, А. В. Алленов⁵

¹ ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора, г. Иркутск

² Служба ветеринарии Иркутской области, г. Иркутск

³ Государственная ветеринарная инспекция Приморского края, г. Владивосток

⁴ ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Роспотребнадзора, г. Хабаровск

⁵ ФКУЗ «Приморская противочумная станция» Роспотребнадзора, г. Уссурийск

Резюме

Цель работы – изучить особенности вакцинопрофилактики лептоспирозов и ее влияние на заболеваемость. **Материалы и методы.** Проанализирована заболеваемость лептоспирозом населения Российской Федерации в 1956–2016 гг., 41 случай заболевания жителей Сибири и Дальнего Востока в 2012–2016 гг., официальные данные Россельхознадзора, объемы лабораторных исследований и вакцинации животных в Приморском крае и Иркутской области. На наличие антител к патогенным лептоспирам исследованы сыворотки крови 7315 человек, 2189 собак, 481 голова крупного и 50 голов мелкого рогатого скота, 115 свиней, 88 лошадей. **Результаты.** Показано существенное влияние вакцинопрофилактики лептоспирозов у сельскохозяйственных животных и собак на снижение активности эпизоотического и эпидемического процессов. В настоящее время эпидемический процесс в Сибири и на Дальнем Востоке проявляется спорадическими случаями, иммунная прослойка населения составляет $3,7 \pm 0,2\%$. Поствакцинальные титры антител у собак, свиней и МРС редко превышают 1:100, в то время как у КРС и лошадей могут достигать 1:800, признаки заболевания при этом отсутствуют. **Заключение.** При эффективной специфической профилактике у животных иммунизация людей в хозяйственных очагах нецелесообразна. Нормативная база по лептоспирозам требует доработки. Для клинической диагностики предлагается ввести понятия абсолютного и относительного диагностического титра антител в реакции микроагглютинации и лизиса. В ветеринарии необходима коррекция диагностического титра в зависимости от вида животного и сроков вакцинации.

Ключевые слова: лептоспироз, вакцинация, эпидемический процесс, эпизоотическая ситуация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бренёва Н. В., Корзун В. М., Мельцов И. В. и др. Влияние специфической профилактики лептоспирозов на эпидемический процесс. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 88-95. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-88-95>.

Influence of Specific Leptospirosis Prevention to Epidemic Process

N. V. Breneva**¹, V. M. Korzun¹, I. V. Meltsov², A. A. Umanets³, D. Yu. Cusin³, Yu. S. Musatov⁴, T. V. Gromova⁴, A. V. Allenov⁵

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk

² Veterinary Service in Irkutsk Region, Irkutsk

³ State Veterinary Inspectorate of Primorsk Territory, Vladivostok

⁴ Khabarovsk Antiplague Station of Rospotrebnadzor, Khabarovsk

⁵ Primorsk Antiplague Station of Rospotrebnadzor, Ussuriysk

Abstract

Aim of the study was to investigate the features of vaccine prevention of leptospirosis and its influence on morbidity. Materials and methods. The incidence of human leptospirosis in the Russian Federation in 1956–2016, 41 cases of disease in Siberia and the Far East in 2012–2016, official Rosseľ'khonadzor data, volumes of laboratory studies and vaccination of animals in Primorsk Territory and Irkutsk Region were analyzed. Blood sera from 7315 humans, 2189 dogs, 481 bovine animals and 50 small cattle, 115 pigs, 88 horses were investigated to pathogenic *Leptospira* antibodies. Results. Essential significance of vaccinal leptospiroses prevention in farm animals and dogs to decrease the epizootic and epidemic process activities is demonstrated. Currently, the epidemic process in Siberia and at the Far East includes only sporadic cases, the immune stratum of the population is $3,7 \pm 0,2\%$. Postvaccinal antibody

* Для переписки: Бренёва Наталья Владимировна, Иркутский научно-исследовательский противочумный институт 664047, Иркутск, ул. Трилисера, 78; тел. +7(3952)-22-01-43, adm@chumin.irkutsk.ru. ©Бренёва Н. В. и др.

** For correspondence: Breneva Natalia V., Irkutsk Anti-Plague Research Institute; 664047, Irkutsk, Trilissera str., 78; +7(3952) -22-01-43, adm@chumin.irkutsk.ru. ©Breneva N. V. et al.

titres in dogs, pigs and small cattle rarely exceed 1:100 while in bovine animals and horses it can reach 1:800 without disease signs. Conclusion. Human immunization in the antropurgic foci is impractical at effective specific prophylaxis for animals. The standard base for leptospiroses requires improvement. The concept of absolute and relative diagnostic antibody titer in microagglutination test is offered to use in clinical diagnostics. In veterinary the correction of diagnostic titer depending on the animal species and vaccination time is necessary.

Key words: leptospirosis, vaccination, epidemic process, epizootic situation

No conflict of interest to declare.

For citation: Breneva N. V., Korzun V. M., Meltsov I. V. et al. Influence of Specific Leptospirosis Prevention to Epidemic Process Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (1): 88-95. (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-88-95](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-88-95).

Введение

Лептоспироз – острая инфекционная болезнь, общая для человека и животных. Источником инфекции для человека всегда служит больное животное (носитель), поэтому эпизоотический и эпидемический процессы тесно связаны между собой, а один из факторов их регулирования – специфическая профилактика заболевания.

В соответствии с «Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Приложение № 2 к приказу МЗ РФ от 21.03.2014 г. № 125н) вакцинации против лептоспирозов подлежат лица, выполняющие следующие работы: заготовка, хранение, обработка сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, расположенных на энзоотичных по лептоспирозу территориях; убой скота, больного лептоспирозом, заготовка и переработка мяса и мясопродуктов, полученных от больных лептоспирозом животных; отлов и содержание безнадзорных животных; культивирование и изучение возбудителей лептоспирозов. В соответствии с СП 3.1.7.2835-11 «Профилактика лептоспирозной инфекции у людей» контингенты риска в отношении лептоспироза и время иммунизации определяются территориальными органами, уполномоченными осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Согласно действующих ветеринарных правил ВП 13.3.1310–96 против лептоспироза вакцинируют всех восприимчивых животных: в неблагополучных по лептоспирозу хозяйствах; в откормочных хозяйствах, где поголовье комплекуют без обследования на лептоспироз; при выпасе животных в зоне природного очага лептоспироза; при выявлении в хозяйстве животных, сыворотка крови которых реагирует на лептоспироз в реакции микроагглютинации (РМА) и лизиса лептоспир; в районах с отгонным животноводством.

В СССР однократная иммунизация животных всех видов началась с 1956 г., а с 1976 г. введена обязательная ревакцинация в связи с тем, что однократная прививка не обеспечивала формирование иммунитета достаточной напряженности [1].

Наиболее обсуждаемым вопросом специфической профилактики лептоспирозов остается

несовершенство применяемых вакцин, которые представляют собой инактивированные лептоспирозы нескольких наиболее распространенных и опасных сероваров из 250 известных и формируют нестойкий иммунитет, сохраняющийся в течение одного года [1, 2]. Вакцина для профилактики лептоспироза у людей содержит смесь лептоспирозов четырех сероваров *copenhageni*, *grippotyphosa*, *mozdoc*, *sejroe* [2]; лошадей – пяти серогрупп *Pomona*, *Tarassovi*, *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa* и *Canicola*; свиней и собак (поливалентная вакцина ВГНКИ, вариант 1) – *Pomona*, *Tarassovi*, *Icterohaemorrhagiae* и *Canicola*; крупного и мелкого рогатого скота (поливалентная вакцина ВГНКИ, вариант 2) – *Pomona*, *Tarassovi*, *Grippotyphosa* и трех сероваров лептоспирозов серогруппы *Sejroe* (*saxkoebing*, *hardjo*, *balcanica*) [1]. Известны и другие, в том числе импортные вакцины для животных. Например, для иммунизации собак чаще используют вакцину «Нобивак» (Нидерланды), состоящую из лептоспирозов серогрупп *Canicola* (серовар *potland-verre*), *Icterohaemorrhagiae* (*copenhageni*), *Australis* (*bratislava*), *Grippotyphosa* (*dadas*), а также «Зурикан» и «Гексадог» (Франция), представляющие собой шестивалентные вакцины против чумы плотоядных, аденовирусной и парвовирусной инфекции, парагриппа, лептоспирозов (двух серогрупп *Icterohaemorrhagiae* и *Canicola*) и бешенства собак. Недавно появились аналогичные отечественные поливакцины Астерион DHPPiL (против чумы, парвовирусного энтерита, аденовирусных инфекций, парагриппа и лептоспироза) и Астерион BHPPiLR (против чумы, парвовирусного энтерита, аденовирусных инфекций, парагриппа, лептоспироза и бешенства, разработанные ЗАО «НПО НАРВАК» (Россия) совместно с Европейской ветеринарной лабораторией (Нидерланды) [3]. Все эти вакцины создают преимущественно серовароспецифический иммунитет. Создание на основе рекомбинантных антигенов родоспецифической вакцины, которая бы защищала от всех возбудителей лептоспирозов, пока не увенчалось успехом [4–6].

Цель данной работы – изучение современных особенностей организации иммунопрофилактики лептоспирозов и ее влияния на эпидемический процесс в Российской Федерации.

Материалы и методы

Анализ эпидемиологической ситуации проведен на основании статистических данных по заболеваемости лептоспирозами людей ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, Референс-центра по мониторингу за природно-очаговыми болезнями ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Эпизоотологическая ситуация оценивалась с использованием информации официального сайта Россельхознадзора [7], сведений Службы ветеринарии Иркутской области и Государственной ветеринарной инспекции Приморского края о заболеваемости, лабораторным исследованиям и объемам вакцинации животных, а также опубликованных литературных данных. Рассмотрена заболеваемость лептоспирозом населения Российской Федерации в 1956–2016 гг.

За пятилетний период (201–2016 гг.) проанализированы данные 31 карты больных лептоспирозом в очагах инфекции, четыре выписки из медицинских карт стационарных больных лептоспирозом, оперативная информация о шести больных лептоспирозом, поступившая в Референс-центр с курируемых территорий.

В 2011–2017 гг. в лабораториях Иркутского противочумного института, Хабаровской и Приморской противочумных станций на наличие антител к патогенным лептоспирам исследованы

сыворотки крови 7315 человек, 2189 собак, 481 головы крупного (КРС) и 50 – мелкого (МРС) рогатого скота, 115 свиней, 88 лошадей.

РМА проводили в соответствии с действующими методическими указаниями МУ 3.1.1128-02 с набором из 11 (у лошадей – 12) эталонных штаммов лептоспир. Статистические методы использовались для анализа заболеваемости: критерий Стьюдента (t), регрессионный анализ; для сравнения данных лабораторных исследований – критерий Стьюдента (t) [8].

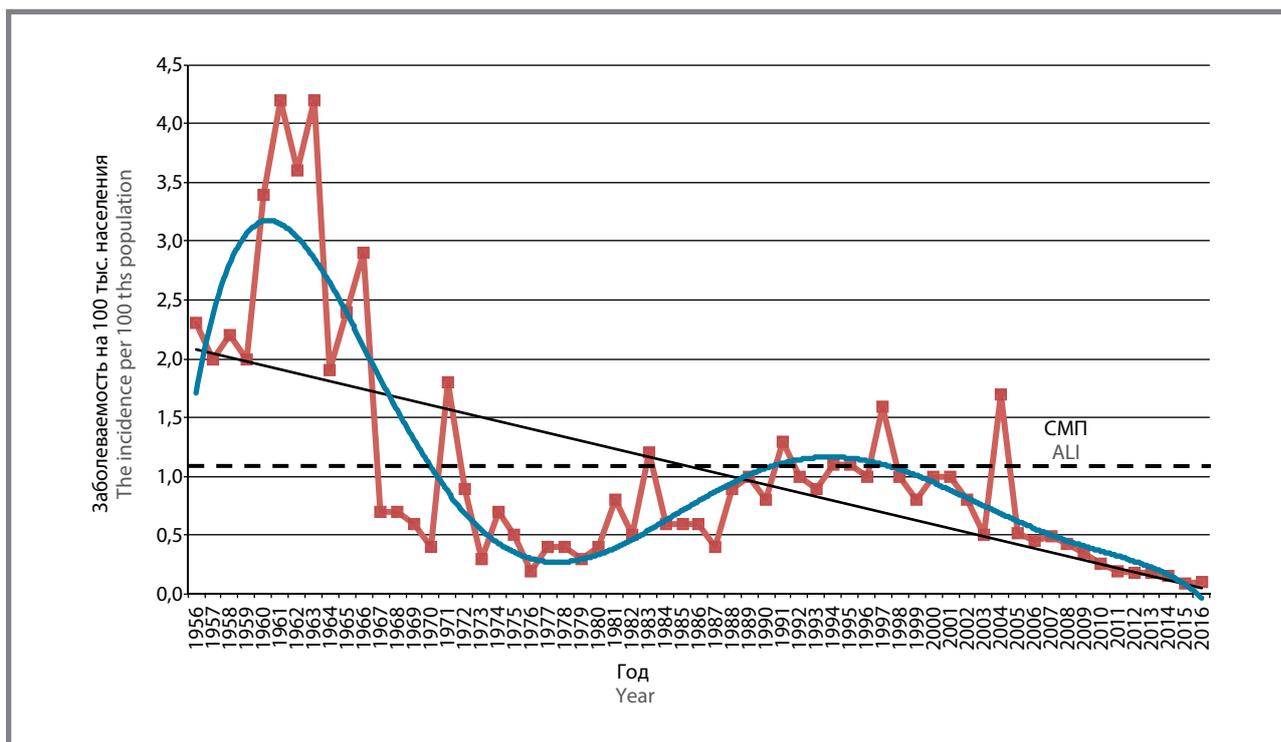
Результаты и обсуждение

Анализ многолетней динамики заболеваемости лептоспирозом в Российской Федерации в 1956–2016 гг. показывает, что на фоне общей тенденции к снижению ($b = -0,0338 \pm 0,00568$; $df = 59$; $t = 5,95$; $p < 0,001$) присутствуют высокочастотные и низкочастотные колебания (рис. 1). Последние достаточно хорошо описываются полиномом шестой степени ($R^2 = 0,77$) и имеют два максимума. После первого максимума в 1961 г. наблюдается выраженное достоверное снижение заболеваемости до 1976 г. ($b = -0,2503 \pm 0,04322$; $df = 14$; $t = 5,79$; $p < 0,001$), что прежде всего можно связать с эффективно внедрявшейся в это время специфической профилактикой среди сельскохозяйственных животных (СХЖ), которые в тот период были основными источниками инфекции. В структуре заболеваемости в тот период

Рисунок 1.

Динамика заболеваемости лептоспирозами в РФ в 1956–2016 гг. (на 100 тыс. населения): СМП – среднемноголетний показатель

Figure 1. Dynamics of the incidence of leptospirosis in the Russian Federation in 1956–2016 (per 100 ths population): ALI – average long-term indicator



преобладало сельское население [9, 10]. Затем, в 1976–1994 гг., виден достоверный рост заболеваемости ($b = 0,0433 \pm 0,00920$; $df = 17$; $t = 4,71$; $p < 0,001$), а после второго максимума в 1994 г. – ее снижение ($b = -0,0573 \pm 0,00843$; $df = 21$; $t = 6,80$; $p < 0,001$).

Эпидемический процесс при лептоспирозе в Приморском крае (рис. 2) протекал с аналогичным, но более выраженным подъемом заболеваемости в 1984–1995 гг. ($b = 0,2078 \pm 0,04457$; $df = 10$; $t = 4,66$; $p < 0,001$) и ее угасанием в 1995–2007 гг. ($b = -0,1399 \pm 0,04257$; $df = 14$; $t = 3,29$; $p < 0,01$). Этот новый эпидемический подъем в 1980–1990 гг. (рис. 1, 2) характеризовался ростом в структуре заболеваемости доли городских жителей и оказался обусловлен ухудшением эпизоотической ситуации среди собак в крупных городах [9, 10]. Начавшийся в середине 1990-х гг. эпидемический спад заболеваемости совпадает по времени с внедрением массовой иммунизации собак после образования в 1992 г. ЗАО НПО «Нарвак», запустившего промышленное производство специализированных вакцин для животных. В настоящее время динамика заболеваемости лептоспирозами в России представляет собой близкое к нулю плато с незначительными низкоамплитудными колебаниями.

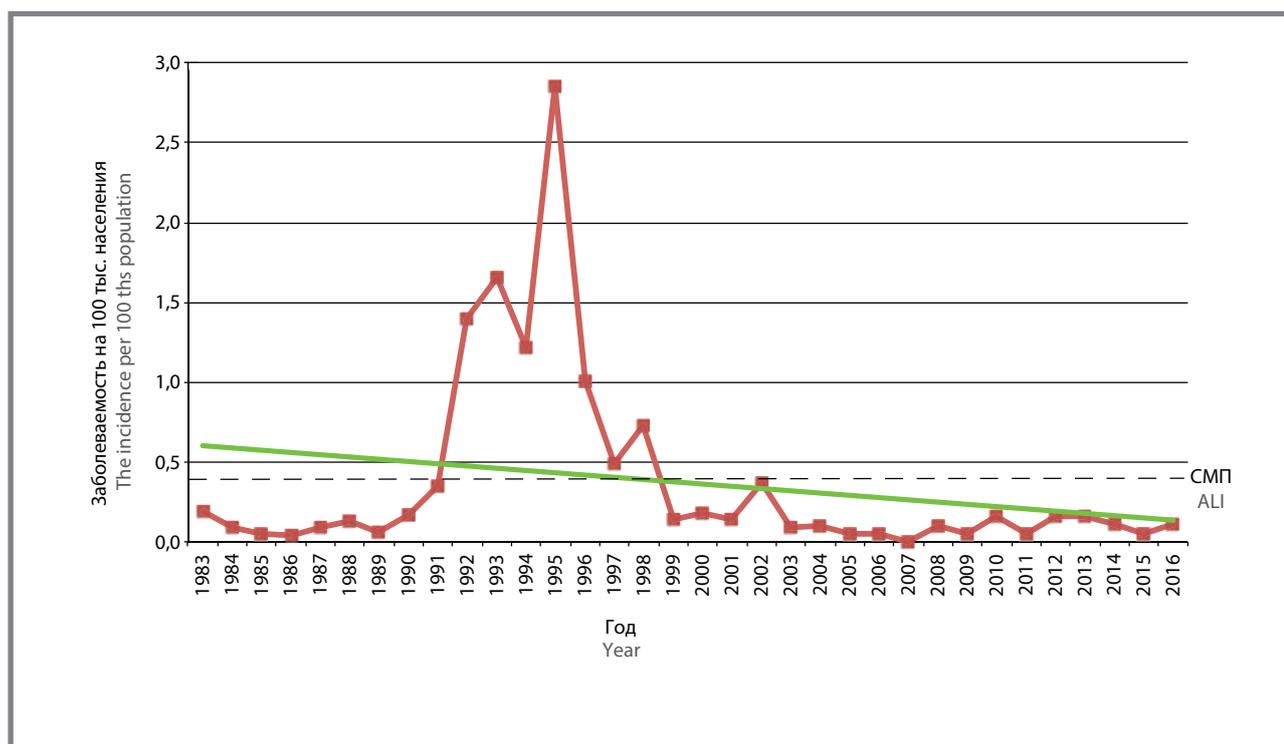
Анализ случаев заболеваний людей в 2012–2016 гг. в Сибири и на Дальнем Востоке показал, что инфицирование достоверно чаще происходило

в природных очагах – $58,5 \pm 7,7\%$ ($p < 0,001$), чем в хозяйственных (антропоургических) – $20,0 \pm 6,2\%$, в остальных случаях место заражения не установлено. Основными источниками инфекции в настоящее время можно назвать мелких млекопитающих – носителей лептоспир, в хозяйственных очагах источниками инфекции становятся, как правило, непривитые животные. Заражение происходило в результате несоблюдения правил личной гигиены и санитарии. Приведем несколько наглядных примеров. В Иркутской области в 2012 г. активно выявлен лептоспироз у доярки, работавшей на ферме, куда был закуплен непривитый и, скорее всего, уже инфицированный крупный рогатый скот. В 2015 г. диагностирован тяжелый случай лептоспироза у женщины, ведущей частное хозяйство, источник инфекции – невакцинированный КРС. В Хабаровском крае в 2014 г. мужчина заразился во время рыбалки, когда после ночлега употребил продукты со следами жизнедеятельности грызунов. Показателен пример заболевания лептоспирозом в Приморском крае в 2015 г., когда мужчина во время рыбалки инфицировался иктерогеморрагическим лептоспирозом с развитием тяжелой формы заболевания и летальным исходом. У собаки больного, находившейся вместе с ним во время рыбалки, при обследовании обнаружили специфические антитела к лептоспирам серогруппы *Icterohaemorrhagiae* в титре 1:1600, но животное было привито и даже не заболело.

Рисунок 2.

Динамика заболеваемости лептоспирозами в Приморском крае в 1983–2016 гг. на 100 тыс. населения. СМП – среднемноголетний показатель.

Figure 2. Dynamics of the incidence of leptospirosis in the Primorye Territory in 1983–2016 per 100 ths population. ALI – average long-term indicator



Несмотря на низкую заболеваемость населения, лептоспироз по-прежнему входит в перечень актуальных болезней животных. Ежегодно в стране регистрируется около сотни неблагополучных по лептоспирозу населенных пунктов и более тысячи больных животных, большинство из которых находится на территории Сибири и Дальнего Востока. Так, в 2016 г. объявлено 106 неблагополучных пунктов на 30 административных территориях, из них 67 – в 11 субъектах Сибири и Дальнего Востока. По разновидностям животных неблагополучные пункты распределились следующим образом: 49 – КРС ($46,2 \pm 4,8\%$), 41 – лошади ($38,7 \pm 4,7\%$), 4 – МРС ($3,8 \pm 1,9\%$), 3 – свиньи ($2,8 \pm 1,6\%$), 8 – собаки ($7,5 \pm 2,6\%$), 1 – верблюды ($0,9 \pm 0,9\%$). Наиболее высокое число заболевших животных зарегистрировано в Забайкальском крае – 234 в 12 пунктах, и это значительно меньше, чем в 2015 г. – 1308 голов в 28 пунктах [7].

Обследование животных, проведенное в отдельных районах Сибири и Дальнего Востока, показывает, что поствакцинальные титры антител у собак, свиней и МРС редко превышают 1:100, в то время как у КРС и лошадей могут достигать 1:800, признаки заболевания при этом отсутствуют (табл. 1). В нескольких случаях при обследовании КРС в эпизоотических очагах титры антител составляли 1:1600 и даже 1:12800, но симптомов заболевания также не наблюдалось. В этих случаях можно предположить бессимптомное течение болезни у вакцинированных животных с выработкой специфического иммунитета.

При обследовании собак с подозрением на лептоспироз (см. табл. 1) в $24,5 \pm 0,9\%$ сывороток крови выявлены специфические антитела преимущественно к лептоспирам *Icterohaemorrhagiae* и *Canicola* по сравнению с другими серогруппами ($p < 0,001$). Титры антител 1:200 и выше, как правило, соответствовали выраженности симптомов заболевания, тяжелое течение со смертельным исходом наблюдалось у собак не только при иктерогеморрагическом, но и при гриппотифозном лептоспирозе.

По информации Россельхознадзора, Приморский край в 2007–2009, 2011, 2012 гг. был благополучным по лептоспирозу, в 2015 г. зафиксировано два неблагополучных пункта, в 2016 г. – один с 15 и 46 заболевшими животными соответственно [7]. В Приморском крае в 2014, 2016 и 2017 гг. было исследовано отобранных в животноводческих и частных хозяйствах 170 сывороток крови КРС ($76,5 \pm 3,3\%$ положительных с титрами до 1:800), 40 – свиней ($85,0 \pm 5,6\%$ до 1:100) и 25 – лошадей ($96,0 \pm 4,0\%$ до 1:800). Все животные были иммунизированы в разные сроки. В большинстве районов края практикуется поголовная вакцинация животных, что обосновано наличием стойких активных природных очагов лептоспирозов [11]. В 2008 г. объем вакцинации КРС увеличился в 2,5 раза по сравнению

с 2007 г. и остается на уровне 60 тыс. голов в год. Количество привитых свиней постоянно растет и в 2016 г. составило 52 600 голов, что в 7,5 раз больше, чем в 2001 г.

Иммунопрофилактика собак также набирает высокие темпы, которые по сравнению с 2001 г. возросли более чем в три раза, и на сегодняшний день составляют около 20 тыс. собак в год.

С 2006 г. ежегодно проводится вакцинация МРС и лошадей до одной и трех тысяч голов в год соответственно. За последние пять лет в Приморском крае случаев инфицирования людей в хозяйственных очагах не отмечено, у всех заболевших заражение связано с природными очагами. Это косвенно подтверждает эффективность специфической профилактики лептоспирозов у СХЖ и собак. Если в 50–60-е гг. прошлого века до начала массовой иммунизации животных показатель заболеваемости в крае достигал 9,7 [12], то с 2003 г. он не превышает 0,2 на 100 тыс. населения.

Иркутская область, согласно информации Россельхознадзора, относится к благополучным по лептоспирозу территориям [7], положительные результаты в РМА обычно свидетельствуют о привитости животных. В 2013 г. при обследовании лошадей у десяти из 15 привитых обнаружены специфические антитела к лептоспирам в титрах до 1:400, тогда как у 11 непривитых результат отрицательный. Ветеринарными лабораториями области постоянно проводится серологический мониторинг СХЖ (КРС, свиньи, лошади) с объемом исследований от 15 до 51 тыс. в год. Согласно данным Службы ветеринарии Иркутской области, в 2009–2016 гг. процент положительно реагирующих на лептоспироз животных снизился в три раза, регистрировались единичные случаи лептоспираносительства, при этом животные с клинической картиной лептоспироза не выявлены. Продолжается процесс постепенного расширения охвата вакцинацией поголовья СХЖ, всего с 2004 г. количество ежегодно вакцинируемых животных увеличилось почти в три раза, так, если в 2004 г. было привито всего 42 947, то в 2016 г. – 123 676 голов. Привитость общего поголовья СХЖ с 2011 по 2016 г. возросла в два раза (рис. 3). Тем не менее, иммунизация животных не исключает риск их последующего инфицирования с развитием носительства или заболевания, особенно если речь идет о лептоспирах серогрупп и сероваров, не входящих в состав вакцины. Поэтому вопрос оценки результатов серологических исследований у животных остается открытым.

Официальные сведения об иммунопрофилактике лептоспирозов у жителей Сибири и Дальнего Востока отсутствуют. Действительно, обоснованной необходимости в иммунопрофилактике населения нет, так как эпидемический процесс проявляется единичными спорадическими случаями заболеваний на отдельных территориях. Иммуная прослойка населения по результатам проведенного

Таблица 1.

Результаты серологических исследований (в РМА) животных на лептоспироз в отдельных регионах Сибири и Дальнего Востока в 2011–2017 гг.

Table 1. The results of serological studies (with microagglutination test) of animals for leptospirosis in selected regions of Siberia and the Far East in 2011–2017

Территории Territories	Собаки Dogs	КРС Cattle	Лошади Horses	Свины Pigs	МРС Small cattle
	Количество исследований/положительных результатов Amount of studies/positive results				
Приморский край Primorsky Krai	64/5	170/130	40/25	40/34	0
Хабаровский край Khabarovsk Krai	1538/354	100/31	22/7	50/20	0
Республика Алтай Altai Republic	51/0	0	0	0	0
Амурская область Amur region	75/7	35/8	0	0	50/16
Еврейская АО Jewish Autonomous Region	0	132/87	0	25/22	0
Иркутская область Irkutsk region	461/170	44/29	26/10	0	0
Всего Total	2189/536	481/285	88/42	115/76	50/16
Серогруппы Serogroups	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %				
Autumnalis	0,7 ± 0,2	8,7 ± 1,3	14,2 ± 3,7	22,6 ± 3,9	2,0 ± 1,97
Australis	0,05 ± 0,05*	1,5 ± 0,6	0	8,7 ± 2,6	0
Bataviae	0,2 ± 0,1	5,4 ± 1,0	4,5 ± 2,2	4,3 ± 1,9	0
Canicola	10,7 ± 0,7*	4,4 ± 1,0	10,8 ± 3,3*	12,2 ± 3,1*	0
Grippotyphosa	2,4 ± 0,3*	14,1 ± 1,6*	29,5 ± 4,9*	0,9 ± 0,88	0
Hebdomadis	0,05 ± 0,04	25,6 ± 2,0	3,4 ± 1,9	0	6,0 ± 3,4
Icterohaemorrhagiae	13,6 ± 0,7*	15,2 ± 1,6	38,6 ± 5,2*	25,2 ± 4,0*	4,0 ± 2,8
Javanica	1,1 ± 0,2	6,0 ± 1,1	11,4 ± 3,4	9,6 ± 2,7	8,0 ± 3,8
Pomona	0,7 ± 0,2*	5,6 ± 1,0*	28,4 ± 4,8*	7,8 ± 2,5*	0
Sejroe	2,4 ± 0,3	28,7 ± 2,1*	1,1 ± 1,1	17,4 ± 3,5	14,0 ± 4,9*
Tarassovi	0,1 ± 0,07*	15,8 ± 1,7*	21,6 ± 4,2*	1,8 ± 1,2*	8,0 ± 3,8*
Ballum	–	–	11,4 ± 3,4	–	–
Титры антител Antibody titers	1:20–1:1600	1:20–1:12800	1:20–1:800	1:20–1:100	1:20–1:100

Примечание: * результаты, которые могут быть связаны с иммунизацией различными вакцинами, содержащими лептоспиры соответствующих серогрупп.

Note: *results that may be associated with immunization with various vaccines containing leptospira corresponding serogroups.

серологического мониторинга составляет в среднем $3,7 \pm 0,2\%$, варьирует на административных территориях от 0 до $8,2 \pm 2,0\%$ и наиболее выражена на юге Дальнего Востока. Незначительная иммунная прослойка населения соответствует низкой заболеваемости лептоспирозами и свидетельствует о редких контактах с возбудителем.

О роли иммунопрофилактики лептоспирозов у людей свидетельствует ситуация на юге европейской части России. Во время и после паводка 2002 г. в Южном федеральном округе (ЮФО) были проведены профилактические и противоэпидемические мероприятия, в том числе иммунизация

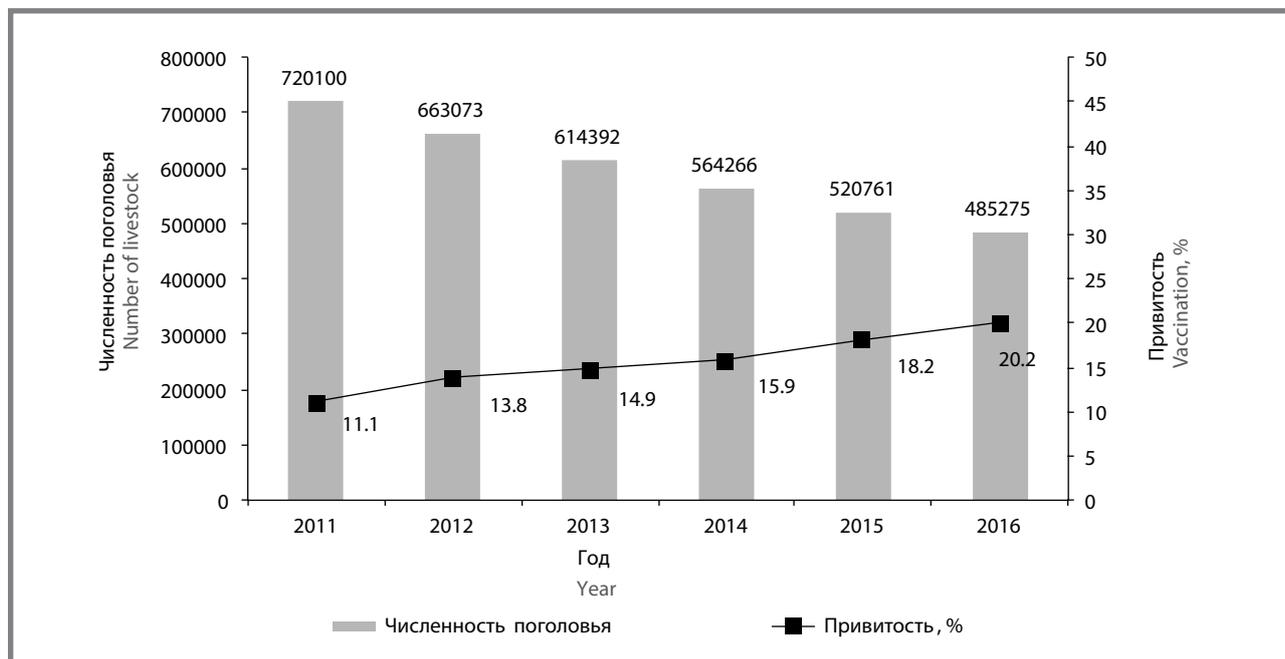
контингентов риска, что в 2003 г. привело к снижению заболеваемости лептоспирозами [13]. Однако в 2004 г. в ЮФО число заболеваний лептоспирозом значительно возросло, что можно объяснить двумя причинами: массовое размножение носителей лептоспир в природных очагах и отсутствие у населения иммунитета, который после однократной вакцинации в 2003 г. к 2004 г. был быстро утрачен.

Вакцины, применяющиеся для специфической профилактики лептоспирозов у людей, СХЖ и собак, отличаются только набором серогрупп, однако, по всей видимости, у животных формируется

Рисунок 3.

Изменение уровня привитых против лептоспироза и общего поголовья сельскохозяйственных животных в Иркутской области в 2011–2016 гг.

Figure 3. Changes in the level of vaccinated against leptospirosis and total livestock farm animals in the Irkutsk region in 2011–2016



более напряженный и продолжительный иммунитет в результате эффективной схемы ревакцинации. Здесь ветеринарные работники и хозяева животных сталкиваются уже с другой проблемой, обусловленной устаревшей нормативной базой. До сих пор действующими остаются ветеринарные правила 1996 г., согласно которым животное с титром противолептоспирозных антител выше 1:100 считается больным и подлежит лечению антибиотиками с повторной вакцинацией. Часто возникает парадоксальная ситуация, когда здоровое привитое животное с высокими поствакцинальными титрами антител пролечивают антибиотиком и повторно вакцинируют, после чего титр антител становится еще выше.

При подозрении на лептоспироз у людей, наоборот, понятие «диагностический титр» отсутствует. Согласно действующих санитарных правил, чтобы подтвердить клинический диагноз лептоспироза, нужно убедиться в четырехкратном нарастании антител («относительный титр») при исследовании парных сывороток с интервалом в 10 дней. Часто это невозможно из-за позднего обращения за медицинской помощью, когда уже начинается снижение титра антител. При тяжелых формах с угрозой для жизни больного ждать повторного анализа некогда, в этом случае титр антител 1:800 и выше («абсолютный титр») должен быть безусловным подтверждением диагноза. Приходится сталкиваться и с тяжелыми серонегативными формами лептоспироза, когда антитела или не выявляются, или обнаруживаются в низких титрах 1:20–1:100. В таких ситуациях основным лабораторным критерием

подтверждения заболевания становится обнаружение специфических участков нуклеиновых кислот в крови или моче больного, но зарекомендовавшая себя высокочувствительная тест-система для ПЦР-диагностики лептоспироза до сих пор не зарегистрирована для применения на территории Российской Федерации.

Выводы

1. Последовательное внедрение вакцинопрофилактики лептоспирозов у сельскохозяйственных животных и собак оказало существенное влияние на снижение активности эпизоотического и эпидемического процессов при лептоспирозах.
2. При эффективной специфической профилактике у животных иммунизация людей в хозяйственных очагах нецелесообразна. Необходимо вакцинировать лиц, характер деятельности которых в активных очагах лептоспирозов существенно повышает риск заражения. При угрозе эпидемических осложнений в результате чрезвычайных ситуаций природного или другого характера недостаточно однократной иммунизации населения, должна быть предусмотрена оптимальная схема ревакцинации.
3. Нормативная база по лептоспирозам требует доработки. Для клинической диагностики предлагается ввести понятия относительного и абсолютного диагностического титра антител в РМА. В ветеринарии необходима коррекция диагностического титра в зависимости от вида животного и сроков вакцинации.

Литература

1. Малахов Ю.А., Панин А.Н., Соболева Г.Л. Лептоспироз животных. Ярославль: ДИА-пресс; 2001.
2. Вачаев Б.Ф., Яговкин Э.А., Кондратенко В.Ф. и др. Поливалентная вакцина против лептоспироза человека и способ ее получения. Патент Российской Федерации, № 2184775; 2002.
3. ОГБУ Иркутская ГСББЖ. Прививочный кабинет. Доступно по: <http://vetirk.rf/razdely/veterinarnaya-poliklinika/departments/privivochnyj-kabinet> Ссылка активна на 10 октября 2018.
4. Grassmann A.A., Félix S.R., Dos Santos C.X., et al. Protection against lethal leptospirosis after vaccination with LipL32 coupled or co-administered with B subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin // *Clin Vaccine Immunol.* 2012. Vol. 19, N 5. P. 740–5.
5. Atzingen M.V., Vieira M.L., Oliveira R., et al. Evaluation of immunoprotective activity of six leptospiral proteins in the hamster model of leptospirosis // *Open Microbiol J.* 2012. N 6. P. 79–87.
6. Grassmann A.A., Souza J.D., McBride A.J. A Universal Vaccine against Leptospirosis: Are We Going in the Right Direction? // *Front Immunol.* 2017. N 8. P. 256.
7. Россельхознадзор. Эпизоотическая ситуация в РФ. Доступно по: <http://www.fsvps.ru/fsvps/iac/rf/reports.html> Ссылка активна на 10 октября 2018.
8. Закс Л. Статистическое оценивание: пер. с нем. В.Н. Варыгина, под ред. Ю.П. Адлера, В.Г. Горского. М.: «Статистика»; 1976.
9. Ананьина Ю.В. Лептоспирозы людей и животных: тенденции распространения и проблемы профилактики // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2010. № 2. С. 13–16.
10. Makeev S.M., Maramovich A.S., Kondakov A.A. и др. Эпидемиологический мониторинг за лептоспирозами в регионах Сибири и Дальнего Востока // *Бюллетень СО РАМН.* 2004. Т. 2, № 1. С. 113–116.
11. Бренева Н.В., Алленов А.В., Шаракишанов М.Б. и др. Результаты обследования Приморского края на актуальные природно-очаговые инфекции // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2016. Т. 15, № 5. С. 38–43.
12. Краминская Н.Н. Лептоспирозы Приморского края. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 1964.
13. Мезенцев В.М., Брюханова Г.Д. и др. Лептоспироз в Южном Федеральном округе Российской Федерации // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2003. № 6, Приложение. С. 63–67.

References

1. Malakhov YuA, Panin AN, Soboleva GL. Animal leptospirosis. Yaroslavl: DIA-press; 2001. (In Russ.).
2. Vachaev BF, Yagovkin EA, Kondratenko VF, et al. Polyvalent vaccine against human leptospirosis and the method of its preparation. Patent RF, № 2184775; 2002. (In Russ.).
3. OGBU Irkutskaya GSBBZh. Vaccination cabinet. Available at: <http://vetirk.rf/razdely/veterinarnaya-poliklinika/departments/privivochnyj-kabinet>. Accessed: 10 Oct 2018. (In Russ.).
4. Grassmann AA, Félix SR, Dos Santos CX, et al. Protection against lethal leptospirosis after vaccination with LipL32 coupled or co-administered with B subunit of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(5):740–5.
5. Atzingen MV, Vieira ML, Oliveira R, et al. Evaluation of immunoprotective activity of six leptospiral proteins in the hamster model of leptospirosis. *Open Microbiol J.* 2012;6:79–87. doi: 10.2174/1874285801206010079.
6. Grassmann AA, Souza JD, McBride AJ. A Universal Vaccine against Leptospirosis: Are We Going in the Right Direction? *Front Immunol.* 2017;8:256. doi: 10.3389/fimmu.2017.00256.
7. Rossel'khoz nadzor. Epizootic situation in RF. Available at: <http://www.fsvps.ru/fsvps/iac/rf/reports.html> Accessed: 10 Oct 2018. (In Russ.)
8. Zaks L. Statistical estimation: transl. Varygin VN, Eds.: Adler YuP, Gorskiy VG. Moscow: Statistika; 1976.
9. Anan'ina YuV. Leptospirosis humans and animals: the trend spread and prevention of the problem. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2010;2:13–16. (In Russ.)
10. Makeev SM, Maramovich AS, Kondakov AA, et al. Epidemiological monitoring on leptospirosis in the regions of Siberia and at the Far East. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS.* 2004;2(1):113–116. (In Russ.).
11. Breneva NV, Allenov AV, Sharakshyanov MB, et al. Examination of Primorsk Territory for current natural focal infections. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2016;5(90):38–43. (In Russ.).
12. Kraminskaya NN. Leptospirosis of Primorsk Territory: PhD (Doctorate) of med. sci. diss. Irkutsk; 1964. (In Russ.).
13. Mezentsev VM, Bryukhanova GD, Efremenko VI, et al. Leptospirosis in the Southern Federal District of the Russian Federation. *Zh. Mikrobiol. (Moscow).* 2003;6, Supplement:63–67. (In Russ.).

Об авторах

- **Наталья Владимировна Бренёва** – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7(3952)-22-01-43, adm@chumin.irkutsk.ru.
- **Владимир Михайлович Корзун** – д. биол. н., зав. зоолого-паразитологическим отделом Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. +7(3952)-22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru.
- **Иван Владимирович Мельцов** – к. вет. н., доцент, начальник отдела организации противоэпидемических мероприятий, лечебной и лабораторной работы – главный государственный ветеринарный инспектор Службы ветеринарии Иркутской области, 664007, г. Иркутск, ул. Красноказахья д.10. тел./факс: +7 (3952) 252-369, i.meltsov@govirk.ru.
- **Дмитрий Юрьевич Кузин** – руководитель государственной ветеринарной инспекции Приморского края, главный государственный ветеринарный инспектор Приморского края. 690007, Владивосток, ул. 1-я Морская, 2. +7(4232)-41-46-19, uprvet@primorsky.ru.
- **Анна Александровна Уманец** – к. биол. н., зам. руководителя, начальник отдела противоэпидемиологических мероприятий Государственной ветеринарной инспекции Приморского края; 690007, Владивосток, ул. 1-я Морская, 2. +7(4232)-41-46-19, umanets_aa@primorsky.ru.
- **Татьяна Викторовна Громова** – зав. эпидемиологическим отделом Хабаровской противочумной станции. 680031, г. Хабаровск, пер. Санитарный, 7. Тел./факс +7(4212) 33-46-25. chum@chum.khv.ru
- **Юрий Святославович Мусатов** – зав. бактериологической лабораторией Хабаровской противочумной станции. 680031, г. Хабаровск, пер. Санитарный, 7. Тел./факс +7(4212) 33-46-25. chum@chum.khv.ru
- **Александр Васильевич Алленов** – к. м. н., директор Приморской противочумной станции. 692512, Уссурийск, ул. Дзержинского, 46. +7 (423 43)-4-30-85. ppchsadm@mail.ru.

Поступила: 2.11.2018. Принята к печати: 15.01.2019.

About the Authors

- **Natalia V. Breneva** – Cand. Sci. (Med.), Leading research assistant, Epidemiology Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Rospotrebnadzor; 664047, Irkutsk, Trilissera str., 78. +7(3952)-22-01-43, adm@chumin.irkutsk.ru.
- **Vladimir M. Korzun** – Doct. Sci. (Biol.), Head of the Zoological parasitological Department of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, 664047, Irkutsk, Trilissera str., 78. +7(3952)-22-01-35, adm@chumin.irkutsk.ru.
- **Ivan V. Meltsov** – Cand. Sci. (Vet.), Associate Professor, Head of the Department for the organization of anti-epidemic measures, medical and laboratory work, Chief State Veterinary Inspector of the Veterinary Service in Irkutsk Region; 664007, Irkutsk, Krasnokazach'ya str., 10. +7 (3952)-25-23-69, i.meltsov@govirk.ru.
- **Anna A. Umanets** – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head, Head of the Department of Antiepidemiological Activities of the State Veterinary Inspectorate of Primorsk Territory; 690007, Vladivostok, Morskaya 1 str., 2. +7 (4232)-41-46-19, umanets_aa@primorsky.ru.
- **Dmitriy Yu. Cusin** – Head of the State Veterinary Inspectorate of Primorsk Territory, Chief State Veterinary Inspector of Primorsk Territory; 690007, Vladivostok, Morskaya 1 str., 2. +7(4232)-41-46-19, uprvet@primorsky.ru.
- **Yuriy S. Musatov** – Head of the Bacteriological Laboratory, Khabarovsk Antiplague Station. 680031, Khabarovsk, Sanitarnyy lane, 7; +7 (4212)-33-46-25, chum@chum.khv.ru.
- **Tatyana V. Gromova** – Head of the Epidemiology Department, Khabarovsk Antiplague Station of Rospotrebnadzor; 680031, Khabarovsk, Sanitarnyy lane, 7. +7 (4212)-33-46-25, chum@chum.khv.ru.
- **Alexandr V. Allenov** – Cand. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Primorsk Antiplague Station. 692512, Ussuriysk, Dzerzhinskogo str., 46, +7 (42343)-4-30-85, ppchsadm@mail.ru.

Received: 2.11.2018. Accepted: 15.01.2019.

Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний

Н. А. Кравченко*¹, Т. А. Гаврилова², М. И. Хакимова³, В. Б. Казанова³,
Е. И. Васильева¹, А. Д. Ботвинкин¹

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

² Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, г. Иркутск

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Иркутской области», г. Иркутск

Резюме

Система эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями (ВП) в Российской Федерации (РФ) изменилась с 2011 г. В результате появились дополнительные возможности для сравнительного анализа заболеваемости ВП и ОРВИ.

Цель – дать сравнительную характеристику заболеваемости ВП и ОРВИ по возрастным группам, территориям и сезонности с учетом результатов выборочного лабораторного обследования пациентов. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование по результатам эпидемиологического надзора на региональном уровне (Иркутская область, 2012–2016 гг.). За 2016 г. проанализированы динамика обращаемости пациентов с гриппом и ОРВИ ($n = 706460$) и ВП ($n = 15279$) по неделям года, а также результаты выборочного ПЦР-обследования 1788 пациентов на 13 вирусных и бактериальных патогенов. **Результаты и обсуждение.** За 5 лет инцидентность ВП увеличилась с 377,6 (370,0–385,2) на 100 тыс. населения до 588,3 (578,7–597,9), среднегодовой темп прироста +35,8%. В то же время инцидентность ОРВИ снижалась со среднегодовым темпом –2,9%. При сравнении инцидентности ВП и ОРВИ по муниципальным образованиям установлено, что показатели слабо связаны между собой ($\rho = 0,172$, $p > 0,05$). В противоположность этому при анализе сезонности выявлена прямая сильная корреляционная связь между ОРВИ и ВП по неделям года ($\rho = 0,887$, $p < 0,05$). В среднем за 5 лет на 1 случай ВП приходилось 52 случая ОРВИ. Для детей не выявлено значимых различий этого показателя по сезонам года, тогда как у взрослых ВП регистрировались относительно чаще летом и весной, чем зимой и осенью ($p < 0,05$). Значимые различия в частоте положительных находок по сезонам года выявлены для пневмококка, риновирусов, вирусов гриппа А и РСВ. Регистрируемая заболеваемость ВП и ОРВИ характеризовалась слабой корреляционной связью по территории и сильной связью по неделям года. **Выводы.** Внедрение системы эпидемиологического мониторинга пневмоний позволило выявить различия внутригодовой динамики ВП и ОРВИ среди взрослых и детского населения. Это служит основанием для коррекции тактики лабораторного мониторинга и профилактики респираторных инфекций.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, острые респираторные инфекции, инцидентность, сезонность, ПЦР-мониторинг

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кравченко Н. А., Гаврилова Т. А., Хакимова М. И. и др. Опыт сравнительного анализа заболеваемости пневмониями и острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей после внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 96-104. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-96-104>.

The Experience of a Comparative Analysis of the Incidence of Pneumonia and Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract after the Introduction of a System of Epidemiological Monitoring of Pneumonia

N. A. Kravchenko**¹, T. A. Gavrilova², M. I. Khakimova³, V. B. Kazanova³, E. I. Vasilyeva¹, A. D. Botvinkin¹

* Для переписки: Кравченко Наталья Александровна, Иркутский государственный медицинский университет, ул. Красного восстания, 1, 664003, Иркутск, Российская Федерация. +7-983-401-36-86, факс +7(3952) 243825, tasha_v_gorode@mail.ru. ©Кравченко Н. А. и др.

** For correspondence: Kravchenko Natalya, Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoe vosstanie, 664003, Irkutsk, Russian Federation тел. +7-983-401-36-86, факс +7(3952) 243825, tasha_v_gorode@mail.ru. ©Kravchenko N. A. et al.

¹Irkutsk State Medical University, Russian Federation

²Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Irkutsk region

³Center for epidemiology and hygiene, Irkutsk

Abstract

The system of epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia (VP) in the Russian Federation (RF) has changed since 2011. As a result, additional opportunities have emerged for a comparative analysis of the incidence of EP and ARVI. The goal is to give a comparative description of the incidence of CAP and ARVI by age groups, territories and seasonality, taking into account the results of a selective laboratory examination of patients. **Materials and methods.** A retrospective descriptive epidemiological study on the results of epidemiological surveillance at the regional level (Irkutsk Region, 2012–2016) was conducted. For 2016, the dynamics of the patient's number with influenza and acute respiratory viral infections ($n = 706460$) and VP ($n = 15279$) reported by weeks, as well as the results of selective PCR examination of 1788 patients for 13 viral and bacterial pathogens were analyzed. **Results.** Over 5 years, the incidence of the VP increased from 377.6 (370.0–385.2) per 100 thousand to 588.3 (578.7–597.9), the average annual growth rate was + 35.8%. At the same time, the incidence of ARVI decreased at an average annual rate of –2.9%. When comparing the incidence of CAP and ARVI in municipalities, it was found weakly correlation only ($p = 0.172$, $p > 0.05$). In contrast, in the analysis of seasonality, a direct strong correlation was found between SARS and EP by weeks of the year ($p = 0.887$, $p < 0.05$). For an average of 5 years, there were 52 cases of ARVI per 1 case of EP. For children, there were no significant differences in this indicator by the seasons of the year, whereas in adults, EP were recorded relatively more often in summer and spring than in winter and autumn ($p < 0.05$). Significant differences in the frequency of positive findings for the seasons of the year were found for pneumococcus, rhinoviruses, influenza A and RS viruses. The recorded incidence of CAP and ARVI was characterized by a weak correlation link by territory and a strong link by weeks. **Conclusion.** The introduction of the epidemiological monitoring system for pneumonia allowed to identify differences in the intra-annual dynamics of EP and ARVI among adults and children. This is the basis for correcting the tactics laboratory monitoring and prophylaxis of acute respiratory infections.

Key words: community-acquired pneumonia, acute respiratory infections, incidence, seasonality, PCR monitoring

No conflict of interest to declare.

For citation: Kravchenko N. A., Gavrilova T. A., Khakimova M. I. et al. The Experience of a Comparative Analysis of the Incidence of Pneumonia and Acute Respiratory Infections of the Upper Respiratory Tract after the Introduction of a System of Epidemiological Monitoring of Pneumonia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 96-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-96-104>.

Введение

Общеизвестна связь заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) с гриппом и другими острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей (ОРВИ). С патогенетической точки зрения пневмонии рассматриваются либо как более тяжёлая клиническая форма основного заболевания, либо как осложнение в результате присоединения другой инфекции [1–3]. В обоих случаях для организации профилактических мероприятий, в том числе иммунопрофилактики, необходимы эпидемиологические данные, такие как инцидентность в разных группах населения, сезонная динамика, территориальное распределение случаев, а также этиология.

В Российской Федерации с января 2011 г. ВП включена в ежемесячные и ежегодные формы 1 и 2 Государственного статистического наблюдения. По некоторым субъектам Федерации эти данные проанализированы и опубликованы [4–7]. Еженедельный мониторинг ВП в РФ проводится на основании письма руководителя Роспотребнадзора от 26.10.2009 г. № 01/15981-9-23 «Об оптимизации работы

в условиях эпидемиологического неблагополучия по инфекциям верхних и нижних дыхательных путей». Персонифицированный учёт случаев ВП был введён согласно СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний».

Значительно раньше, с 1970-х годов, начала применяться аналогичная система эпидемиологического мониторинга гриппа и ОРВИ. В настоящее время ее осуществляют Федеральный центр по гриппу и ОРЗ совместно с медицинскими организациями, учреждениями и референс-центрами Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации [8,9]. В форму для оперативной обработки данных по ОРВИ и гриппу включены разделы для обработки данных по пневмониям.

Статистические данные по этиологии ВП и ОРВИ содержат минимум информации: отдельной строкой выделен грипп, а пневмонии подразделены на вирусные, бактериальные (в том числе пневмококковые) и неустановленной этиологии. После изменений в системе учета пневмоний, лаборатории Центров эпидемиологии и гигиены выборочно обследуют пациентов с респираторными инфекциями, в дополнение к анализам, которые проводят

клинические лаборатории. Эти данные не полностью отражаются в статистических отчетах, но доступны для оперативного анализа.

Благодаря совершенствованию мониторинга респираторных инфекций, в РФ зарегистрированы вспышки ВП в Амурской, Владимирской, Ленинградской, Архангельской областях и в Хабаровском крае. В большинстве случаев этиологическим агентом явилась микоплазма, в том числе в сочетании с респираторными вирусами негриппозной этиологии [10]. Использование современных стандартов диагностики на основе ПЦР позволило выявить рост заболеваемости ОРВИ и эпидемические вспышки пневмоний, ассоциированных с респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), риновирусами, метапневмовирусами, бока-вирусами и др. [11].

Обозначенные выше изменения в системе эпидемиологического надзора предоставляет дополнительные возможности для сравнительного анализа заболеваемости ВП и ОРВИ.

Цель работы – дать сравнительную характеристику заболеваемости ВП и ОРВИ по возрастным группам, территориям и сезонности с учетом результатов выборочного лабораторного обследования пациентов.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование по материалам Иркутской области.

Динамику заболеваемости ВП и ОРВИ за 2012–2016 гг., а также распределение по возрастным группам за 2016 г. анализировали на основе статистических данных из ф. 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Для сравнения показателей заболеваемости на различных территориях по этим же данным рассчитаны среднегодовые показатели за 5 лет на 100 тыс. населения.

Динамику обращаемости по неделям 2016 г. пациентов с клиническими симптомами гриппа и ОРВИ (n = 706 460) и динамику выявления случаев ВП при обращении за медицинской помощью (n = 15 279) сравнивали по оперативным сводкам «Мониторинг за зарегистрированными внебольничными пневмониями» и «Недельная динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ» за 2016 г.

В 2016 г. на базе лабораторного отдела ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» с помощью ПЦР обследовано 1411 пациентов на респираторные вирусы и 366 пациентов на микроорганизмы бактериальной природы, известные в качестве возбудителей пневмонии. Биоматериал (мазки из полости носа и зева) от пациентов с тяжелым течением ВП, гриппа, ОРВИ и в случае групповой заболеваемости в организованных коллективах выборочно направляли медицинские организации г. Иркутска, согласно СП 3.1.2.3116-13 и СП 3.1.2.3117-13.

Исследование проведено на сертифицированном оборудовании (термостат программируемый для проведения ПЦР-анализа 4-канальный ТП4-ПЦР-01 «Терцик» производства Россия, Москва ООО «НПО ДНК-Технология», анализатор автоматический люминесцентный мультисканальный АЛА-1/4 производства Латвийской республики SIA «BioSan», приборы для проведения ПЦР Rotor-Gene 6000 модели 6500-100 и 6600-100 фирмы «Corbett Research Pty Ltd.», Австралия, прибор для проведения ПЦР в режиме реального времени «Rotor-Gene Q» фирмы «QIAGEN GmbH», Германия) в соответствии с инструкцией по применению наборов реагентов для ПЦР «АмплиСенс» (перечень патогенов представлен в табл. 2 и 3).

Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использовали доверительные интервалы с уровнем значимости 95% (95% ДИ). Для оценки частоты обнаружения патогенных микроорганизмов по сезонам года

Таблица 1.
Соотношение зарегистрированных случаев внебольничных пневмоний и ОРВИ среди детей (до 14 лет), подростков и взрослых (15 лет и старше) в Иркутской области по сезонам 2016 г.
Table 1. Ratio of registered cases of community-acquired pneumonia and ARVI among children (up to 14 years), adolescents and adults (15 years and older) in the Irkutsk region according to the seasons of 2016

Сезоны и недели года Seasons and weeks of year	Число случаев пневмонии на 100 случаев ОРВИ (95%ДИ) Number of cases of pneumonia on 100 cases of a ARVI (95% CI)	
	дети Children	лица старше 15 лет 15 years and older
Зима (50–53, 1–10) Winter	1,1 (0,92÷1,28)	4,2 (3,66÷4,74)
Весна (11–23) Spring	0,97 (0,78÷1,16)	8,2 (7,13÷9,27)*
Лето (24–36) Summer	0,83 (0,57÷1,09)	10,2 (8,57÷11,83)*
Осень (37–49) Fall	0,79 (0,63÷0,95)	5,5 (4,77÷6,23)

Примечание: *статистически значимые различия от «зимы» и «осени»
Note: *statistically significant distinctions from «winter» and «fall»

применяли многопольные таблицы сопряженности и критерий соответствия Хи-квадрат (χ^2). Этот критерий, а также коэффициенты корреляции Спирмена (ρ) рассчитаны с применением статистической программы Medstatistic.ru. Графическая обработка данных выполнена с помощью программы Excel (Windows 2010).

Результаты и обсуждение

В Иркутской области система мониторинга ВП начала внедряться учреждениями Роспотребнадзора с 2009 г. В первые годы число зарегистрированных случаев увеличивалось по мере совершенствования системы учета. Число ВП, зарегистрированных в оперативных сводках, как правило, больше, чем в ф. 2, за счет исключения отдельных случаев после уточнения информации. Различия постепенно уменьшались: в 2012 г. данные различались на 24%, в 2016 г. – только на 7%. Заболеваемость ВП, по данным ф. 2, выросла с 377,6 (370,0–385,2) на 100 тыс. населения в 2012 г. до 588,3 (578,7–597,9) в 2016 г., среднегодовой темп прироста за 5 лет составил 35,8%. В эти же годы в многолетней динамике заболеваемости ОРВИ, включая грипп, в Иркутской области наблюдалась тенденция к снижению со среднегодовым темпом 2,9% за 5 лет. Максимальный показатель зарегистрирован в 2013 г. – 28539,9 (28482,9–28597,9 на 100 тыс. населения), минимальный – в 2014 г. – 25269,6

(25214,9–25324,3), показатель в 2016 г. составил 26946,7 (26890,8–27002,6). Таким образом, тенденции в движении заболеваемости ВП и ОРВИ по годам были разнонаправленными.

Более подробный сравнительный анализ заболеваемости ВП и ОРВИ проведен за 2016 г., когда система учета пневмоний стабилизировалась [12]. По данным ф.2, основная часть зарегистрированных случаев ВП (рис. 4) приходилась на взрослое население – 66% (65,2–66,8) и только 34% (33,2–34,8) – на детей до 14 лет, тогда как большая часть случаев ОРВИ отмечена среди детей – 73% (72,9–73,1) против 27% (26,9–27,1) среди взрослых. Показатель заболеваемости на 100 тыс. был выше у детей, как ВП – 1030,0 (1002,1–1057,3), так и ОРВИ – 101 112,0 (101 082,7–101 141,3), чем у взрослых – 485,5 (475,2–494,8) и 9140,3 (9099,6–9181,0) соответственно.

После введения еженедельной системы учета пневмоний появилась возможность более детально сопоставить динамику заболеваемости ВП и ОРВИ. В целом сезонные подъемы заболеваемости совпадали. Для совокупного населения по неделям года выявлена прямая сильная корреляционная связь ($\rho = 0,887, p < 0,05$). Превышение среднегодового уровня заболеваемости для обеих нозологических форм отмечено с 18-й по 38-ю недели (с сентября по апрель включительно) с пиковыми показателями в феврале (рис. 1). Отмечено увеличение доли ВП на фоне уменьшения доли

Рисунок 1.

Динамика числа случаев внебольничных пневмоний и ОРВИ среди совокупного населения Иркутской области по неделям 2016 года в процентах к среднегодовому уровню (выделены недели с увеличением доли случаев ВП в сравнении с ОРВИ)

Figure 1. Dynamics of the number of cases of community-acquired pneumonia and ARVI among the total population of the Irkutsk region for the weeks of 2016 as a percentage of the average annual level (weeks are highlighted with an increase in the proportion of cases of EAP compared to ARVI)

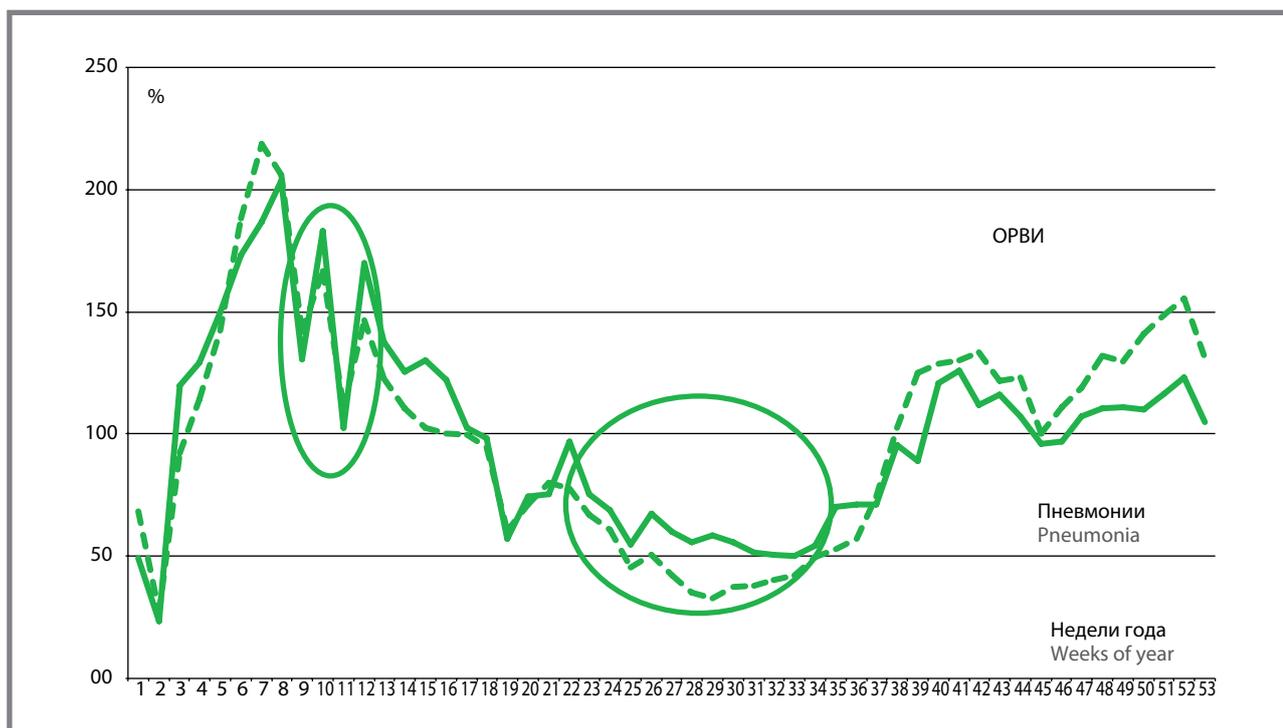
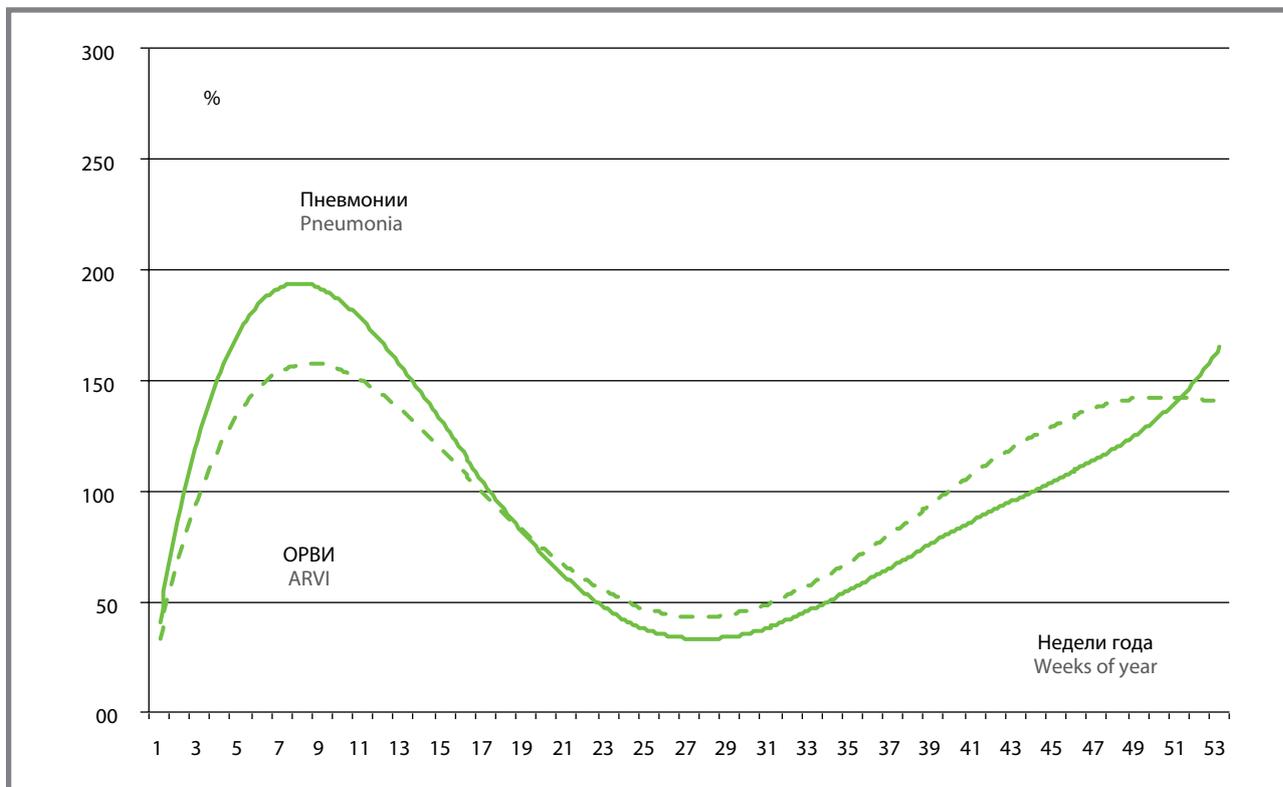


Рисунок 2.

Динамика случаев внебольничных пневмоний и ОРВИ среди детского населения Иркутской области (от 0 до 14 лет) по неделям 2016 г. (в процентах к среднему недельному уровню, полиномиальные кривые, степень 5)

Figure 2. Dynamics of the number of cases of community-acquired pneumonia and ARVI among the child population of the Irkutsk region (from 0 to 14 years) by weeks of 2016 (as a percentage of the average weekly level, polynomial curves, degree 5)



ОРВИ весной (с 13-й по 17-ю недели) и летом (с 20-й по 37-ю недели). С 12-й по 16-ю и с 26-й по 32-ю недели различия были статистически значимы (по 95% ДИ).

Для детей до 14 лет корреляция заболеваемости ВП и ОРВИ была более сильной ($p = 0,908$, $p < 0,05$, чем для возрастной категории от 15 лет и старше ($p = 0,702$, $p < 0,05$). Различия в распределении зарегистрированных случаев по неделям года для этих возрастных групп хорошо заметны на диаграммах (рис. 2, 3). Эта особенность подтверждается данными таблицы 1, которая демонстрирует статистически значимое увеличение числа случаев пневмоний на каждые 100 случаев ОРВИ весной и летом у взрослых, но не у детей.

Территориальное распределение случаев ВП и ОРВИ характеризуется значительным разбросом. Средний уровень заболеваемости ВП в разрезе муниципальных образований составил 464,1 (455,5–472,7) и был выше в городах – 585,1 (573,5–596,7), чем в сельских районах – 413,8 (399,7–427,9). Аналогичным было соотношение показателей заболеваемости ОРВИ в городах и сельской местности: 29 746,9 (29 618–29 875,8) и 17 765,7 (17 681,3–17 850,1) соответственно при среднем уровне 21 109,3 (21 054,8–21 163,8) на 100 тыс. населения. Коэффициент корреляции

Спирмена интенсивных показателей заболеваемости ВП и ОРВИ по 43 муниципальным образованиям, включая города и сельские районы ($p = 0,172$, $p > 0,05$) свидетельствует о слабо выраженной их связи друг с другом, что не согласуется с сильной корреляционной связью этих показателей по неделям года в масштабе всей области. Особенно слабой корреляционная связь была в сельских районах ($p = 0,094$, $p > 0,05$).

Результаты лабораторного обследования пациентов демонстрируют широкий круг патогенных микроорганизмов и высокую частоту обнаружения некоторых из них у пациентов с респираторными заболеваниями. Наиболее часто удавалось обнаружить пневмококки, риновирусы и вирусы гриппа А. Статистически значимые различия в частоте обнаружения отдельных возбудителей по сезонам года выявлены только для этих трех возбудителей (между летними и зимними показателями); РСВ чаще выявляли осенью (табл. 2 и 3). Для всей совокупности патогенов, на которые проводились исследования, статистическая связь частоты положительных находок с сезонами года оказалась незначимой ($p > 0,05$); для бактериальных патогенов $\chi^2 = 14,97$, для вирусов $\chi^2 = 131,95$.

Разнонаправленные тенденции регистрируемой заболеваемости ВП и ОРВИ по годам при сильной

Рисунок 3.

Динамика числа случаев внебольничных пневмоний и ОРВИ среди взрослого населения Иркутской области (от 15 лет и старше) по неделям 2016 г. (в процентах к среднегодовому уровню, полиномиальные кривые, степень 5)

Figure 3. Dynamics of the number of cases of community-acquired pneumonia and SARS among the adult population of the Irkutsk region (from 15 years and older) by weeks of 2016 (in percent to the average annual level, polynomial curves, degree 5)

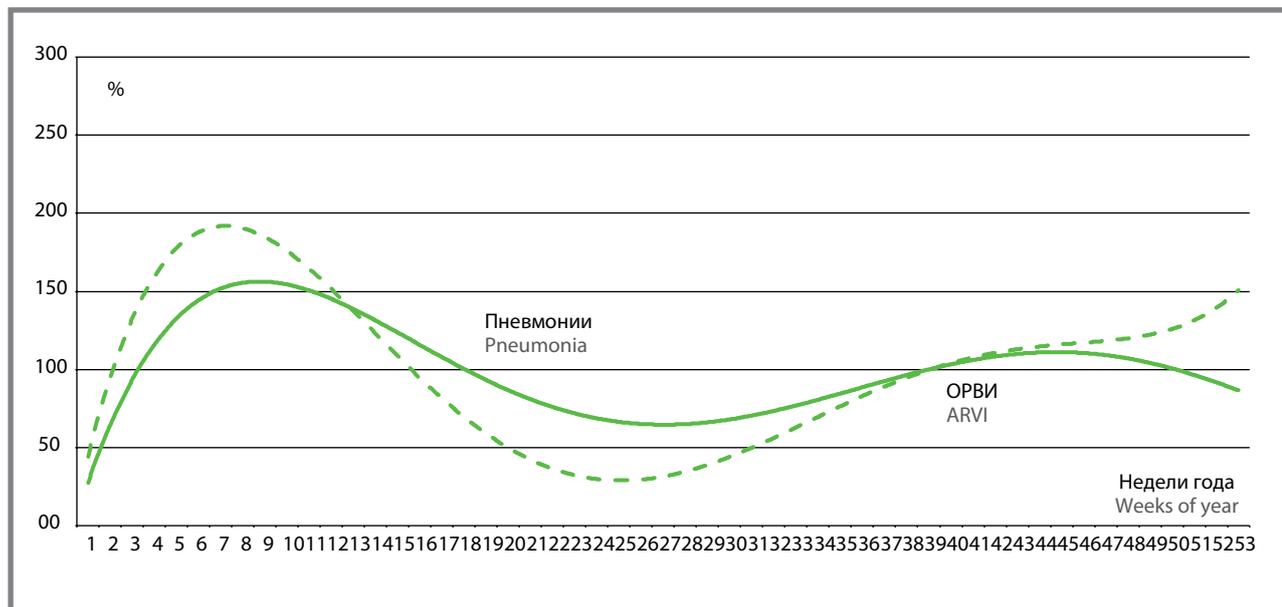
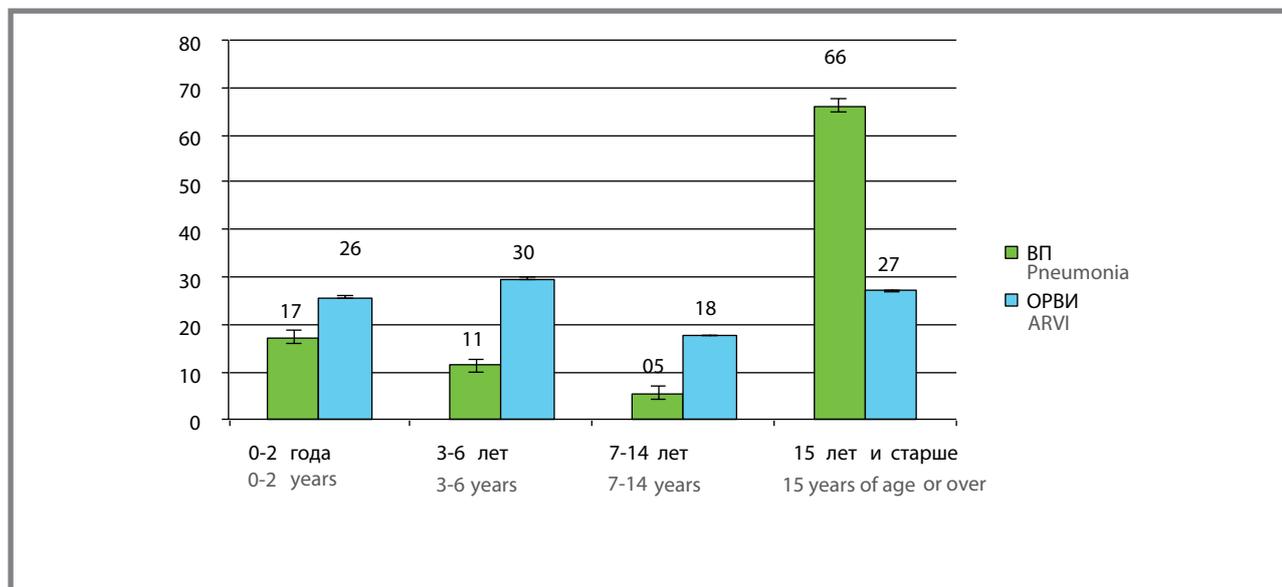


Рисунок 4.

Соотношение числа случаев ВП и ОРВИ в различных возрастных группах в Иркутской области в 2016 г (в % к общему числу случаев за год с 95% ДИ)

Figure 4. Ratio of cases of CAP and ARVI in different age groups in the Irkutsk region in 2016 (in % of the total number of cases per year from 95% CI)



корреляционной связи по неделям года, по-видимому, объясняются особенностями учета заболеваемости. С одной стороны, учет пневмоний в статистических формах по инфекционной заболеваемости стал значительно более полным, но в тоже время число зарегистрированных случаев в 2016 г. оставалось примерно на 10% меньше, чем в отчетах медицинских организаций [12]. В Иркутской области на 1 случай ВП приходилось

52 случая ОРВИ (в среднем за 2012–2016 гг.). Это соотношение постепенно сокращалось: в начале периода оно составляло 68, в 2016 г. – 45 случаев ОРВИ. Сближение показателей, очевидно, также является следствием более полной регистрации ВП в ф. 2. По результатам ранее проведенного исследования (2001–2005 гг.) в г. Иркутске, соотношение числа больных с пневмониями и ОРВИ, по отчетам городских поликлиник, изменялось

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 2.

Результаты ПЦР-исследования биоматериала от больных гриппом и ОРВИ в Иркутской области в 2016 г. (по сезонам года)

Table 2. The results of PCR studies of the biomaterial from patients with influenza and ARVI in the Irkutsk region in 2016 (by the seasons of the year)

Сезон и недели года Season and weeks of year	Обследовано больных, в том числе с положительным результатом (% от числа обследованных, в скобках 95%ДИ) It is examined patients, including with positive result (the % of number surveyed in brackets of 95% CI)								
	Число больных Patients	Грипп А Flu A	Парагрипп Parainfluenza	Аденовирусы Adenoviruses	Респираторно-синцициальный вирус Respiratory syncytial virus	Риновирусы Rhinoviruses	Метапневмовирус Metapneumovirus	Коронавирусы Coronaviruses	Бокавирусы Bocaviruses
Зима (50–53, 1–10) Winter	543	16,6 (13,5–19,7)	3,1 (1,7–4,6)	2,2 (1,0–3,4)	7,7 (5,5–9,9)	7,4 (5,2–9,6)	2,0 (0,8–3,2)	2,4 (1,1–3,7)	0,9 (0,1–1,7)
Весна (11–23) Spring	393	8,2 (5,5–10,9)	1,0 (0,02–2,0)	1,0 (0–2)	1,5 (0,3–2,7)	10,2 (7,3–13,1)	2,0 (0,6–3,4)	2,0 (0,6–3,4)	0,3 (0–0,8)
Лето (24–36) Summer	216	0	1,4 (0–3,0)	0,9 (0–2,1)	0,9 (0–2,1)	8,3 (4,6–12)	2,3 (0–2,9)	1,4 (0,4–4,2)	1,4 (0–2,9)
Осень (37–49) Fall	259	0	2,7 (0,7–4,7)	0	0,4 (0–1,2)	15,4 (11,1–19,7)	0,4 (0–2)	0,8 (0–1,2)	0,8 (0–2)
Всего Total	1411	8,6 (7,1–10,1)	2,2 (1,4–3,0)	1,3 (0,7–1,9)	3,6 (2,7–4,5)	9,8 (8,2–11,4)	1,8 (1,1–2,5)	1,8 (1,1–2,5)	0,8 (0,3–1,3)

Примечание: грипп А суммарно: H1N12009, H3N2; выделены ячейки с максимальными показателями внутри года

Таблица 3.

Результаты ПЦР-исследования биоматериала от больных пневмонией в Иркутской области в 2016 г. (по сезонам года)

Table 3. The results of PCR studies of the biomaterial from patients with pneumonia in the Irkutsk region in 2016 (by the seasons of the year)

Сезон, в скобках недели года Season and weeks of year	Обследовано больных, в том числе с положительным результатом (% от числа обследованных, в скобках ДИ95%) It is examined patients, including with positive result (the % of number surveyed in brackets of 95% CI)					
	Число больных Patients	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamidophila pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
Зима (50–53, 1–10) Winter	113	0	0,9 (0–2,6)	2,7 (0–5,7)	53,9 (44,7–63,1)	0
Весна (11–23) Spring	83	0	0	2,4 (0–5,7)	40,9 (30,3–51,5)	0
Лето (24–36) Summer	57	0	0	1,8 (0–5,3)	29,8 (17,9–41,7)	0
Осень (37–49) Fall	113	1,8 (0–4,3)	0,9 (0–2,6)	11,5 (5,5–17,5)	44,2 (35–53,4)	0
Всего Total	366	0,5 (0–1,2)	0,5 (0–1,2)	5,2 (2,9–7,5)	44,3 (39,2–49,4)	0

Примечание: выделены ячейки с максимальными показателями внутри года.
Note: cells with maximum indices within a year are highlighted

от 1:10 до 1:86 [13], что также указывало на зависимость этого показателя от качества учета заболеваемости.

Различия в инцидентности пневмоний и ОРВИ в городах и сельской местности, по-видимому, обусловлены комплексом факторов – различиями в обращаемости населения за медицинской помощью, в плотности и структуре населения [14]. ВП, как более тяжелое заболевание, относительно чаще регистрировалась среди сельских жителей: 3,2 на 100 случаев ОРВИ против 2,0 среди горожан. Смертность от пневмонии в сельской местности также выше, чем в городах [4,12]. Сообщалось, что различия в заболеваемости респираторными инфекциями в городах Иркутской области могли быть связаны с уровнем техногенного загрязнения [15]. Вряд ли этим можно объяснить более низкие показатели заболеваемости ОРВИ сельского населения.

Показатель числа зарегистрированных случаев ВП на 100 случаев ОРВИ среди лиц 15 лет и старше значительно выше, чем среди детей до 14 лет. Для детей не выявлено значимых различий этого показателя по сезонам года, тогда как для взрослых летом и весной соотношение статистически значимо выше, чем зимой и осенью. Очевидно, взрослые чаще переболевают ОРВИ, не обращаясь за медицинской помощью, а инцидентность ОРВИ у детей выше из-за особенностей реактивности детского организма [1,3]. С другой стороны, анализ заболеваемости по неделям года свидетельствует о более выраженной корреляционной связи заболеваемости ВП и ОРВИ среди детей. По-видимому, этиологическая структура ВП у взрослых в меньшей степени связана с ОРВИ, чем у детей, что согласуется с опубликованными ранее наблюдениями.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, этиологическая структура острых респираторных инфекций различается в зависимости от возраста больных. В раннем неонатальном периоде пневмонии преимущественно связаны с *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*; в возрасте до 6 месяцев добавляются *S. aureus*, *Chlamydia trachomatis* [1,16]. В сочетании с бактериальными возбудителями в этом возрасте часто выявляются РСВ, вирусы гриппа и парагриппа, рино- и аденовирусы [17]. У детей старше 6 месяцев, в результате колонизации верхних дыхательных путей пневмококками, этиологическая роль *S. pneumoniae* постепенно возрастает,

В. К. Таточенко и Л. С. Намазова-Баранова утверждают, что самый высокий уровень заболеваемости пневмококковой пневмонией регистрируется у школьников. Другие возбудители (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *H. influenza* типа b и др.) у детей имеют меньшее значение [16,18].

Среди взрослых трудоспособного возраста ВП также чаще всего ассоциированы с пневмококком; вторым по значимости этиологическим агентом является *M. pneumoniae*. Однако вспышки атипичных пневмоний, обусловленные коронавирусами и легионеллами, тяжелые гриппозные пневмонии преимущественно регистрируются среди взрослых [19,20]. В старших возрастных группах на фоне сопутствующей патологии возрастает этиологическая роль грамположительной микрофлоры, и в целом спектр патогенов, ассоциированных с ВП, значительно расширяется. *Ch. pneumoniae* вызывает инфекцию примерно у 10% больных молодого возраста и практически не наблюдается у пожилых больных [21].

Данные распределения числа случаев по возрастным группам (табл. 1) позволяют объяснить различия сезонной динамики ВП и ОРВИ среди детей и взрослых. Нами в результате лабораторного обследования не выявлено значимых различий в спектре и частоте обнаружения патогенов в разные сезоны года, за исключением некоторых из них. Понятно, что в периоды сезонного подъема заболеваемости ОРВИ основной задачей остается подтверждение ВП, ассоциированных с вирусами гриппа. В теплый период года, в свете полученных данных, требуют особого внимания ВП у взрослых, когда число ВП возрастает на фоне снижения заболеваемости ОРВИ.

Выводы

1. Внедрение системы эпидемиологического мониторинга пневмоний позволило выявить различия внутригодовой динамики ВП и ОРВИ среди взрослого и детского населения.
2. Актуальной задачей является коррекция мероприятий по лабораторному мониторингу острых респираторных инфекций с целью уточнения сезонных колебаний этиологической структуры, особенно среди взрослых.
3. Результаты внедренной системы эпидемиологического мониторинга пневмоний могут быть востребованы при планировании кампаний по иммунопрофилактике респираторных инфекций.

Литература

1. Лобзин Ю.В. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг // Журнал инфектологии. 2014. № 3. С. 62–70.
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика // Терапевтический архив. 2018. № 1. С. 22–26.
3. Киклевич В.Т. Острые респираторные инфекции у детей. Клиника, лечение, профилактика. Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН; 2009.
4. Фельдблюм И.В., Голоднова С.О., Семеринов В.В. Эпидемиологические проявления заболеваемости и смертности от пневмоний среди населения г. Перми // Медицинский алфавит. 2015. № 17. С. 13–16.
5. Макарова Н.В., Тарасова Л.В., Дубов В.В. и др. Современные особенности эпидемиологии, клинико-этиологических характеристик, состояния диагностики и лечения внебольничных пневмоний среди городского и сельского населения Чувашии // Медицинский альманах. 2017. № 4. С. 116–119.
6. Козьянова Ю.А., Сафьянова Т.В. Некоторые эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Алтайском крае // Медицинский альманах. 2016. № 3. С. 108–111.
7. Чубукова О.А., Шкарин В.В. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний сочетанной этиологии // Медицинский альманах. 2017. № 4. С. 149–156.

8. Сомнина А.А. Совершенствование системы надзора за гриппом в Российской Федерации: основные результаты сигнального надзора за гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. № 1. С. 7–15.
9. Карпова Л.С., Маринич И.Г. Особенности эпидемий гриппа в России с 1986 по 2009 год // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 6. С. 6–12.
10. Об эпидемиологической ситуации по гриппу и ОРВИ и мероприятиях по обеспечению готовности субъектов Российской Федерации к предстоящему эпидсезону. По материалам Всероссийской межведомственной видеоконференции по вопросам профилактики заболеваний органов дыхания в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2016–2017. Доступно по: http://rosotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=7530 Ссылка активна на 20 ноября 2018.
11. Ким С.С., Катасонова Л.К., Спичак Т.В. Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей // Педиатрия. 2011. № 6. С. 82–90.
12. Кравченко Н.А., Гаврилова Т.А., Васильева Е.И. и др. Результаты внедрения системы эпидемиологического мониторинга пневмоний на региональном уровне (по материалам Иркутской области) // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 3. С. 42–46.
13. Балабина Н.М., Ботвинкин А.Д., Жигалова О.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика пневмоний и острых респираторных вирусных инфекций в межэпидемический период по гриппу (по материалам поликлиник г. Иркутска) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006. № 8. С. 34–36.
14. Гайдаров Г.М., Алексеевская Т.И. Тенденции состояния здоровья населения Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006. № 2. С. 72–76.
15. Савилов Е.Д. Экологические аспекты краевой инфекционной патологии. Новосибирск: Наука; 2012.
16. Внебольничная пневмония детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. Российское респираторное общество. М; 2011.
17. Lerez-Ville M., Chardin-Ouachee M., Neven B. Description of an adenovirus A31 outbreak in a paediatric haematology unit // Bone Marrow Transplant. 2006. Vol. 38, N 1. P. 23–28.
18. Мизерничий Ю.Л. Место макролидов в современной терапии внебольничной пневмонии у детей // Consilium Medicum. 2011. Т. 13, № 4. С. 18–21.
19. Утешев Д.Б., Челенкова И.Н., Арутюнова А.Б. Фармакоэпидемиологические особенности антибактериальной терапии «атипичных» внебольничных пневмоний // Русский медицинский журнал. 2011. № 23. С. 36–41.
20. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Ларёва Н.В. и др. Принципы интенсивной терапии и акушерской тактики беременных с тяжелыми формами гриппа А (H1N1) и сезонного гриппа // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. Т. 58, № 6. С. 3–9.
21. Чучалин А.Г., Синаповников А.И., Строчунский Л.С. Пневмония. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006.

References

1. Lobzin JuV. Features of etiological structure of a SARS in separate age and professional groups of the population of St. Petersburg during an epidemic season of 2013–2014. Zhurnalinfektologii. [Journal of an infectology]. 2014;3:62–70. (In Russ.)
2. Bilichenko TN, Chuchalin AG. Incidence and acute respiratory viral infections, pneumonia mortality of the population of Russia and vaccinal prevention. Terapevticheskij Arhiv. [Therapeutic archive], 2018;1:22–26. (In Russ.)
3. Kiklevich VT. Acute respiratory infections at children. Clinic, treatment, prevention. Irkutsk: RIO NCRVH SO RAMN; 2009. (In Russ.)
4. Fel'dbljum IV, Golodnova SO, Semerikov VV. Epidemiological manifestations of incidence and pneumonia mortality among the population of Perm. Medicinskij alfavit. [Medical alphabet]. 2015;17:13–16. (In Russ.)
5. Makarova NV, Tarasova LV, Dubov VV, et al. Modern features of epidemiology, clinic-etiological characteristics, conditions of diagnostics and treatment of community-acquired pneumonia among urban and country people of Chuvashia. Medicinskij al'manah [Medical almanac]. 2017;4:116–119. (In Russ.)
6. Kozjanova JuA, Saf'janova TV. Some epidemiological features of community-acquired pneumonia in Altai region. Medicinskij al'manah. [Medical almanac]. 2016;3:108–111. (In Russ.)
7. Chubukova OA, Shkarin IV. Features of epidemiology of community-acquired pneumonia of the combined etiology. Medicinskij al'manah. [Medical almanac]. 2017;4:149–156. (In Russ.)
8. Sominina AA. Improvement of a system of supervision of flu in the Russian Federation: main results of alarm supervision of flu and other acute respiratory viral infections. Epidemiologija i Vакцинопрофилактика. [Epidemiology and Vaccinal prevention]. 2017;1:7–15. (In Russ.)
9. Карпова Л.С., Маринич И.Г. Особенности эпидемий гриппа в России с 1986 по 2009 год. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. [Epidemiology and Vaccinal prevention]. 2010;6:6–12. (In Russ.)
10. On the epidemiological situation of influenza and ARVI and preparedness activities of the Russian Federation for the upcoming epidemic season. According to the materials of the All-Russian Interdepartmental Video Conference on the Prevention of Diseases of the Respiratory Organs during the Rise of the Incidence of Influenza and SARS in the 2016–2017 Season. Available at: http://rosotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=7530 Accessed: 20 Nov 2018
11. Kim SS, Katasonova LK, Spichak TV. The effectiveness of rational antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in children. Pediatrics. 2011;6:82–90.
12. Kravchenko NA, Gavrilova TA, Vasil'eva EI, et al. Results of introduction of a system of epidemiological monitoring of pneumonia at the regional level (on materials of the Irkutsk region). Tikhookeanskij medicinskij zhurnal. [Pacific medical Journal]. 2018;3:42–46. (In Russ.)
13. Balabina NM, Botvinkin AD, Zhigalova OV, et al. Clinical-epidemiological characteristic of pneumonia and acute respiratory viral infections during the interepidemic period on flu (on materials of policlinics of Irkutsk). Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). [Siberian medical Journal (Irkutsk)]. 2006;8:34–36. (In Russ.)
14. Gajdarov GM, Alekseevskaja TI. Trends of the state of health of the population of the Irkutsk region. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). [Siberian medical Journal (Irkutsk)]. 2006;2:72–76. (In Russ.)
15. Savilov ED. Ecological aspects of regional infectious pathology. Novosibirsk: Nauka; 2012. (In Russ.)
16. Community-acquired pneumonia at children: prevalence, diagnostics, treatment and prevention: Scientific and practical program. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. M; 2011. (In Russ.)
17. Lerez-Ville M, Chardin-Ouachee M, Neven B. Description of an adenovirus A31 outbreak in a paediatric haematology unit. Bone Marrow Transplant. 2006;38(1):23–28.
18. Mizerничий JuL. The place of macrolides in modern therapy of community-acquired pneumonia at children. Consilium Medicum. 2011;13(4):18–21. (In Russ.)
19. Uteshev DB, Chelenkova IN, Arutyunova AB. Pharmacoepidemiological features of antibacterial therapy of «atypical» community-acquired pneumonia. Russkij medicinskij zhurnal. [Russian medical Journal]. 2011;23:36–41. (In Russ.)
20. Belokrinickaja TE, Шаповалов KG, Ларёва NV, et al. The principles of intensive therapy and obstetric tactics of pregnant women with severe forms of flu A (H1N1) and seasonal flu. Zhurnal акушерства и женских болезней. [Journal of obstetrics and female diseases]. 2009;58(6):3–9. (In Russ.)
21. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Strachunskij LS. Пневмония. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. (In Russ.)

Об авторах

- **Наталья Александровна Кравченко** – ассистент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета. +7-983-401-36-86, tasha_v_gorode@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9839-6629>.
- **Татьяна Анатольевна Гаврилова** – заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Иркутской области. +7 (3952) 24-33-67, gtairkutsk@yandex.ru.
- **Марьяна Ивановна Хакимова** – заведующая эпидемиологическим отделом Центра гигиены и эпидемиологии по Иркутской области. +7 (3952) 22-82-04, epid@sesoirk.irkutsk.ru.
- **Вера Борисовна Казанова** – заведующая отделением вирусологических исследований с ПЦР-лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии по Иркутской области. +7(3952) 22-82-04, epid@sesoirk.irkutsk.ru.
- **Елена Ивановна Васильева** – к. м. н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии №2 Иркутского государственного медицинского университета Минздрава России. irk_vasilieva@mail.ru
- **Александр Дмитриевич Ботвинкин** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета. +7-914 -941-89-40, botvinkin_ismu@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0920-1330>.

Поступила: 14.12.2018. Принята к печати: 6.02.2019.

About the Authors

- **Natalya Kravchenko** – Irkutsk State Medical University, Epidemiology Department, assistant of the Department, Russian Federation. Tel. +7-983-401-36-86, fax +7(3952) 243825 tasha_v_gorode@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9839-6629>.
- **Tatiana Gavrilova** – Head of the Epidemiology of Department Federal Service on surveillance for consume rights protection and human well-being in Irkutsk region.. +7 (3952) 24-33-67, gtairkutsk@yandex.ru.
- **Maryana Khakimova** – Head of the Epidemiology Department of Center for epidemiology and hygiene.+7 (3952) 22-82-04, epid@sesoirk.irkutsk.ru.
- **Vera Kazanova** – Head of Virology Department with PCR-laboratory of Center for epidemiology and hygiene.+7 (3952) 22-82-04, epid@sesoirk.irkutsk.ru.
- **Elena Vasilieva** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Head of the Pediatric Department of Irkutsk State Medical University. irk_vasilieva@mail.ru.
- **Alexander Botvinkin** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Epidemiology Department of Irkutsk State Medical University.+7-914 -941-89-40, botvinkin_ismu@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0920-1330>.

Received: 14.12.2018. Accepted: 6.02.2019.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-105-111>

Некоторые эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей у пациентов госпиталя для ветеранов войн

К. И. Сурсыкова*, Т. В. Сафьянова

ФГБОУ УВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Резюме

Актуальность. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к самым распространенным в амбулаторной и госпитальной практике.

Цель исследования: выявить эпидемиологические аспекты ИМП у пациентов КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (АКГВВ). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ИМП в АКГВВ. В состав учреждения входят консультативно-поликлиническое отделение на 180 посещений в смену и стационар на 305 коек круглосуточного пребывания. При проведении анализа использовались данные информационной системы «Госпиталь» (ИС «Госпиталь») за 2008–2017 гг. Материалы исследования были подвергнуты статистическому анализу с помощью программ STATISTICA 10.0 и MSExcel 2010. **Результаты.** В структуре заболевших ИМП преобладали пациенты от 80 лет и старше – 57,70%; пациенты в возрасте 70–79 лет составили 20,59%, 60–69 лет – 15,29%. С 2012 г. отмечена тенденция к снижению заболеваемости ИМП, в частности хроническим циститом и хроническим пиелонефритом. В 2010 г. был зарегистрирован 1 случай острого цистита. **Заключение.** В структуре пациентов с ИМП преобладала средняя степень тяжести (81,2%), что требует особого подхода медицинского персонала к уходу за пациентами, обеспечению надлежащего санитарно-противоэпидемического режима в отделениях госпиталя и подбору антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, заболеваемость, эпидемиология, ретроспективный анализ, эпидемиологические аспекты, эпидемический процесс

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сурсыкова К. И., Сафьянова Т. В. Некоторые эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей у пациентов госпиталя для ветеранов войн. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 105-111. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-105-111>.

Some Epidemiological Aspects of Infections of Urinary Tract in patients of Altai Regional Hospital for Veterans of Wars

К. I. Sursyakova*, T. V. Safyanova

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul

Abstract

Background. Urinary tract infections (UTIs) are among the most common infectious diseases in outpatient and hospital practice.

Goals: was to identify the epidemiological aspects of UTI among the patients of «Altai regional hospital for veterans of wars» (AKGVV).

Methodology. AKGVV: is a multi-specialized medical institution. The structure of which includes an advisory-polyclinic department for 180 visits per shift and a hospital for 305 beds of round-the-clock stay. A retrospective analysis of the incidence of UTI in AKGVV was carried out. During the analysis, the data of the information system «Hospital» for 2008–2017 were used. The study materials were subjected to statistical processing. The statistical analysis was carried out with the help of programs STATISTICA 10.0 and MSExcel 2010. **Results.** From 2012 there was a tendency to reduce the dynamics of incidence of UTI. In the dynamics of incidence of chronic cystitis, there was a tendency to reduce it. In the dynamics of the incidence of chronic pyelonephritis, there was also a tendency to decrease. There was a sporadic incidence of acute pyelonephritis. 1 case of acute cystitis recorded in 2010. In the structure of patients with UTI, patients from 80 years and older – 57.70%; patients aged 70–79 years accounted for 20.59%, 60–69 years – 15.29%.

* Для переписки: Сурсыкова Ксения Ивановна, 656038 Алтайский край, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 34-107. +7-960-945-7247, boydika@yandex.ru. ©Сурсыкова К. И. и др.

** For correspondence: Sursyakova Ksenia Ivanovna, Chkalov street, 34-107, Barnaul, Altai Territory, 656038 Russia, boydika@yandex.ru. ©Sursyakova K. I. et al.

Conclusions The average severity (81.2%) prevailed in the structure of patients with UTI, which requires special approach of medical personnel to care of patients, ensuring proper sanitary and anti-epidemic regimen in hospital departments and selection of antibacterial therapy.

Key words: urinary tract infections, morbidity, epidemiology, retrospective analysis, epidemiological aspects, epidemic process

No conflict of interest to declare.

For citation: Sursyakova K. I., Safyanova T. V. Some Epidemiological Aspects of Infections of Urinary Tract in patients of Altai Regional Hospital for Veterans of Wars. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 105-111 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-105-111](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-105-111).

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям в амбулаторной и госпитальной практике. По данным наблюдений различных авторов, в разных странах их доля среди всех внутрибольничных инфекций составляет примерно 22–50%, [1–3]. В общей структуре инфекционных заболеваний ИМП занимают третье место после инфекций дыхательных путей и кишечных инфекций. ИМП представляют собой сложную проблему, как для диагностики, так и для лечения. Увеличение доли высокотехнологичных оперативных вмешательств в урологии, широкое распространение и развитие эндоурологических вмешательств, внедрение дренажей, сфинктеров, протезов приводят к развитию инфекции инородного тела, протезной и биопленочной инфекции, зачастую нивелируя результаты операций [4, 5]. ИМП встречается у детей, взрослых, наиболее часто поражая людей в самый активный период их жизни, а также у лиц пожилого возраста [5, 6].

Адекватная антимикробная терапия ИМП позволяет снизить частоту рецидивов и перехода острых форм ИМП в хронические. Выбор антибиотика при ИМП проводится, в основном, эмпирически и основан на локальных данных по чувствительности уропатогенов. Возможность применения новых препаратов если не отстает, то идет почти параллельно с развитием и нарастанием резистентности к ним уропатогенов [5]. В связи с чем в настоящее время повышается значимость изучения сложившейся практики проведения антибиотикотерапии этих инфекций с использованием методологии фармакоэпидемиологических исследований для дальнейшей разработки рекомендаций по оптимизации терапии ИМП в медицинских организациях (МО).

Также одним из важных аспектов является определение устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам, их значение в практической деятельности МО и необходимость оценки данного процесса поднимаются в настоящее время многими отечественными и зарубежными исследователями. Проведение мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфектантам в настоящее время понимается как динамическая оценка состояния

чувствительности к дезинфицирующим средствам патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из различных объектов внешней среды МО, от пациентов и персонала. Целью мониторинга является изучение чувствительности микрофлоры и тенденций ее изменения для своевременной коррекции противоэпидемического режима [5, 6].

Отдельной группой стоят катетер-ассоциированные ИМП, которые могут возникать в результате экзогенного и эндогенного инфицирования. При эндогенном инфицировании возбудители проникают в мочевыводящие пути из влажной или прямой кишки. При экзогенном инфицировании микроорганизмы получают доступ в мочевой пузырь двумя способами: по наружной поверхности катетера с периуретральной области и по внутреннему просвету при рефлюксе содержимого дренажного мешка при нарушении герметичности системы. Поверхность катетера является превосходной средой для роста и развития микробов [6].

Цель исследования: изучить эпидемиологические аспекты ИМП у пациентов КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» (АКГВВ).

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости ИМП у пациентов АКГВВ.
2. Оценить особенности антибиотикорезистентности и дезинфектантоустойчивости у пациентов с ИМП, проходивших лечение в АКГВВ в 2017 г.
3. Рассмотреть наличие связи между заболеваемостью ИМП и катетеризацией мочевого пузыря у пациентов урологического отделения АКГВВ.

Материалы и методы

КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» – это многопрофильное специализированное медицинское учреждение, оснащенное современным диагностическим, лечебным, реабилитационным оборудованием, оказывающее квалифицированную специализированную медицинскую помощь ветеранам войн и лицам, приравненным к ним по льготам. Ежегодно АКГВВ оказывает квалифицированную специализированную помощь

пациентам с ИМП, которые составляют значительную долю от числа всех заболеваний мочевыводящих путей (МВП). В состав учреждения входят консультативно-поликлиническое отделение на 180 посещений в смену и стационар круглосуточного пребывания на 305 коек, представленный следующими отделениями:

1. Клинические:
 - 2 терапевтических на 115 коек;
 - 3 неврологических на 125 коек;
 - 1 хирургическое на 30 коек;
 - 1 урологическое на 35 коек;
 - 1 анестезиологии и реанимации на 6 коек.
2. Диагностические:
 - 1 лучевой и функциональной диагностики и эндоскопии;
 - 1 клиничко-диагностическая лаборатория.

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ИМП в АКГВВ. При проведении анализа использовались данные информационной системы «Госпиталь» (ИС «Госпиталь») за 2008–2017 гг.

При анализе динамики заболеваемости ИМП в АКГВВ в ИС «Госпиталь» мы использовали следующие классы нозологий в соответствии с МКБ-10: класс (N00-N08) – гломерулярные болезни, класс (N10-N16) – тубулоинтерстициальные болезни почек и класс (N30-N39) – другие болезни мочевыделительной системы. При оценке динамики заболеваемости в 2008–2017 гг. в АКГВВ произведена оценка 2638 историй болезни пациентов с ИМП.

При проведении ретроспективного анализа динамики заболеваемости в АКГВВ по нозологическим формам мы рассматривали заболеваемость острым и хроническим пиелонефритом, острым и хроническим циститом. Для анализа использовались годовые отчеты о работе урологических отделений МО Алтайского края. С целью определения возбудителей ИМП в АКГВВ в 2017 г. были отобраны 100 пациентов, проходящих лечение в условиях стационара с диагнозами ИМП (острый и хронический пиелонефрит, острый и хронический цистит) на предмет наличия бактериурии в отобранной порции мочи. Далее была проведена оценка устойчивости выделенных возбудителей к антимикробным и дезинфицирующим средствам. Идентификация микроорганизмов с учетом их биохимических свойств производилась с помощью программы ABIS online. Для определения связи между заболеваемостью ИМП и постановкой катетеров у пациентов, прошедших лечение в урологическом отделении АКГВВ проводилось аналитическое исследование «случай-контроль». Были сформированы 2 группы: опытная – 61 пациент с ИМП, которым была проведена процедура катетеризации мочевого пузыря и контрольная – 39 пациентов с ИМП без катетеризации. Оценка достоверности различий показателей проводили с использованием критерия соответствия (χ^2).

Различия показателей считались статистически существенными ($p < 0,001$) при значении критерия соответствия $\geq 3,8$. При оценке факторов риска рассчитывались, кроме отношения шансов (Odds Ratio, OR), соответствующие доверительные интервалы (95% ДИ). Оценка силы связи между фактором риска и исходом дана с учетом нормированного значения коэффициента Пирсона (С). Интерпретация полученных значений дана с учетом статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker [7].

Результаты и обсуждение

С целью изучения развития эпидемического процесса проведен анализ частоты встречаемости ИМП среди пациентов, госпитализированных в АКГВВ с 2008 по 2017 г.. Данные представлены на рисунке 1.

В 2008–2017 гг. ситуация с заболеваемостью ИМП была нестабильной, отмечались подъемы в 2010 и 2015 гг. Пик заболеваемости зафиксирован в 2010 г. ($151,49 \pm 5,80$ на 1000 контингента). С 2009 по 2010 гг. зарегистрированы стабильно высокие показатели заболеваемости ($78,36 \pm 2,83$ – $151,49 \pm 5,80$ на 1000 контингента). С 2012 г. отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,001$) заболеваемости с максимального уровня в 2015 г. ($64,75 \pm 2,55$ на 1000 контингента) до минимального значения в 2017 г. ($8,52 \pm 0,30$ на 1000 контингента). Темп заболеваемости ИМП за весь изучаемый период снизился в 8,18 раза. Проведен анализ частоты встречаемости ИМП среди госпитализированных пациентов по отдельным нозологическим формам в 2008–2017 гг. (рис. 2).

Отмечена статистически значимая тенденция к снижению случаев хронического цистита ($p < 0,001$). Пик заболеваемости был в 2010 г. ($61,49 \pm 3,41$ на 1000 контингента), минимальный – в 2016 г. ($0,39 \pm 0,38$ на 1000 контингента). Темп заболеваемости снизился на 1,3%. В отношении случаев хронического пиелонефрита также отмечена статистически значимая тенденция к снижению ($p < 0,001$). Пик заболеваемости в 2015 г. – $29,96 \pm 2,12$ на 1000 контингента, минимальный – в 2017 г. ($3,58 \pm 0,66$ на 1000 контингента). Темп заболеваемости снизился на 5,8%. Отмечалась спорадическая заболеваемость острым пиелонефритом. 1 случай заболеваемости острым циститом зарегистрирован 2010 г.

Анализ возрастной структуры пациентов АКГВВ с ИМП показал, что преобладали пациенты от 80 лет и старше – 57,70%, пациенты в возрасте 70–79 лет – 20,59%, 60–69 лет – 15,29% (рис. 3).

Пожилой возраст пациентов с ИМП является фактором риска для перехода острой инфекции в хроническую форму. Кроме того у этой категории пациентов чаще возникают рецидивы, наличие сопутствующей патологии затрудняет подбор адекватной антибактериальной терапии [3].

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 1.

Анализ частоты встречаемости ИМП среди госпитализированных в АКГВВ пациентов в 2008–2017 гг. с линией тренда

Figure 1. Analysis of the incidence of urinary tract infections among hospitalized patients in 2008–2017. with trend line

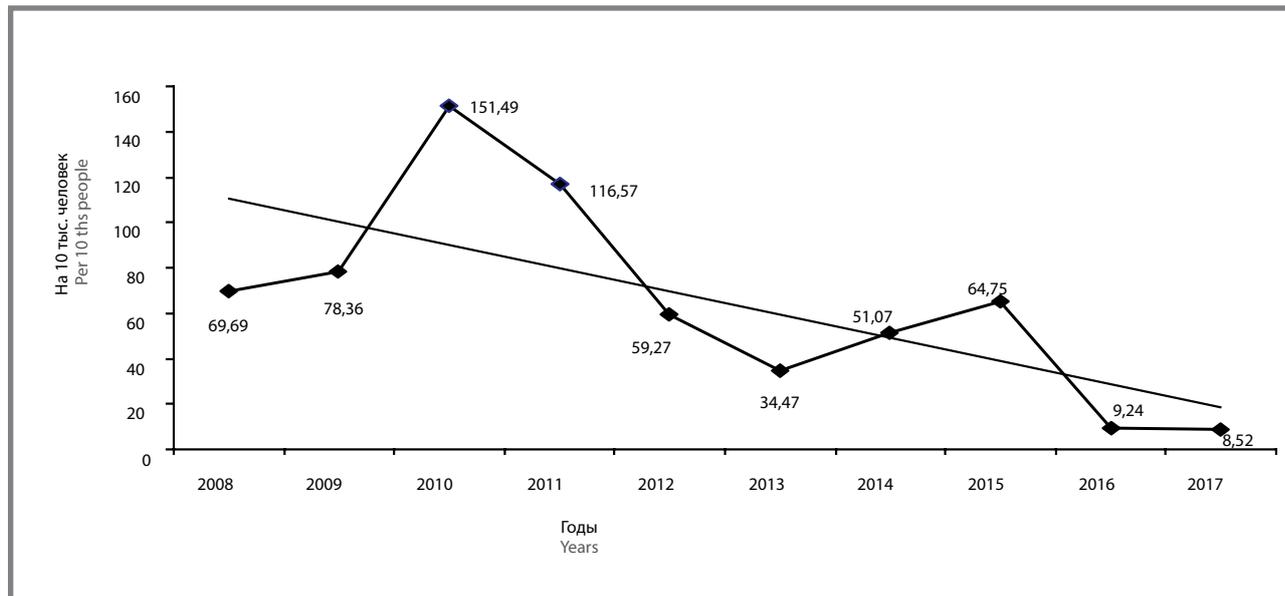
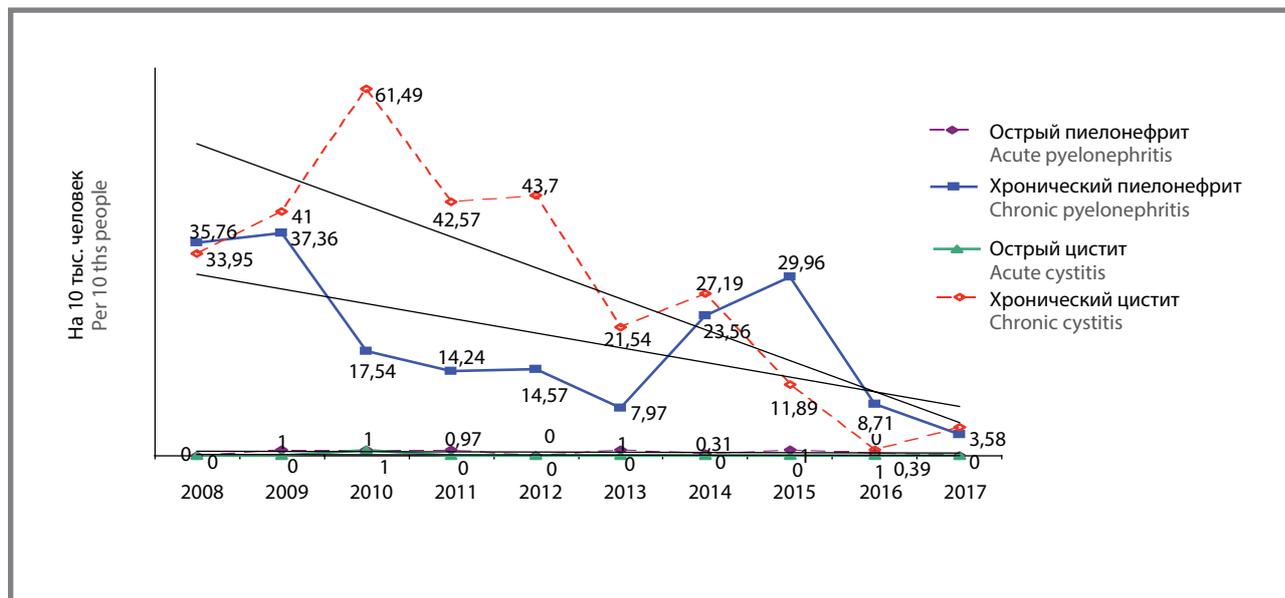


Рисунок 2.

Анализ частоты встречаемости ИМП среди госпитализированных в АКГВВ пациентов по отдельным нозологическим формам в 2008–2017 гг. с линиями тренда

Figure 2. Analysis of the incidence of urinary tract infections among hospitalized patients by individual nosological forms among patients in 2008–2017 with trend



Проанализирована степень тяжести пациентов с ИМП в 2008–2017 гг. (рис. 4). Легкая степень зарегистрирована у 6,1% пациентов, средняя – у 81,2%, тяжелая – у 12,6%.

Таким образом, среди пациентов с ИМП преобладали лица средней степени тяжести, что требует особого подхода медицинского персонала к уходу за ними, обеспечению надлежащего санитарно-противоэпидемического режима в отделениях госпиталя и подбору антибактериальной терапии.

С целью определения видового состава возбудителей ИМП и их антибиотикорезистентности и дезинфектантоустойчивости в АКГВВ у 100 пациентов (26,0% – женщины и 74,0% – мужчины, средний возраст 70,1 лет,) на посев была взята моча. У 77,3% мужчин и у 22,7% женщин были положительные результаты. Всего в посевах мочи пациентов из отобранной группы было выделено 44 разных микроорганизмов. По частоте встречаемости на первом месте были

Рисунок 3.

Возрастная структура пациентов АКГВВ с ИМП, 2008–2017 гг. (%)

Figure 3. Age structure of patients with urinary tract infections, 2008–2017 (%)

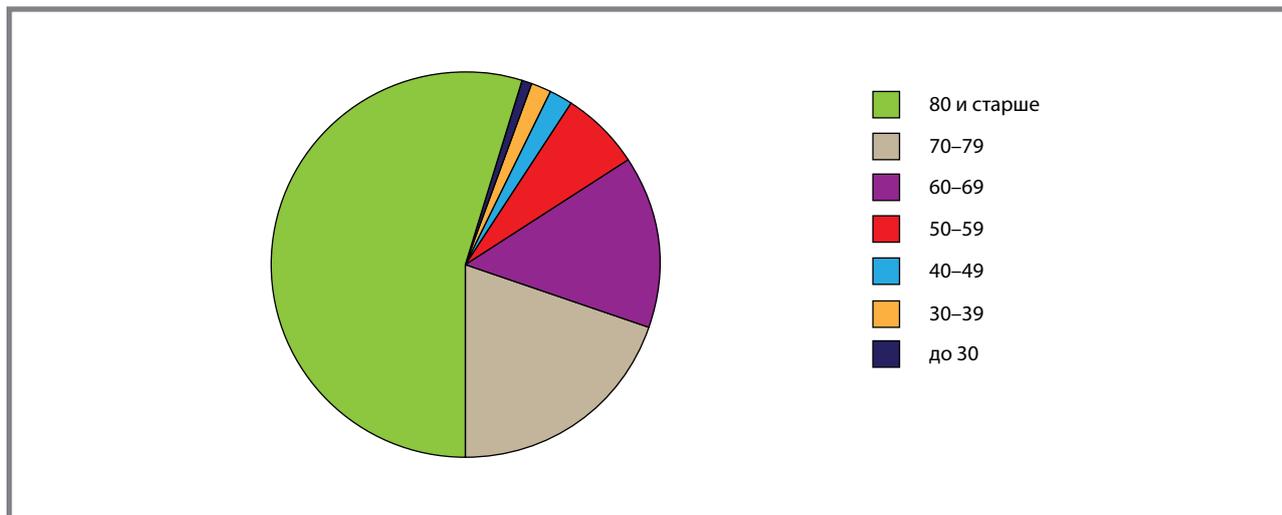
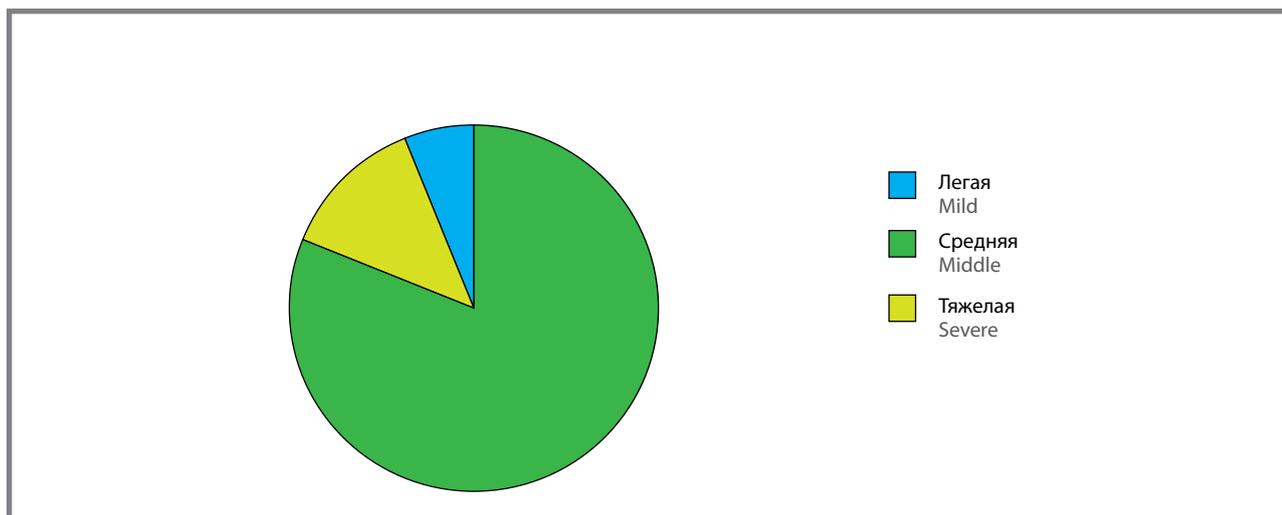


Рисунок 4.

Степень тяжести пациентов с ИМП, проходивших лечение в АКГВВ в 2008–2017 гг. (%)

Figure 4. The severity of patients with urinary tract infections who were treated in 2008–2017 (%)



представители семейства *Enterobacteriaceae* (88,6%), из них *E. coli* – 59,0%, *K. pneumonia* – 15,38%, другие представители семейства – 25,62%; на втором месте – *Pseudomonadaceae* (9,09%), на третьем – представители семейства *Saccharomycetes* (*Candida albicans* – 2,31%).

Определена чувствительность возбудителей к антимикробным препаратам. Наибольшая чувствительность семейства *Enterobacteriaceae* была выявлена к имипинему (73,7%), на втором месте амикацин (63,2%), на третьем – цiproфлоксацин (47,3%). Наибольшая чувствительность семейства *Pseudomonadaceae* выявлена к имипинему (100%), на втором месте – цефоперазона-сульбактам (50%), на третьем – цефтазидим, цефепим, ампициллин-клавуланат (25%).

Как следует из полученных результатов, штаммы семейства *Enterobacteriaceae*, выделенные у пациентов АККВВ, показали высокую резистентность

к цефалоспорином II и III поколения. Кроме того, обращает внимание прогрессивное снижение чувствительности к цефтриаксону и амикацину. При анализе резистентности *Pseudomonadaceae* выявлена 100% устойчивость к препаратам цефалоспоринового ряда – цефотаксиму и амикацину. Оценка дезинфектантоустойчивости выделенных в АКГВВ возбудителей проводилась к 8 наименованиям дезинфицирующих средств с различными действующими веществами (ДВ):

1. жидкое мыло с антибактериальным эффектом «Скиния» (производитель ООО «Бозон», Россия), ДВ – тетраил-у;
2. дезинфицирующее средство «Мистраль», 4% раствор (производитель ООО «Авансепт Медикал», Россия), ДВ – [N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин – (7,5%);
3. дезинфицирующее средство «Септустерил», 10% раствор (производитель ООО «Уралстинол

Био», Россия), ДВ – пероксид водорода ($11,0 \pm 2,0\%$) + комплекс кислот (муравьиной, щавелевой и ортофосфорной);

4. дезинфицирующее средство «Бактол», 0,8% раствор (производитель ООО «Росхим», Россия), ДВ – N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин – (2%), полигексаметиленгуанидин гидрохлорид – (2%), алкилдиметилбензиламмоний хлорид – (8%);
5. кожный антисептик «Алмадез-экспресс» (производитель ООО «Базовая дезинфекция»), ДВ – изопропанол – (63,5%), алкилдиметилбензиламмоний хлорид – (0,1%);
6. дезинфицирующее средство «Дез-Хлор» 0,3% раствор (производитель ООО «ПКФ Вест», Россия), ДВ – натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты – (84%);
7. дезинфицирующее средство «Бактол Форте» 0,4% раствор (производитель ООО «Росхим», Россия), ДВ – N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин – (10%), смесь ЧАС – (10%), полигексаметиленгуанидин гидрохлорид – (4%);
8. дезинфицирующее средство «Альдезин Ультра» 0,4% раствор (производитель ООО НПФ «Геникс», Россия), ДВ – глutarовый альдегид – (5%), дидецилдиметиламмоний хлорид – (9%).

При анализе было выявлено, что абсолютно чувствительны (100%) выделенные возбудители к дезинфицирующим средствам № 4, 5, 7, 8, содержащим в своем составе в качестве ДВ: N-бис-(3-аминопропил) додециламин, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид, алкилдиметилбензиламмоний хлорид, изопропанол, алкилдиметилбензиламмоний хлорид, смесь ЧАС, глutarовый альдегид.

Выделенные возбудители отличались высокой резистентностью (88,38%) к дезинфицирующему средству № 1 (жидкому мылу с антибактериальным эффектом «Скиния»), ДВ которого является тетранил-у. Это говорит о том, что необходимо проводить постоянную ротацию жидкого мыла, которое персонал использует для гигиенической обработки рук перед применением кожного антисептика для выполнения различного рода медицинских манипуляций.

Результаты изучения связи между заболеваемостью ИМП и использованием катетеров показали, что связь определяется, как относительно сильная: $\chi^2 = 12,3$; $p = 0,001$; OR = 4,48; 95% ДИ = 2,7–22,4. Нормированное значение коэффициента Пирсона (C= 0,483)

Таким образом, инфекции мочевыводящих путей в АКГВВ имеют связь с процедурой катетеризации мочевого пузыря и расцениваются как инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

Выводы

1. 2009–2010 г. характеризовались высокой частотой встречаемости ИМП ($78,36 \pm 2,83 - 151,49 \pm 5,80$ на 1000 контингента). С 2012 г. отмечена тенденция к снижению числа случаев ИМП с максимальным уровнем в 2015 г. ($64,74 \pm 2,55$ на 1000 контингента) и минимальным – в 2017 г. ($8,52 \pm 0,30$ на 1000 контингента).
2. Заболеваемость хроническим циститом имела тенденцию к снижению с пиком в 2010 г. ($61,49 \pm 3,41$ на 1000 контингента) и минимальным уровнем – в 2016 г. ($0,39 \pm 0,38$ на 1000 контингента).
3. Заболеваемость хроническим пиелонефритом также имела тенденцию к снижению с пиком в 2015 г. ($29,96 \pm 2,12$ на 1000 контингента) и минимальным показателем в 2017 году ($3,58 \pm 0,66$ на 1000 контингента).
4. В структуре заболевших ИМП преобладали пациенты от 80 лет и старше – 57,70%; пациенты в возрасте 70–79 лет составили 20,59%, 60–69 лет – 15,29%.
5. У пациентов чаще регистрировались ИМП средней степени тяжести (81,2%), что требует особого подхода медицинского персонала к уходу за этой категорией пациентов; обеспечения надлежащего санитарно-противоэпидемического режима в отделениях госпиталя. Кроме этого отмечается сложность в выборе антибактериальной терапии.
6. При анализе в выборе антибиотикорезистентности выявлена наибольшая чувствительность возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* к имипинему (100%), на втором месте – цефоперазона-сульбактам (54,5%), на третьем – амикацин (36,36%). Абсолютная чувствительность (100%) семейства *Staphylococcaceae* выявлена у имипинема, амикацина, триметоприм-сульфаметоксазола. Абсолютная чувствительность (100%) семейства *Pseudomonadaceae* выявлена у имипинема и цефоперазона-сульбактама.
7. Возбудители ИМП были устойчивы к дезинфектантам, содержащим в качестве действующего вещества глutarовый альдегид, пероксид водорода в сочетании с комплексом кислот и изопропиловый спирт. Выявлено развитие резистентности к жидкому мылу с антибактериальным эффектом, который персонал использует для предварительной обработки рук перед использованием кожного антисептика перед выполнением различных медицинских манипуляций.
8. Установлена относительно сильная связь между катетеризацией мочевого пузыря и возникновением ИМП, которая в данном случае расценивается как инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи.

Литература

1. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Галкина Н.Г., Бурко П.А. Ретроспективный анализ эколого-эпидемиологических особенностей нозокомиальных инфекций в отделении урологии многопрофильного стационара // Медицинский альманах. 2012. № 3. С. 117–119.
2. Урологические инфекции. Урология: клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. 3-е изд., перераб. М.; 2014. С. 320–369.
3. Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Старовойтов А.А. и др. Хронические инфекции мочевыводящих путей: состояние проблемы // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2015. Т. 14. № 2. С. 18–23.
4. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // Nat Rev Microbiol. 2015. Vol. 13, N 5. P. 269–284.
5. Horwitz D., McCue T., Mapes A.C., et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference // J Infect. 2015. Vol. 71, N 3. P. 358–367.
6. Torella M., Schettino M.T., Salvatore S., et al. Intravesical therapy in recurrent cystitis: a multi-center experience // J Infect Chemother. 2013. Vol. 19, N 5. P. 920–925.
7. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). San Francisco: Jossey-Bass; 2014.

References

1. Mitrofanova NN, Melnikov VL, Galkina N.G., Burko P.A. A retrospective analysis of the ecological and epidemiological features of nosocomial infections in the department of urology of the multi-profile hospital. Medical almanac. 2012;3:117–119. (In Russ.)
2. Alyaev YuG, Glybochko PV, Pushkar DYU, ed. Urologicheskie infektsii. Urology: clinical recommendations. M; 2014. P. 320–369. (In Russ.)
3. Yarets Yul, Yarets NI, Shevchenko AA. Chronic infections of the urinary tract: the state of the problem. Medical and biological problems of life. 2015;2(14):18–23. (In Russ.)
4. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269–284.
5. Horwitz D, McCue T, Mapes AC, et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. J Infect. 2015;71(3):358–367.
6. Torella M, Schettino MT, Salvatore S, et al. Colacurci Intravesical therapy in recurrent cystitis: a multi-center experience. J Infect Chemother. 2013;19(5):920–925.
7. Rea L, Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). San Francisco: Jossey-Bass; 2014.

Об авторах

- **Ксения Ивановна Сурсякова** – аспирант кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета. Алтайский край, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 34 – 107. +7-960-945-7247, boydika@yandex.ru.
- **Татьяна Викторовна Сафьянова** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета. Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Поступила: 08.08.2018. Принята к печати: 6.02.2018.

About the Authors

- **Ksenia I. Sursyakova** – post-graduate student of the department of epidemiology, microbiology and virology of Altai State Medical University. Chkalov street, 34 - 107, Barnaul, Altai Territory, 656038 Russia, boydika@yandex.ru.
- **Tatiana V. Safyanova** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the department of epidemiology, microbiology and virology of Altai State Medical University. Lenin Avenue, 40. Barnaul, Altai Territory, 656038, Russian Federation,

Received: 08.08.2018. Accepted: 6.02.2018.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О профилактике желтой лихорадки (Извлечения)

В соответствии с положениями Международных медико-санитарных правил (2005 г.) (далее – ММСП (2005 г.)) желтая лихорадка остается единственным заболеванием, требующим проведения вакцинации при въезде в страны, в которых существует риск заражения желтой лихорадкой (далее – ЖЛ).

По информации ВОЗ, в 2016–2018 гг. случаи заболевания желтой лихорадкой были зарегистрированы в Бразилии, Бразилии, Колумбии, Эквадоре, Французской Гвиане, Перу и Суринаме. С 1 июля 2017 г. по 1 июня 2018 г. на территории Бразилии лабораторно подтверждено 1266 случаев заболевания, из них 409 с летальным исходом.

В течение 2018 г. зарегистрировано 22 случая ЖЛ в Колумбии (8 подтверждены лабораторно). В Перу зарегистрировано 15 случаев ЖЛ (8 подтверждены лабораторно).

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), с 1970 по 2016 г. зарегистрировано 7 завозных случаев в страны Европейского региона (Франция, Нидерланды, Испания, Швейцария, Германия и Бельгия), преимущественно из стран Западной Африки.

В 2017–2018 гг. отмечались завозные случаи ЖЛ из Бразилии во Франции, Нидерландах, Румынии, Швейцарии, Германии, Аргентине.

В 2018 г. зарегистрированы завозные случаи заболевания ЖЛ в Швейцарии (из Французской Гвианы), у двух жителей Нидерландов (из Гамбии и Суринама).

Желтая лихорадка – это трансмиссивное заболевание, переносчиками вируса являются комары. Заболевание существует в двух формах: лихорадка джунглей (передается комарами от зараженных обезьян) и лихорадка населенных пунктов (передается комарами от человека человеку), которая вызывает большинство вспышек и эпидемий. Природным резервуаром ЖЛ являются обезьяны, инкубационный период ЖЛ составляет шесть дней.

Профилактическая вакцинация против ЖЛ лиц, направляющихся в эндемичные по данной инфекции страны, является единственным и самым надежным средством предупреждения заболевания.

Вакцины против желтой лихорадки обеспечивают защиту от инфекции по истечении 10 дней после проведения прививки и устойчивый пожизненный иммунитет после однократной вакцинации против ЖЛ, что изложено в обновленном приложении 7 ММСП (2005 г.), вступившем в силу 11 июля 2016 года. Вакцинация подлежит взрослые и дети с 9-месячного возраста.

В соответствии с требованиями ММСП (2005 г.) лица, подвергшиеся вакцинации, получают международное свидетельство о вакцинации. Свидетельства о вакцинации являются действительными только в тех случаях, если применяемая вакцина разрешена ВОЗ.

В случаях имеющих противопоказаний к проведению вакцинации врач-клиницист должен изложить имеющуюся причину медицинского отвода на английском или французском языках.

Свидетельства о вакцинации полностью заполняются на английском или французском языках, в дополнении – на русском языке. На свидетельстве обязательно проставляется штамп учреждения, где проведена процедура. Свидетельства о вакцинации считаются индивидуальным документом.

Лица, у которых отсутствуют свидетельства о вакцинации против ЖЛ, въезжающие на территории стран, где присутствуют переносчики ЖЛ, совершающие поездки из стран, имеющих риски передачи ЖЛ, могут быть подвергнуты карантину на период инкубационного периода (шесть дней), медицинскому обследованию или иным профилактическим мерам вплоть до отказа во въезде в страну в соответствии со статьей 31 ММСП (2005 г.).

Транзитным пассажирам, находящимся в аэропорту более 12 часов, где имеется риск передачи ЖЛ, необходимо иметь сведения о проведении вакцинации. Ряд стран предъявляет требования о наличии свидетельства о вакцинации против ЖЛ к пассажирам, которые проследовали транзитом через аэропорт, находящийся на территории страны с риском передачи желтой лихорадки, независимо от времени транзитного нахождения (приложение 2).

Ежегодно ВОЗ публикует перечень стран, в которых существует риск передачи ЖЛ, а также перечень стран, при въезде в которые путешественникам требуется наличие международного свидетельства о вакцинации против ЖЛ.

В соответствии с ММСИ (2005 г.) каждое государство самостоятельно определяет на своей территории центры вакцинации против желтой лихорадки, чтобы обеспечить качество и безопасность применяемых препаратов и процедур.

В Российской Федерации эти функции возложены на органы исполнительной власти в субъектах Российской Федерации в сфере охраны здоровья, по решению которых в настоящее время в 48 субъектах Российской Федерации функционируют центры вакцинации против желтой лихорадки. Перечень центров вакцинации против ЖЛ ежегодно размещается на официальном сайте Роспотребнадзора.

В 2018 г. в Российской Федерации против ЖЛ вакцинировано 17 916 человек, дополнительно открыты центры вакцинации против желтой лихорадки в Смоленской и Костромской областях, Камчатском крае, республиках Башкортостан и Татарстан, Удмуртской Республике.

Вместе с тем, в ряде субъектов Российской Федерации органы здравоохранения не принимают мер по открытию кабинетов иммунопрофилактики против ЖЛ.

В целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и санитарной охраны территории Российской Федерации Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека предлагает довести указанную информацию до медицинских организаций, осуществляющих иммунопрофилактику против желтой лихорадки, а также туристических фирм и туроператоров для организации работы по информированию российских граждан, планирующих поездки в страны с высоким риском заражения ЖЛ, и настоятельно рекомендовать каждому из них проведение профилактической иммунизации с оформлением международного свидетельства о вакцинации.

Источник: <http://rosпотребнадзор.ru>

Необходимость унификации текста инструкции по медицинскому применению вакцин

Н. А. Озерецковский*

Резюме

В статье приведен анализ содержания инструкций по применению вакцин и анатоксинов, зарегистрированных в Российской Федерации. Констатируется, что этот важный документ является стандартом производителя, а не стандартом Минздрава России и не всегда соответствует другим нормативным документам отрасли. Отмечается, что инструкции к зарубежным иммунологическим препаратам зачастую существенно отличаются от инструкций к аналогичным отечественным препаратам. Приводятся примеры зарубежных инструкций к вакцинам, текст которых не отвечает российским требованиям, мало того, они содержат рекомендации и сведения, идущие вразрез с Приказом Минздрава России от 21 сентября 2016 г. № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов». На обсуждение вынесены предложения по унификации текста инструкций к иммунологическим препаратам и приданию им ранга правового документа.

Ключевые слова: вакцина, инструкция по медицинскому применению

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Озерецковский Н. А. Необходимость унификации текста инструкции по медицинскому применению вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 112-117. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-112-117>.

The Need to Unify the Text of the Instruction on the Medical Use of Vaccines

N. A. Ozeretskovskiy**

Abstract

The article analyzes the content of instructions for use of vaccines and toxoids registered in the Russian Federation. It was stated that this important document is a standard of the manufacturer, and not a standard of the Ministry of Health of Russia, and does not always correspond to other regulatory documents. It is noted that instructions for foreign immunobiological preparations often differ significantly from instructions for similar domestic preparations. Examples of foreign vaccine instructions are given, the text of which does not match Russian requirements, in addition, they contain recommendations and information contradicting the Order of the Ministry of Health of Russia dated September 21, 2016 No. 724n «On approval of the Requirement for instructions on the medical use of drugs». There were suggestions to discuss the issue of unifying the text of instructions on immunobiological preparations and assigning them the title of a legal document.

Keywords: vaccine, instructions for medical use

No conflict of interest to declare.

For citation: Ozeretskovskiy N. A. The Need to Unify the Text of the Instruction on the Medical Use of Vaccines. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (1): 112-117. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-112-117>.

Инструкция по медицинскому применению препарата является единственным нормативным документом, регламентирующим действие врача и медицинской сестры при назначении и применении конкретной вакцины или анатоксина, зарегистрированных в Российской Федерации.

Требования к инструкции по применению лекарственных препаратов определены Приказом Минздрава России от 21 сентября 2016 г. N 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» [1]. Однако данный нормативный документ

определяет структуру в общей форме, содержание инструкции, наименование и порядок расположения разделов для всех лекарственных средств без учета особенности группы иммунологических препаратов. Все это приводит к тому, что тексты действующих инструкций различаются как по объему, так и по содержанию. Так инструкция по применению ИнфанриксГекса изложена на 18 страницах машинописного текста, из которых 5 посвящены иммунологическим свойствам. Сравните эти цифры с инструкцией на отечественную АКДС-вакцину – 4 страницы и 3 строки соответственно. В инструкции на ИнфанриксГекса

* Для переписки: Озерецковский Николай Аркадьевич, +7 (916)688-59-20, manja33@yandex.ru. ©Озерецковский Н. А.

** For correspondence: Ozeretskovskiy Nikolai A., +7 (916)688-59-20, manja33@yandex.ru. ©Ozeretskovskiy N. A.

указано на необходимость проведения вакцинации недоношенных детей (первая прививка в 2 месяца) в условиях стационара под наблюдением врача в течение 72 часов. Это требование отсутствует в инструкции на отечественную гепатитную В вакцину, вторую прививку которой осуществляют по достижении месячного возраста. Почти во всех инструкциях на зарубежные вакцины указано на недопустимость их внутривенного введения, тогда как в инструкциях на отечественные препараты такое указание, как правило, отсутствует. Трудно представить кому в голову может придти мысль о внутривенном введении вакцины. Ведь ни одну из вакцин, предназначенных для профилактики инфекционных болезней, никогда не вводили внутривенно. Подобное указание отсутствует в инструкциях на фармацевтические препараты, даже на такие как «Гидрокортизон. Суспензия для внутримышечного и интраартикулярного введения» и «Камфора. Раствор для инъекций в оливковом масле». Рекорд несоответствия требованиям к инструкциям принадлежит ранее упомянутой инструкции на ИнфанриксГекса, которая допускает, что врач может самостоятельно принять решение нарушать или не нарушать Национальный календарь прививок. Ведь он, руководствуясь текстом, может назначить первую прививку против коклюша не с трех-, а двухмесячного возраста и ограничить курс первичной вакцинации двумя, а не тремя прививками, осуществить нерегламентированную ревакцинацию против гепатита В, применять только инактивированную полиомиелитную вакцину, привить, правда с осторожностью, ребенка, который имеет противопоказания к иммунизации.

Отсутствует стандартность при изложении текстов, общих для всех препаратов данной группы. Так, раздел «Условия отпуска» представлен в редакциях: «по рецепту», «по рецепту врача», «отпускается по рецепту», «отпускается по рецепту врача». Столь же многообразно написание анатомического места внутримышечной инъекции препарата детям раннего возраста.

Приведенный выше Приказ Минздрава «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» и примеры свидетельствуют о необходимости разработки Стандарта отрасли «Вакцины и анатоксины. Требования к содержанию и изложению инструкций по медицинскому применению». Этот документ призван исключить возможность применения двойных стандартов, предусмотреть обязательность соблюдения требований отечественных нормативных документов в инструкциях на зарубежные препараты, обеспечить стандартность изложения разделов, исключив чрезмерную детализацию. Он должен быть разработан с участием непосредственных исполнителей процедуры иммунизации и утвержден Министерством здравоохранения РФ.

Структура и наименование разделов Стандарта должны соответствовать таковым действующих

«Требований» [1] с внесением в последние предлагаемых изменений и дополнений.

1. Включить разделы:

- 1.1. Характеристика препарата (после раздела Лекарственная форма. Состав).
- 1.2. Иммунобиологические свойства
- 1.3. Взаимозаменяемость
- 1.4. Условия транспортирования.
- 1.5. Перечень организаций, принимающих претензии к качеству препарата, дополнить Росздравнадзором (см. Закон об обращении лекарственных средств) [2].

Типографский текст инструкции должен быть завершен датой регистрации (продления регистрации).

2. Исключить разделы или внести коррективы

- 2.1. Написание определений «международное непатентованное наименование» и «химическое наименование», так как вакцины и анатоксины таковых не имеют.
- 2.2. Не применять написание торгового наименования препарата на английском и латинском языке в заголовке документа (по крайней мере для отечественных препаратов).
- 2.3. Фармакологические свойства.
- 2.4. «Применение при беременности...» и «Влияние на способность управлять транспортными средствами...» (для препаратов, предназначенных для применения до 14-летнего возраста).
- 2.5. Определение «действующее вещество» (раздел Лекарственная форма) для инактивированных бактериальных корпускулярных и цельновирсионных вакцин и живых вакцин, заменив его на «действующий компонент» или «активный компонент». Термин «суспензия» использовать только для корпускулярных бактериальных и цельновирсионных вакцин и сорбированных препаратов.
- 2.6. Обращение к покупателю, касающееся внимательного прочтения документа, его сохранения, запрещения передачи препарата другому лицу, как это указано в инструкции на Имурон-вак, так как вакцинацию проводят в лечебно-профилактическом учреждении.

3. Предложения по содержанию и изложению разделов инструкции (в порядке расположения в тексте действующих Требований [1]).

3.1. Группировочное наименование

Текст изложить: «Вакцина для профилактики (лечения)...», далее привести наименование болезни по международной классификации и сведения о биологическом состоянии активного компонента (живая, инактивированная)

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

перечислить показатели, позволяющие отличить данный препарат от аналогичного по назначению. Для живых вакцин к таковым относятся природа вакцинного штамма (генноинженерная, аттенуированная). Для инактивированных – активный компонент (корпускулярная, бесклеточная, полисахаридная, конъюгированная, субъединичная) и наличие сорбента или иного адьюванта. Для анатоксинов, как правило, достаточно перечисления активных веществ. Если препарат предназначен исключительно для особых контингентов (детей, доноров) об этом указывается в заключительной части раздела.

3.2. Иммунобиологические свойства

Раздел должен содержать краткие обобщенные сведения о сроке развития иммунитета после прививки (завершения курса первичной вакцинации), его продолжительности, особенностях у отдельных групп (лица старше 60 лет, с первичным и вторичным иммунодефицитом). В тексте не должно быть описания подробных результатов клинических исследований, статистических показателей, описания дизайна, демографических характеристик, а также указаний на преимущество перед другим препаратом аналогичного группировочного наименования (см. Требования [1]).

3.3. Лекарственная форма. Состав

Содержание действующего (активного) вещества (компонента) в прививочной дозе и (или) в 1 мл выражать только в весовых или в общепринятых биологических единицах.¹ Обязательным является указание количественного содержания таких вспомогательных веществ как сорбент, адьювант, консервант. Возможно включение в текст информации об отсутствии в препарате консерванта. Сокращение наименования вспомогательных веществ не допускается.² В разделе также указывают о возможности содержания в препарате следового количества таких производственных примесей, как гетерологичные белки субстрата культивирования и антибиотики, если таковое может иметь место.

3.4. Описание внешнего вида

Текст ограничить описанием содержимого внутренней упаковки (упаковок). Описание восстановленного препарата поместить в разделе Режим дозирования... При описании жидкой лекарственной формы использовать слово «жидкость», а не «раствор».

¹ Ничего кроме недоумения не вызывает инструкция на вакцину Псевдовак, дозы всех действующих веществ которой выражены в объемных единицах (0, 125 мл).

² Трудно представить, каким образом врач, назначающий прививку вакциной Инфлювак, сможет выяснить наличие у пациента «гиперчувствительность к СТАВ». Одно из противопоказаний к применению этой вакцины: «Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или к веществам, которые могут содержать в остаточных количествах: куриному белку (овальбумину), формальдегиду, СТАВ, полисорбату-80 и гентамицину.»

3.5. Показания для применения

Для профилактических препаратов логичнее «Назначение». Текст начать: «Профилактика (лечение) ...» Далее указывают наименование болезни по международной классификации со следующими вариантами продолжения:

- у детей с ... (указать возраст);
- у детей в возрасте...мес - ... лет;
- ... (указать возраст).
- для некоторых препаратов (например, антирабические, гепатитные, туберкулезные вакцины) на возраст можно не указывать.

Текст может быть продолжен перечнем контингентов, подлежащих плановым прививкам, прививкам по эпидемическим показаниям, выделением лиц групп высокого риска.

3.6. Противопоказания для применения

Раздел должен содержать:

- перечень болезней, синдромов и состояний, а не неконкретных формулировок. Например, «аллергические реакции немедленного типа (анафилактический шок, генерализованная сыпь), сывороточная болезнь», а не «повышенная чувствительность», «гиперчувствительность», «аллергия к компонентам препарата»;
- положения, содержащиеся в Методических указаниях 3.3.1.1093-02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок в редакции документа [2].

3.7. Меры предосторожности

Текст должен содержать не декларирование общих положений, а конкретные рекомендации, изложенные в следующем порядке:

- необходимость предварительного дополнительного инструментального обследования, лабораторных исследований, консультации специалистов;
- необходимость премедикации или последующего применения лекарственного препарата;
- наблюдение за привитым, необходимость наличия средств противошоковой терапии;
- запрещение процедур (купание, наложение повязки), другие ограничения (при необходимости);
- изоляция привитого (при необходимости).

3.8. Применение при беременности...

Раздел включают в случае, когда беременность отсутствует в перечне противопоказаний. При наличии ограничений к иммунизации последние должны быть четко определены. Часто применяемая формулировка о том, что решение о вакцинации беременной должно быть принято после оценки соотношения польза/риск некорректна, так как ни формулу расчета,

ни показатель невозможно найти как в документах Минздрава, так и в зарубежных руководствах. Кроме того при любом последствии, будь то инфицирование непривитой или развитие серьезной нежелательной реакции, виновным будет признан врач.

В раздел включают:

- ситуации, при которых показана вакцинация беременной, ранее не привитой против данной инфекции;
- тактику врача при случайной вакцинации женщины, не знавшей о беременности и имевшей противопоказание к прививке.

Что касается грудного вскармливания то включение его в перечень противопоказаний оправдано только для живой оспенной и живой гриппозной вакцин и, возможно, вакцины против желтой лихорадки.

3.9. Режим дозирования. Способ введения

В разделе приводят возрастную разовую дозу и схему применения препарата в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, Календарем прививок по эпидемическим показаниям, другими нормативными документами Минздрава России.

Указывают:

- способ введения и, при необходимости, номер иглы;
- исключительность способа введения (например, «внутримышечно» для гепатитных В и антирабических вакцин, «внутрикожно» для туберкулезных вакцин);
- возможность иного способа введения при иммунизации определенной категории прививаемых (например, лиц с нарушением свертывающей системы крови);
- допустимое время растворения (ресуспендирования) лиофилизированного препарата;
- необходимость тщательного перемешивания сорбированного препарата.

Текст не должен содержать описания общепринятых действий медицинской сестры, осуществляемых при применении всех без исключения лекарственных средств, таких как обработка внутренней упаковки и места инъекции дезинфицирующим раствором, удаление воздуха из шприца и т. п. Кстати подобные сведения отсутствуют в инструкциях на фармацевтические лекарственные препараты.

В раздел включают только те положения, которые необходимо соблюдать при применении данного препарата, например, такие как обработка мест нанесения препарата при скарификационной вакцинации, дезинфекция использованных внутренних упаковок и остатков их содержимого (живая оспенная вакцина, живые вакцины против бактериальных ООИ) и т.п.

3.10. Возможные нежелательные реакции

Раздел наиболее нестандартен, занимая от нескольких строк (отечественная АКДС вакцина, вакцины против бактериальных ООИ) до нескольких страниц (ИфанриксГекса, Превенар, Пентаксим). Следует учитывать, что чрезмерное привлечение внимания к «опасности» вакцинации играет на руку ее противникам, и вот один из них, адвокат Арутюнов, направляет президенту страны петицию, требующую «приостановить прививки детей на всей территории РФ до полного выяснения причин смерти и болезни детей вследствие прививания», то есть приостановить действие Закона РФ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». После этого Минздрав РФ был вынужден оправдываться перед мракобесом.

В последнее время появилась тенденция включения в инструкцию сведений о частоте реакций, применяя классификацию ВОЗ: «очень часто», «часто», «иногда», «редко», «очень редко». Между тем документ ВОЗ [3] использует ее исключительно для сравнительной оценки вакцин разных групп (АКДС, гепатитных В, брюшнотифозных, ротавирусных и др.), а не для характеристики реактогенности препарата, выпускаемого конкретной фирмой. Помимо этого использование данной классификации фактически уравнивает препараты одной и той же группы, различающиеся по реактогенности в 10 раз, и практически неприемлемо для препаратов, выпускаемых в течение последних 10 и более лет (за исключением БЦЖ вакцин) в связи с отсутствием достоверной информации.

Предлагаю для обсуждения следующие варианты текста:

1. Впервые регистрируемые препараты: «В пред-регистрационном исследовании нежелательные реакции зарегистрированы...». Далее приводят данные о частоте реакций по органам и системам с выделением частоты развития сильных общих и сильных местных реакций, времени их развития после прививки и продолжительности.

Текст может быть дополнен:

- сведениями о характере и частоте необычных реакций, развившихся после ранее зарегистрированного препарата с тем же группировочным наименованием;
 - ссылкой на документы ВОЗ;
 - обоснованными предположениями.
2. Зарегистрированные препараты, находящиеся в обращении менее трех (или пяти) лет:
- сведения о характере и частоте реакций в предрегистрационном исследовании;
 - сведения, полученные в пострегистрационных исследованиях (при их проведении);
 - данные фармаконадзора о характере и частоте поствакцинальных осложнений (на 100 тыс. выпущенных доз).
3. Препараты, находящиеся в обращении более трех (или пяти) лет:

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- данные фармаконадзора о характере и частоте поствакцинальных осложнений;
- данные ВОЗ (например, WHO Position paper)
- показатели реактогенности (процент сильных общих и местных реакций), допускаемые нормативными документами Минздрава РФ.

В раздел следует включать заключение ВОЗ об отсутствии причинно-следственной связи тех или иных осложнений с введением данного препарата.

3.11. Симптомы передозировки

Предлагаются следующие варианты текста:

- «передозировка невозможна» (для препаратов, выпускаемых исключительно в однодозовой внутренней упаковке);
- «неблагоприятные реакции маловероятны» (инактивированные несорбированные вирусные вакцины, некоторые живые вирусные вакцины: полиомиелитная, коревая, паротитная, краснушная);
- «возможно развитие сильных общих и (или) местных реакций» (корпускулярные бактериальные вакцины, сорбированные препараты). В подразделе указывают, что в этом случае показана симптоматическая терапия;
- «возможно развитие вакцинальной инфекции» (вакцины оспенная, БЦЖ, против бактериальных особо опасных инфекций). В подраздел включают указание о немедленном проведении этиотропной терапии (противооспенный иммуноглобулин, антибиотики).

Раздел не должен содержать текст, присутствующий во многих инструкциях: «к настоящему времени нет данных», «данные отсутствуют», «о случаях передозировки не сообщалось».

3.12. «Взаимозаменяемость». Раздел включают для одного и того же группировочного наименования, выпускаемых разными производителями, при возможности их замены как в рамках курса первичной вакцинации (например, гепатитные В вакцины), так и в рамках курса прививок (например, коревые вакцины).

3.13. Взаимодействие с лекарственными препаратами...

В разделе должны содержаться сведения о:

- возможности (невозможности) одновременного введения с другими вакцинами;
- интервале между введением препаратов крови человека и иммунизацией живой вакциной;
- интервале между окончанием курса иммунодепрессивной терапии и вакцинацией;
- тактике врача в случае, когда привитому

живой бактериальной вакциной в ранние сроки после иммунизации проведен курс химиотерапии.

3.14. Форма выпуска

В разделе приводят сведения о:

- форме (ампула, флакон, шприц) и материале внутренней и внешней упаковок (без указания марки материала), цвете материала внутренней упаковки;
- количестве доз в содержимом внутренней упаковки;
- количестве внутренних упаковок во внешней упаковке;
- отличии в цветовой маркировке упаковок препарата, содержащего и не содержащего консервант;
- вспомогательных средствах и печатной продукции, вкладываемых во внешнюю упаковку;
- защите подлинности продукции.

3.15. Описание действий врача при пропуске дозы препарата

Действия врача при пропуске прививки курса первичной вакцинации, равно как и при удлинении интервалов, следует поместить в раздел «Режим дозирования. Способ введения».

3.16. «Влияние на способность управлять транспортными средствами...».

Предлагается единый текст: «...не относится к препаратам, оказывающим влияние на двигательные и психические реакции».

3.17. «Условия хранения». Текст должен соответствовать таковому действующих Санитарных Правил без ссылки на них.

3.18. «Условия транспортирования». Текст должен соответствовать таковому действующих Санитарных Правил без ссылки на них.

3.19. «Меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата». Раздел включают в инструкции на живые вакцины в редакции «неиспользованную вакцину уничтожают...». Далее приводят текст действующих Санитарных Правил без ссылки на них.

3.20. «Условия отпуска». Предусмотреть два стандартных варианта текста:

- «Отпускают по рецепту» – препарат в наружной упаковке, содержащей одну внутреннюю упаковку с одной дозой;
- «Для лечебно-профилактических учреждений» – все остальные лекарственные формы.

Необходимо отдельно остановиться на правовом статусе Инструкции. До 2012 г. этот нормативный документ, прошедший многократную экспертизу и открытые обсуждения в Национальном органе контроля медицинских иммунобиологических

препаратов и Комитете МИБП, утверждал Главный государственный санитарный врач РФ о чем указывалось в типографском тексте инструкции. В соответствии с Законом РФ «Об обращении лекарственных средств» проект инструкции входит в регистрационное досье, представляемое заявителем в Минздрав РФ, который, основываясь на заключении ограниченной групп экспертов, СОГЛАСОВЫВАЕТ текст в рамках процедуры регистрации [4]. Таким образом этот важнейший документ перестал быть стандартом

отрасли и превратился в стандарт производителя (отечественного и даже зарубежного), что естественно снижает степень ответственности лица, допустившего его нарушения.

Необходимо восстановить ранее существовавшее положение, внося в Закон соответствующие изменения. До принятия этих изменений из типографского текста инструкций должен быть исключен дезориентирующий потребителя заголовок «Министерство здравоохранения РФ».

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 сентября 2016 г. N 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов». Доступно на <http://RuLaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-21.09.2016-N-724n/>
2. Методические указания 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. (Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002. Доступно на: <http://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaksinoprofilaktika-meditsinskie-protivopokazaniya-k/>
3. WHO. Global Manual on Surveillance of Adverse Events following Immunization, 2014 (revised March 2016). Annex 1. Frequency of Vaccine Adverse Reactions of commonly used vaccines.
4. Федеральный Закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ. Доступно на <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>

References

1. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of September 21, 2016 N 724n «on approval of requirements to the instruction on medical use of medicines». <http://RuLaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-21.09.2016-N-724n/>
2. Guidelines 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Vaccine prevention. Medical contraindications for prophylactic vaccination with the national vaccination calendar. (Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on January 9, 2002. Available at: <http://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaksinoprofilaktika-meditsinskie-protivopokazaniya-k/>
3. WHO. Global Manual of Adverse Events following Immunization. 2014 (revised March 2016). Annex 1. Frequency of vaccine Adverse Reactions of commonly used vaccines.
4. Federal Law «On circulation of medicines» dated 12 April 2010 No. 61-FZ. <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>

Об авторе

- **Николай Аркадьевич Озеретковский** – к. м. н., пенсионер. Заведующий лабораторией оценки побочного действия МИБП и стандартизации нормативной документации ГИСК им. Л. А. Тарасевича (1969–2011 гг.), главный специалист ФГБНУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России (2011–2016 гг.). +7 (916)688-59-20, manja33@yandex.ru.

Поступила: 14.09.2018. Принята к печати: 6.02.2019.

About the Author

- **Nikolai A. Ozeretkovsky** – Cand. Sci. (Med.) retiree. Head of the Laboratory for Assessing the Side Effects of Medical Immunobiological Preparations and Standardization of regulatory documentation of State Research Institute for Standardization and Control of Medical Biological Preparations L.A. Tarasevich in 1969–2011, chief specialist of Scientific Center for Expertise of Medical Products in 2011–2016. +7 (916)688-59-20, manja33@yandex.ru.

Received: 14.09.2018. Accepted: 6.02.2019.



Доктор медицинских наук, профессор Виктор Иванович СЕРГЕВНИН отмечает в марте 70-летний юбилей

**Глубокоуважаемый Виктор Иванович!
Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи
желают Вам многочисленные друзья и коллеги.**

Виктор Иванович Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Окончил Пермский государственный медицинский институт по специальности «санитария» в 1972 г. В течение 11 лет (1972–1984 гг.) работал заведующим эпидемиологическим отделом одной из санэпидстанций г. Перми. С 1985 г. работает на кафедре эпидемиологии Пермского государственного медицин-

ского университета им. академика Е. А. Вагнера: 1984–1991 гг. – ассистент, 1992–1995 гг. – доцент, с 1996 г. – профессор.

В 1979–1982 гг. учился в заочной аспирантуре на кафедре эпидемиологии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. В 1984 г., работая практическим врачом-эпидемиологом, защитил кандидатскую диссертацию по эпидемиологии шигеллезов. В 1995 г. выполнил докторскую диссертацию по эпидемиологии сальмонеллезной инфекции.

Научные исследования В. И. Сергеевича в основном направлены на изучение теоретических вопросов общей эпидемиологии, эпидемиологии и профилактики бактериальных и вирусных острых кишечных инфекций (ОКИ) и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Внес дополнения в эколого-эпидемиологическую классификацию и систему предэпидемической диагностики инфекционных болезней. Разработал экологическую классификацию ОКИ. На примере сальмонеллеза предложил методику слежения за эпизоотическим процессом зоонозов в системе эпизоотолого-эпидемиологического надзора. В работах показал высокую результативность применения микробиологического эксперимента в изучении эпидемиологии инфекционных болезней.

В.И. Сергеевич автор 620 научных и учебно-методических работ, монографий «Эпидемиология острых кишечных инфекций» (2008 г.) и «Гнойно-септические инфекции новорожденных и родильниц (микробиологические и эпидемиологические аспекты)» (2010 г.).

Под руководством В. И. Сергеевича из числа практических врачей подготовлен 1 доктор и 15 кандидатов медицинских наук по специальности «эпидемиология».

С 1992 г. В. И. Сергеевич является штатным консультантом головных учреждений санитарно-эпидемиологической службы Пермского края. Принимает участие в подготовке региональных регламентирующих документов по профилактике инфекционных заболеваний, расследовании вспышек ОКИ, ИСМП и зоонозных инфекций. Консультирует практических врачей по вопросам эпидемиологического надзора и эпидемиологического контроля, читает лекции на региональных и выездных циклах усовершенствования врачей-эпидемиологов.

В. И. Сергеевич много лет является членом диссертационного совета по эпидемиологии на базе Пермского государственного медицинского университета им. академика Е. А. Вагнера, членом двух координационных советов по профилактике инфекций (внутрибольничных и зоонозных) Минздрава и Роспотребнадзора Пермского края, нештатным экспертом Пермского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы по вопросам инфекционных болезней.

В. И. Сергеевич награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ, значком «Отличник здравоохранения», почетным знаком академика Е. А. Вагнера.

Редакция журнала присоединяется к многочисленным поздравлениям и желает юбиляру крепкого здоровья, долгих лет плодотворной жизни!

ИНФОРМАЦИЯ ЕРЬ ВОЗ

Европейская неделя иммунизации, 2019 г. – чествуя простых героев, делающих возможность вакцинации реальностью

Постоянный девиз Европейской недели иммунизации: Предупредить. Защитить. Привить 24–30 апреля 2019 г.

Каждый год в Европейском регионе ВОЗ отмечается Европейская неделя иммунизации (ЕНИ), нацеленная на продвижение вакцинации как ключевого инструмента профилактики заболеваний и сохранения жизни. В 2019 г. кампания по повышению осведомленности людей о преимуществах вакцин пройдет 24–30 апреля и будет посвящена героям вакцинации – людям, которые вносят огромный вклад в работу по обеспечению защиты жизни людей с помощью вакцинации.

Герои вакцинации – это и работники здравоохранения, делающие прививки, и родители, приводящие своих детей на вакцинацию, и все люди, которые интересуются этим вопросом и распространяют научно обоснованную информацию для повышения осведомленности других людей. Эта концепция является частью обширной кампании Всемирной недели иммунизации, которая в этом году пройдет под девизом «Защитимся вместе: вакцины работают!».

На протяжении Европейской недели иммунизации ключевые сообщения и факты о вакцинах будут распространяться во всех странах Региона с помощью информационных кампаний, интервью, блогов, панельных дискуссий, пресс-релизов, телевизионных программ, научных конференций и других мероприятий, во многих из которых примут участие эксперты по вопросам иммунизации из ВОЗ и партнерских организаций. Наиболее интересная информация о проведенных мероприятиях будет опубликована в годовом отчете по ЕНИ.

История

Первая ЕНИ была организована в 2005 г, чтобы отметить успехи иммунизации и распространить ключевое сообщение о том, что вакцины

спасают жизни. С тех пор эта инициатива активно развивалась и сегодня является одной из самых заметных кампаний общественного здравоохранения в Регионе. Мероприятия ЕНИ используются министерствами, учреждениями здравоохранения, медицинскими работниками и другими специалистами для поддержания или увеличения охвата населения иммунизацией.

Вакцинация – важнейшая предпосылка достижения Целей в области устойчивого развития

ЕНИ позволяет не только порадоваться достигнутым успехам в области сокращения угрозы распространения заболеваний, предупреждаемых с помощью вакцин, но и обратить внимание на то, что многие люди в Регионе по-прежнему лишены защитных преимуществ вакцинации. Необходимо активизировать усилия и обеспечить население достаточным охватом программами иммунизации, предоставив всем людям возможность получить эту защиту.

В Европейском плане действий в отношении вакцин сформулировано следующее перспективное видение: «Европейский регион, которому больше не угрожают заболевания, предотвращаемые с помощью вакцин, и где во всех странах обеспечен справедливый доступ к качественным, безопасным и приемлемым по стоимости вакцинам и услугам иммунизации на всех этапах жизни». Для выполнения задач Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. и, в частности, Цели 3 – «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте» – это видение должно быть претворено в жизнь.

Источник: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2019/04/european-immunization-week-2019-celebrating-everyday-heroes-who-make-immunization-possible>

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)

ЕКАТЕРИНБУРГ

24–25 апреля 2019 год

ЦК «УРАЛ» Ул. Студенческая, 3



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ,
СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (НП «НАСКИ»)

ФГБОУ ВО «УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МЗ РФ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ



«Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи — МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ»

Официальные мероприятия в рамках конференции:

- Пленарные заседания, секционные заседания, семинары, Школы НАСКИ, мастер-классы
- Заседание профильной комиссии по эпидемиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Общее собрание членов НП «Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»
- Совместное заседание Учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного Совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» и заведующих кафедрами эпидемиологии медицинских вузов

Основные вопросы научной программы:

- Проблемы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)
- Технологии обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности
- Риск-ориентированный эпидемиологический надзор и контроль ИСМП в хирургии, эндоскопии, реанимации, акушерстве и гинекологии, неонатологии, педиатрии и терапии
- Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля актуальных инфекционных болезней
- Проблемы вакцинопрофилактики инфекционных болезней на современном этапе
- Современные технологии диагностики, лечения, эпидемиологического надзора и контроля различных нозологических форм ИСМП
- Дезинфекция и стерилизация в профилактике ИСМП и других актуальных инфекционных болезней. Обращение с отходами медицинских организаций
- Мониторинг резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам и пути ее преодоления
- Принципы рационального назначения антибиотиков и других антимикробных препаратов для лечения и профилактики инфекций
- Иммунопрофилактика ИСМП. Различные технологии лечения и профилактики инфекций в акушерстве, хирургии, педиатрии и терапии (бактериофаги, лечебные вакцины).
- Современные технологии, формы и методы преподавания госпитальной эпидемиологии
- Риск-менеджмент ИСМП пациентов и медицинских работников

www.nasci.ru

Организационный комитет: E-mail: info_nasci@mail.ru

Организационный партнер: медицинское издательство «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»

E-mail: nn_remedium@medalmanac.ru



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РАН»

ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН – научно-производственный центр полного цикла, специализирующийся на разработке иммунобиологических препаратов: от создания штамма до технологии производства и контроля качества готового препарата.

Центр является разработчиком уникального инновационного препарата, не имеющего аналогов на мировом рынке, – инактивированной полиомиелитной вакцины на штаммах Себина и единственным преквалифицированным поставщиком Всемирной организации здравоохранения в России.

Главными приоритетами Центра им. М.П. Чумакова являются концентрация фундаментальных исследований в едином учреждении, наращивание усилий по разработке новых иммунобиологических препаратов, расширение технологической базы для проведения доклинических исследований в соответствии с международными стандартами, создание учебно-методологической базы.

Многие годы Центр является уникальным учреждением для обеспечения развития науки и биотехнологий Российской Федерации на мировом уровне.



495 841-9002 | 495 546-7833

Россия, 108819, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1

www.chumakovs.ru

Реклама. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ.