

2020

МАРТ-АПРЕЛЬ
MARCH-APRIL

Том 19, № 2

Vol. 19, No 2

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

ЖУРНАЛ 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

Пандемия COVID-19.
Меры борьбы с ее распространением
в Российской Федерации

4

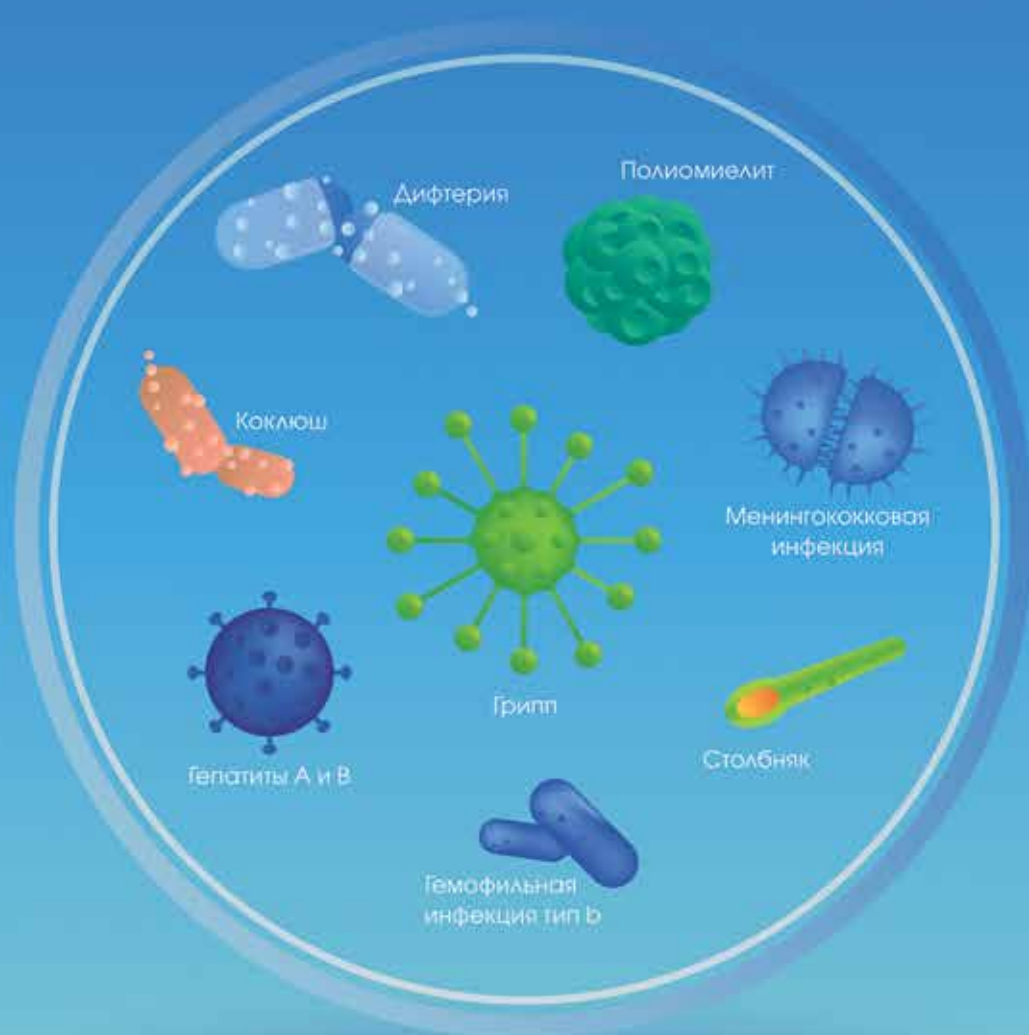
**Коронавирус SARS-Cov-2: особенности
структурных белков, контагиозность
и возможные иммунные коллизии**

13

**Вакцинопрофилактика новорожденных
в учреждениях родовспоможения
как показатель качества оказания
медицинской помощи детям**

48

Защита от опасных инфекций для детей и взрослых



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, г. Москва, ул.Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00,
факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SPRU.SAPAS.19.10.0214 от 15.10.2019 НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

SANOFI PASTEUR



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); Крамер 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); Тотолян 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: Vasilii 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. First Deputy Head of the Federal Medical and Biological Agency of 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 (Nizniy 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.epidemiovac.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.epidemiovac.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

Проблемная статья

- Пандемия COVID-19.
Меры борьбы с ее распространением
в Российской Федерации
Н. И. Брико, И. Н. Каграманян, В. В. Никифоров,
Т. Г. Суранова, О. П. Чернявская, Н. А. Полежаева 4

Оригинальные статьи

- Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков,
контагиозность и возможные иммунные коллизии
Е. П. Харченко13

- Локусный состав CRISPR-Cas системы
Yersinia pseudotuberculosis различных
генетических вариантов
Н. П. Перетолчина, В. Т. Климов, Е. А. Воскресенская,
Г. И. Кокорина, Е. А. Богумильчик, А. Л. Трухачев,
С. В. Игумнова, Ю. П. Джиоев, В. И. Злобин31

- Факторы риска инфицирования
Klebsiella pneumoniae пациентов детских
медицинских организаций
С. А. Кузьменко, М. А. Шмакова, Е. Б. Брусина40

- Своевременная иммунизация новорожденных
как показатель качества оказания медицинской помощи
в учреждениях родовспоможения
И. В. Фельдблюм, М. Ю. Девятков, М. Х. Алыева.....48

- Эпидемиологическая характеристика
менингококковой инфекции в Москве
М. И. Грицай, М. А. Королева, Н. Н. Фомкина,
И. С. Королева56

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

- Особенности эпидемиологии ветряной оспы
на отдельно взятой территории
А. Н. Каира, В. Ф. Лавров, О. А. Свитич,
Т. В. Соломай, А. В. Волосникова.....63

- Безопасность и иммуногенность 4-валентной
конъюгированной менингококковой вакцины (MenACWY-D)
для детей в возрасте от 9 до 23 месяцев в Российской
Федерации: результаты российской части
международного исследования в России и Индии
О. А. Перминова, В. В. Романенко, В. Ю. Родникова,
С. М. Харит, И. Толлот, В. Бош-Кастеллс, А. В. Гольдштейн 70

- Коклюш в Воронежской области:
эпидемиология и вакцинопрофилактика
Н. П. Мамчик, Н. В. Габбасова, Т. Н. Ситник, Л. В. Штейнке79

- Состояние заболеваемости ветряной оспой
в исправительных учреждениях Липецкой области
С. В. Провоторова87

- Оценка заболеваемости ротавирусной инфекцией
и эффективности вакцинопрофилактики
в Ханты-Мансийском автономном округе Югре
в 2014–2018 годах
А. А. Гирина, Ф. И. Петровский,
Н. В. Сосыкина, А. Л. Заплатников95

- Опыт сочетанной вакцинации против коклюша,
дифтерии, столбняка и гриппа у работников
с профессиональным риском заболеваний
органов дыхания
Н. А. Рослая, Н. А. Луговская, И. О. Холопов 102

Обзор

- Достижения и перспективы вакцинопрофилактики
папилломовирусной инфекции и ассоциированных
заболеваний
Г. Н. Минкина 110

Информационные материалы

- ВОЗ предупреждает: если приостановить оказание
важных медицинских услуг, достигнутые успехи
вакцинации могут уйти в прошлое62

- О Европейской неделе иммунизации в 2020 году94

- На фоне пандемии COVID-19 страны ведут работу
по сохранению иммунитета населения к заболеваниям,
предупреждаемым вакцинацией (с сокращениями) 109

- Всемирный день борьбы с туберкулезом 2020 г 118

Информация для авторов:

<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»: редактор – А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – А. И. Иванова. 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. Цена свободная.

Журнал представлен в Ulrich's International Periodicals Directory, в базе данных EBSCO.



CONTENTS

Problem-Solving Article

- Pandemic COVID-19. Prevention Measures
in the Russian Federation
NI Briko, IN Kagramanyan, VV Nikiforov, TG Suranova,
OP Chernyavskaya, NA Polezhaeva 4

Original Articles

- The Coronavirus SARS-Cov-2: the Characteristics
of Structural Proteins, Contagiousness,
and Possible Immune Collisions
EP Kharchenko 13

- CRISPR-Cas Loci of *Yersinia pseudotuberculosis* Strains
with Different Genetic Determinants
NP Peretolchina, VT Klimov, EA Voskresenskaya,
GI Kokorina, EA Bogumilchik, AL Trukhachev,
SV Igumnova, YP Dzhioev, VI Zlobin 31

- Risk Factors of *Klebsiella pneumoniae* Infections
in Pediatric Healthcare Settings
SA Kuzmenko, MA Shmakova, EB Brusina 40

- Vaccination of Newborns in Obstetric Institutions
as an Indicator of the Quality of Medical Care for Babies
IV Feldblum, MYu Devyatkov, MH Alyeva 48

- Epidemiological Characteristics
of Meningococcal Infection in Moscow
MI Gritsay, MA Koroleva, NN Fomkina, IS Koroleva 56

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Features of the Epidemiology
of Chickenpox in a Single Territory
AN Kaira, VF Lavro, OA Svitich, TV Solomay,
AV Volosnikova 63

- Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent
Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) in
Children 9–23 Months of Age in Russian Federation:
Results of Russian Part of International Study in Russia
and India
OA Perminova, VV Romanenko, VYu Rodnikova,
SM Kharit Susanna, Y Thollot, B Bosch-Castells,
AV Goldstein 70

- Pertussis in the Voronezh Region:
Epidemiology and Vaccination
NP Mamchik, NV Gabbasova, TN Sitnik, LV Steinke 79
- The Incidence of Chickenpox in Penal Institution
of the Lipetsk Region
SV Provotorova 87

- Evaluation of the Incidence of Rotavirus Infection and
the Effectiveness of Vaccination in the Khanty-Mansi
Autonomous Ugra District in 2014–2018
AA Girina, FI Petrovskiy, NV Sosykina, AL Zaplatnikov ... 95

- Experience with Combined Vaccination against Pertussis,
Diphtheria, Tetanus and Influenza in Workers with
Occupational Respiratory Disease Hazard
NA Roslaya, NA Lugovskaya, IO Kholopov 102

Review

- Achievements and Prospects of Vaccination against
Human Papillomavirus Infection and Associated
Diseases
GN Minkina 110

Information

- Hard Fought Gains in Immunization Coverage at Risk without
Critical Health Services, Warns WHO 62
- European Immunization Week 2020 94
- Countries Working to Sustain Population Immunity
to Vaccine-Preventable Diseases during COVID-19 Pandemic 109
- World Tuberculosis Day 2020 118

Information for Authors:

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

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»: Verkhaya Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140 Moscow, Russia. Editorial staff of the journal
«Epidemiology and Vaccinal Prevention»: Editor – A. M. Saardak. Layout – O. Krainova. Proofreader – A. Ivanova. Circulation: 2500 copies. Verkhaya
Krasnoselskaya str., 10-1-57, 107140 Moscow, Russia. Tel.: +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru. Websites: 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. Price free.

The journal is presented in the Ulrich's International Periodicals Directory, in the EBSCO database.

Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации

Н. И. Брико^{*1}, И. Н. Каграманян², В. В. Никифоров^{3,4}, Т. Г. Суранова⁴,
О. П. Чернявская¹, Н. А. Полежаева⁵

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² Институт лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва

⁵ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. На протяжении многих веков человечество сталкивается с глобальным распространением опасных вирусных инфекций. Сегодня в перечень возбудителей, имеющих пандемический потенциал, вошел новый коронавирус SARS-CoV-2. Цель работы осветить: физические и химические свойства коронавируса, его эпидемиологию, основные направления профилактики и лечения различных контингентов населения. В статье охарактеризована эпидемическая ситуация в мире и в Российской Федерации. Рассмотрен порядок действий медицинского работника в случае выявления больного с подозрением на COVID-19 в медицинских организациях.

Выводы. Главным направлением предотвращения распространения опасного инфекционного заболевания и защиты населения является организация и проведение мероприятий по санитарной охране территории страны. Поэтому сейчас так важен постоянный обмен информацией и совместная работа медиков всех стран. Пандемия COVID-19 требует принятия решительных, согласованных, глобальных карантинных мер, обеспечения биологической защиты населения, сотрудничества в разработке методов лечения, в создании вакцины, в борьбе с паникой и распространением ложной информации.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, противозидемические мероприятия, алгоритм действий медицинских работников, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Брико Н. И., Каграманян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>.

Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation

NI Briko¹, IN Kagramanyan², VV Nikiforov^{3,4}, TG Suranova⁴, OP Chernyavskaya¹, NA Polezhaeva⁵

¹ Sechenov University, Moscow

² Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation

³ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow

⁵ Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky,

Abstract

Relevance. Humanity has been confronted with the global spread of dangerous viral diseases for centuries. Today a new coronavirus, SARS-CoV-2, has been added to the list of potentially pandemic pathogens. **The purpose** of the article is to highlight, as much as possible, the physical and chemical properties of coronavirus, its epidemiology, framework for the disease prevention and treatment in various population

* For correspondence: Nikolaj I Briko, academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Science, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, of Sechenov University, B. Pirogovskaya, 2, bild. 2, Moscow, Russia 119435. +7(499) 248-04-13, nbriko@mail.ru. ©Briko NI et al.

groups and healthcare workers. The article provides a list of regulatory documents, a detailed guidance for healthcare professionals on how to act in case of identifying a patient with suspected COVID-19 in healthcare facilities, and a description of the coronavirus disease outbreak situation in the world and in the Russian Federation. **Conclusions.** The sanitary protection of the territories of the countries represents the main way to shield a population from a dangerous infectious disease. Therefore, the collaboration of physicians from all over the world and constant exchange of information among them is of crucial importance. The COVID-19 pandemic requires decisive, coordinated, global quarantine measures; biological protection of the population, collaboration on the vaccine's development and treatment methods, and joining efforts against the panic and misinformation.

Key words: coronavirus infection COVID-19, anti-epidemic measures, algorithm of actions of medical workers, infections associated with the provision of medical care

No conflict of interest to declare.

For citation: Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov VV, Suranova TG et al. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (2): 4–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>.

Рубеж 2019–2020 гг. вошел в историю как пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, как чрезвычайная ситуация, представляющая угрозу национальной и международной безопасности.

На протяжении многих веков человечество сталкивается с глобальным распространением опасных вирусных инфекций. Вирусы гриппа типа А вызывают пандемии, обусловленные появлением новых подтипов этого вируса, кардинально отличающихся по антигенной структуре от циркулирующих до того в человеческой популяции. Источником для новых подтипов могут быть вирусы гриппа птиц и животных [1]. Есть данные, что начиная с XII века, человечество подверглось атакам более чем 130 эпидемий и пандемий гриппа. В прошлом веке было зарегистрировано три пандемии, вызванные вирусом гриппа А. Наиболее известная из них – «испанка», А(Н1N1), разразившаяся в 1918–1919 гг., унесла, по разным подсчетам, от 50 до 100 млн. человек во всем мире. В течение девятнадцати месяцев от гриппа умерло больше людей, чем от «черной смерти» (чумы) в средние века. По масштабу жертв пандемия затмила первую мировую войну. Большинство жертв – молодые и здоровые люди 20–40 лет [2].

В 1957–1958 гг. была зафиксирована пандемия «азиатского гриппа», возбудителем которого был вирус гриппа А(Н2N2), умерло около 70 тыс. человек. В 1968–1969 гг. отмечалась пандемия «гонконгского гриппа», вызванного вирусом гриппа А(Н3N2), унесшая жизни 34 тыс. человек.

В XXI веке мир охватила очередная пандемия, о начале которой ВОЗ объявила в июне 2009 г., причиной ее явился новый подтип вируса А(Н1N1) pdm09, прежде не встречавшийся в человеческой популяции и названный «свиным». Пандемия, продолжившаяся около 15 месяцев, затронула 214 стран, заболели более 50 млн человек, зарегистрировано более 18 тыс. лабораторно подтвержденных случаев смерти от гриппа. С учетом клинической симптоматики число летальных исходов было свыше 280 тыс. [3].

Официально пандемия гриппа А(Н1N1) Калифорния/pdm09 закончилась в августе 2010 г.,

однако циркуляция вируса продолжается до сих пор. В эпидсезон 2015–2016 гг. вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 был выделен в 90% заболевших и в 98% случаев смерти от гриппа.

Из зарегистрированных случаев гриппа в эпидемические сезоны 2016–2017 гг., 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. до 60–70% случаев ассоциированы с вирусом гриппа А(Н1N1) pdm09. Среди лабораторно подтвержденных случаев смерти от гриппа в 80% выделялся вирус гриппа А(Н1N1) pdm09. Высокая заболеваемость отмечалась среди лиц, относящихся к группам риска (пациенты с патологией органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, с сахарным диабетом и др.), 95% случаев летальных исходов отмечались у непривитых против гриппа [4].

Сегодня в перечень возбудителей, имеющих пандемический потенциал, вошел новый коронавирус SARS-CoV-2. Перспективой противодействия распространению коронавирусной инфекции является вакцинация. Создание эффективных вакцин против коронавирусной инфекции COVID-19, безусловно, защитит жителей нашей планеты. Примером борьбы с опасным респираторным заболеванием является успех иммунопрофилактики гриппа. Проведение ежегодной иммунизации населения против гриппа убедительно доказывает, что самым эффективным средством снижения заболеваемости и предотвращения летальных исходов является вакцинация.

Пандемия COVID-19, которая началась в декабре 2019 г. в городе Ухани (КНР) и распространилась по всему миру, характеризуется очень высокой скоростью распространения инфекции, обусловленной воздушно-капельным путем передачи возбудителя, длительным инкубационным периодом, высокой плотностью и мобильностью населения в эпицентрах распространения заболевания.

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением органов дыхания, вызываемое SARS-CoV-2, РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Эта инфекция, безусловно, займет особое место в группе ОРВИ, в связи

с патогенными свойствами вируса. Возбудитель относится ко 2-й группе патогенности.

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что предопределяет развитие пневмонии.

Физические и химические свойства коронавируса изучены в исследованиях SARS-CoV и MERS-CoV. Вирус чувствителен к ультрафиолету и нагреванию. Воздействие температурой до 56 °C убивает вирус в течение 30 мин, при температуре 70 °C он погибает в течение пяти минут. Могут эффективно инактивировать вирус липидные растворители, такие, как эфир, 75%-й этанол, хлорсодержащие, кислородоактивные дезинфицирующие средства [5,6].

Эпидемиология

Основным источником инфекции является инфицированный человек, в том числе находящийся в конце инкубационного периода. Передача вируса происходит воздушно-капельным, контактным и контактно-бытовым путями, при этом не исключен и фекально-оральный механизм.

Выделение вируса от больного может начинаться за 48 часов до начала проявления симптомов заболевания и максимально – в первые 1–3 дня от начала болезни, продолжается до 12 дней в легких/умеренных случаях и в течение >2 недель в тяжелых случаях.

Риск заражения при контакте с больным (клинически выраженным заболеванием) составляет 1–5% при близких контактах, передача в большинстве случаев осуществляется в семейных кластерах (в 75–85% случаев).

Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 суток. Контактнo-бытовой путь реализуется через предметы, контаминированные возбудителем (дверные ручки, экраны смартфонов, различные предметы обихода и др.), возможно через воду/пищевые продукты. Риск переноса вируса с рук на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полости и заболевания – доказан.

Инкубационный период при заболевании составляет от 2 до 14 суток, в среднем – 5–7 сут.

У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме. К группам риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода относятся люди старше 60 лет, а также пациенты с хроническими болезнями: сахарным диабетом, бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца, онкологическими заболеваниями. Летальность составляет 3–5%. В связи с тем, что лица с легким и бессимптомным течением не входят в регистрацию, фактические показатели летальности от COVID-19 могут быть менее 1%. Без популяционных серологических исследований пока невозможно узнать, какая доля населения была заражена коронавирусом. На сегодняшний день разработаны тест системы, позволяющие определять уровень антител в сыворотке людей.

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции [6]: повышение температуры тела (> 90%); кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; одышка (55%); утомляемость (44%); ощущение заложенности в грудной клетке (> 20%).

Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-у дню от момента инфицирования. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.

Клинические варианты и проявления COVID-19: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей), пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с ОДН (острая дыхательная недостаточность), ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, полиорганная недостаточность и др. Политропность возбудителя, многообразие путей заражения определяют полиморфность клинических проявлений инфекции. Рецепторы ACE2, к которым чаще всего прикрепляется возбудитель, представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Поэтому поражаться могут любые органы и системы человека. Среди госпитализированных пациентов более 90% имеют пневмонию, ДВС-синдром – более 50%, острое повреждение почек – около 15% и повреждение миокарда – более 20%.

По данным ВОЗ, сегодня в мире зарегистрированы легкие формы COVID-19 у 80% пациентов, средние – у 15% пациентов и тяжелые – у 5% пациентов. Вероятность летального исхода для пациентов младше 40 лет составляет около 0,2%, для пациентов старше 60 лет достигает 3,6% и для тех, кто старше 80 – почти 15% [3,8].

В России лабораторную диагностику COVID-19 проводят методом ПЦР в соответствии

с инструктивными и методическими документами Роспотребнадзора [9–11]. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования являются мазки из носоглотки и/или ротоглотки. Исследования проводят лаборатории медицинских организаций, независимо от формы собственности, имеющие санитарно-эпидемиологическое заключение о возможности проведения работ с возбудителями инфекционных заболеваний человека III–IV патогенности и условия для работы (методом ПЦР или другими методами).

В случае получения положительного или сомнительного результата на COVID-19 руководитель лаборатории обязан немедленно проинформировать территориальный орган Роспотребнадзора и в течение 2-х часов передать биоматериал с положительным (сомнительным) результатом в Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации.

Медицинские организации, выявившие случай COVID-19 (в т. ч. подозрительный), вносят данные о нем в информационную систему (<https://ncov.ncmbr.ru>) в соответствии с письмом Минздрава России №30-4/И/2-1198 от 07.02.2020.

Лечение

В настоящее время не существует ни одного специфического противовирусного препарата, рекомендованного для лечения COVID-19, также как и нет вакцин. Для решения проблемы лечения коронавирусной инфекции необходима разработка новых лекарственных средств, позволяющих ингибировать развитие вируса, его взаимодействия с рецептором клеток мишеней, инактивирующих как сам вирус, так и предназначенных для лечения пораженных органов.

Лечение новой коронавирусной инфекции включает поддерживающую терапию, при этом кислородотерапия, респираторная поддержка, а также антикоагулянтная терапия являются основными видами лечения. Среди экспериментальных методов терапии COVID-19: моноклональные антитела (тоцилизумаб, сарилумаб), сыворотки с нейтрализующими антителами, внутривенные иммуноглобулины, стволовые клетки.

На сегодняшний день существует несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации [6]. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов. Среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний, для COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир, фавипиравир.

Сейчас понятно, что терапия с использованием плазмы переболевших людей имеет колоссальное значение не только как метод экстренной терапии, но и для разработки точных тест-систем и эффективной вакцины. Метод пассивной терапии

известен давно. Приоритет первого успешного применения пассивной иммунизации для терапии и профилактики инфекционных заболеваний принадлежит немецкому ученому Эмилю Адольфу фон Берингу (Emil Adolf von Behring), которому в 1901 г. была присуждена первая Нобелевская премия по физиологии и медицине «за работу по сывороточной терапии, главным образом за её применение при лечении дифтерии, что открыло новые пути в медицинской науке и дало в руки врачей победоносное оружие против болезни и смерти». Прошло много лет, но терапия не утратила своей актуальности и эффективности. Сегодня опубликованы отдельные результаты об эффективности плазменной терапии у тяжелых больных. Кстати сказать, подобных статей совсем немного. Результаты показывают: у 7 из 10 пациентов улучшилась общая симптоматика. Речь идет о важных иммунологических параметрах. По данным опубликованных исследований, метод переливания плазмы значительно уменьшает время пребывания в больнице. Но этот метод, разумеется, вызывает еще дополнительные вопросы. Нужно определиться с дозой плазмы. Сейчас она точно не определена. Помимо этого специалисты спорят о том, каков подходящий момент для трансфузии плазмы – первые 10 дней проявления симптомов, или более позднее назначение.

Прилагаются также усилия по разработке средства, способного купировать цитокиновый шторм. Это острая иммунная реакция, возникающая в ответ на коронавирусную инфекцию и грозящая летальным исходом. Одним из направлений является искусственное создание белков, способных вобрать в себя излишки цитокинов – провоспалительных элементов. В лабораторных условиях разработаны водорастворимые версии белков, известных как цитокиновые рецепторы. Такие белки находятся на поверхности иммунных клеток, где они связываются с цитокинами – сигнальными белками, стимулирующими воспаление и другие иммунные реакции. Как показали эксперименты, синтетические версии белков связывались с цитокинами так же эффективно, как и природные рецепторы цитокинов.

Согласно последним рекомендациям, лечение пациентов с легким течением COVID-19 проводится на дому, медицинская помощь пациентам с тяжелым течением оказывается в стационарах.

Специфическая профилактика

В настоящее время во многих странах ведется разработка нескольких типов вакцин против COVID-19, однако разрешенные к применению отсутствуют. Согласно актуальному перечню кандидатных вакцин против COVID-19, формируемому ВОЗ, на 23 апреля 2020 г. в мире насчитывается 83 препарата, из которых 77 находятся на стадии доклинических исследований и 6 проходят клинические исследования на людях. Девять российских

разработок вакцин против COVID-19 включены Всемирной организацией здравоохранения в перечень перспективных. В их числе шесть препаратов, созданных в Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор» и три вакцины других научно-исследовательских организаций. Федеральное медико-биологическое агентство России сообщило о создании трех прототипов вакцины, представляющих собой «рекомбинантные белки на основе эпитопов поверхностного S-белка SARS-CoV-2». Результаты пилотных исследований ожидаются в июне, второй этап планируется завершить к началу третьего квартала года.

Поэтому на первое место выходят меры по неспецифической профилактике коронавирусной инфекции, и, в первую очередь, это режимно-ограничительные мероприятия и самоизоляция. Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком).

Эпидемиологическая ситуация в мире

На 4.05.2020 г. в мире зарегистрировано более 3 млн 560 тыс. подтвержденных случаев COVID-19, умерло более 248 тыс. человек. Наиболее тяжелая ситуация наблюдается в Соединенных Штатах Америки, Испании, Италии, Франции, Германии. [3,15].

В России зарегистрировано более 145 тыс. инфицированных новым коронавирусом, проведено более 4,3 млн. лабораторных исследований.

Меры по ограничению распространения COVID-19 в Российской Федерации

Главным направлением предотвращения распространения опасного инфекционного заболевания и защиты населения является организация и проведение мероприятий по санитарной охране территории страны. Национальный план по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации включает мониторинг эпидемиологической ситуации в стране и в мире. Принимаются беспрецедентные карантинные меры: усиленный двойной контроль в пунктах пропуска через Государственную границу и закрытие границ; изоляция больных и подозрительных на заболевание, всех граждан из групп риска тяжелого течения инфекции; отмена массовых мероприятий и др.

Разработаны и применяются алгоритмы лабораторной диагностики коронавирусной инфекции.

Большое внимание уделяется санитарно-просветительской работе с населением. С этой целью идет постоянное информирование населения в режиме on-line в СМИ, в сети Интернет

о рисках инфицирования и о мерах профилактики с целью затормозить распространение инфекции. организованы горячие линии Минздрава РФ, Роспотребнадзора. Правительством создан коммуникационный центр «СТОПКОРОНАВИРУС. РФ», на котором представлена вся актуальная информация.

Мероприятия по предупреждению завоза и распространения COVID-19 на территории РФ регламентированы Распоряжениями Правительства РФ от 30.01.2020 № 140-р, от 31.01.2020 № 154-р, от 03.02.2020 № 194-р, от 18.02.2020 № 338-р, от 27.02.2020 № 447-р, от 27.02.2020 № 446-р, от 27.02.2020 № 448-р, от 16.03.2020 № 635-р, от 06.03.2020 № 550-р, от 12.03.2020 № 597-р, от 14.03.2020 № 622-р, от 16 марта 2020 г. № 730-р, от 27 марта 2020 г. № 763-р и Постановлениями Главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.2020 № 2, от 31.01.2020 № 3, от 02.03.2020 № 5, от 13.03.2020 № 6, от 18.03.2020 № 7, от 30.03.2020 № 9 (с изменениями).

В целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Президентом России был издан Указ от 25 марта 2020 г. № 206 «Об объявлении в Российской Федерации нерабочих дней». Введение нерабочей недели с 30 марта по 5 апреля позволило выиграть время для «упреждающих действий», для мобилизации всех органов власти и наращивания ресурсов системы здравоохранения для более эффективной борьбы с коронавирусной инфекцией COVID-19. Эти меры продлены до 12 мая 2020 г. Правительством РФ, Минздравом РФ и Роспотребнадзором принимаются все меры по сдерживанию эпидемии коронавируса в нашей стране, корректируются профилактические и противоэпидемические мероприятия: организовано перепрофилирование медицинских организаций на прием пациентов с коронавирусной инфекцией; строятся новые инфекционные корпуса с использованием быстровозводимых конструкций.

Введен запрет на проведение спортивных, зрелищных, публичных и иных массовых мероприятий, на проведение досуговых мероприятий, приостанавливается работа кружков и секций, приостанавливается посещение обучающимися образовательных организаций, предоставляющих общее, дополнительное образование, осуществляющих спортивную подготовку. Для всех жителей страны независимо от возраста установлен домашний режим самоизоляции, находясь на улицах и в общественных местах граждане обязаны соблюдать социальное дистанцирование.

Очень важным разделом подготовки специалистов здравоохранения является отработка алгоритма действий медицинских работников при оказании помощи пациенту с подозрением на COVID-19, в том числе соблюдение правил инфекционной безопасности и проведение

мероприятий по недопущению внутрибольничного распространения инфекции. От компетентности медицинских работников в вопросах эпидемиологии и профилактики COVID-19, навыков использования средств индивидуальной защиты зависит, насколько эффективными будут меры борьбы с инфекцией.

Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях проводятся в соответствии с приказом Минздрава РФ от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (с дополнениями).

Мероприятия в отношении источника коронавирусной инфекции включают изоляцию больных в боксированные помещения/палаты инфекционного стационара и назначение этиотропной терапии.

Мероприятия, воздействующие на механизм передачи возбудителя инфекции:

- соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками);
- использование одноразовых медицинских масок, которые должны сменяться каждые 2 часа;
- использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) для медработников;
- проведение дезинфекционных мероприятий;
- утилизация медицинских отходов класса В;
- перемещение больных специальным транспортом.

Мероприятия с восприимчивым контингентом

- элиминационная терапия, представляющая собой орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, обеспечивает снижение числа как вирусных, так бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний;
- использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;
- своевременное обращение в медицинские организации в случае появления симптомов острой респираторной инфекции является одним из ключевых факторов профилактики осложнений.

Для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых возможно интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа.

Определённым группам населения рекомендуется медикаментозная профилактика:

- медицинскому персоналу, работающему со случаями COVID-19 (подозрительными, вероятными, подтвержденными), назначается гидроксихлорохин для постконтактной профилактики COVID-19 по схеме: 400 мг два раза с интервалом 12 часов в первый день, далее 400 мг – 1 раз в неделю в течение 7 недель;
- контактным с больным COVID-19: гидроксихлорохин по схеме: 400 мг два раза с интервалом

12 часов в первый день, далее 400 мг – 1 раз в неделю в течение 3 недель.

Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинской организации

Установлена роль COVID-19, как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. В мире зарегистрированы тысячи случаев заболевания сотрудников медицинских организаций. Источниками инфекции чаще являются пациенты, но все больше появляется информации о внутрибольничном распространении COVID-19, где источниками были сотрудники медицинских организаций (врачи, медицинские сестры, младший медицинский персонал, лифтеры, сотрудники охраны). Риск реализации воздушно-капельного и контактного путей передачи возбудителя повышается в условиях несоблюдения требований санитарно-эпидемиологического режима, в том числе правил инфекционной безопасности (использование СИЗ). Заражение медицинских работников может происходить через выделения из респираторного тракта, в частности при выполнении различных медицинских процедур, которые сопровождаются образованием аэрозоля (например, ларингоскопия/интубация, неинвазивная ИВЛ, сердечно-лёгочная реанимация, бронхоскопия, незакрытый отсос, назотрахеальная аспирация (отсос), применение небулайзера).

В целях профилактики внутрибольничного распространения инфекции в медицинской организации необходимо организовать контроль за состоянием здоровья медицинских работников: ежедневные осмотры с проведением термометрии 2 раза в день на протяжении всего периода ухода за пациентами с COVID и в течение 14 дней после последнего контакта с больным, медицинских работников, имеющих риски инфицирования на рабочих местах, необходимо обследовать не реже 1 раза в неделю, а при появлении симптомов, не исключающих COVID-19 – немедленно [5,9].

Работа медицинских работников сопряжена с очень высоким риском инфицирования COVID-19, поэтому большое значение имеют вопросы безопасности персонала (навыки надевания и снятия СИЗ, экстренной личной профилактики и др.). Необходима отработка алгоритма действий медицинских работников при выявлении лиц с подозрением на COVID-19 (с учетом различных сценариев – выявление на дому, на амбулаторном приеме, в стационаре инфекционного и неинфекционного профиля).

При поступлении пациента с клиническими проявлениями ОРВИ с характерными для новой коронавирусной инфекции COVID-19 симптомами и данными эпидемиологического анамнеза в приемное отделение медицинского стационара, медицинский работник проводит комплекс первичных противоэпидемических мероприятий [6,7]. Медицинский работник должен использовать СИЗ (перчатки, шапочка, противочумный костюм,

респиратор типа NIOSH-certified № 95 или FFP3, очки или экран), предварительно обработав руки и открытые части тела дезинфицирующими средствами.

Медицинский работник, не выходя из помещения, в котором выявлен пациент, с использованием имеющихся средств связи извещает руководителя медицинской организации о выявленном пациенте и его состоянии для решения вопроса об его изоляции по месту его выявления (бокс приемного отделения) до его госпитализации в специализированный инфекционный стационар.

После медицинской эвакуации пациента медицинский работник снимает СИЗ, помещает в бачок с дезинфицирующим раствором, обрабатывает дезинфицирующим раствором обувь и руки, полностью переодевается в запасной комплект одежды. Открытые части тела обрабатываются кожным антисептиком. Рот и горло прополаскивают 70% этиловым спиртом, в нос и в глаза закапывают 2% раствор борной кислоты.

В случае подтверждения у пациента диагноза «COVID-19» в стационаре необходимо выявить контактировавших с ним лиц:

- находившихся в данном учреждении;
- переведенных или направленных (на консультацию, стационарное лечение) в другие медицинские организации, и выписанных;
- медицинских и иных работников (гардероб, регистратура, диагностические, смотровые кабинеты);
- посетителей медицинской организации, а также посетителей, покинувших медицинскую организацию к моменту выявления пациента;
- лиц по месту жительства пациента, работы, учебы.

Руководитель медицинской организации, в которой был выявлен пациент с COVID-19, организует сбор биологического материала (мазок из носа и ротоглотки) у всех медицинских работников и лиц, находившихся с ним в контакте, и направляет для лабораторного исследования. Перевод стационара на строгий противоэпидемический режим включает: прекращение приема и выписки пациентов; проведение заключительной дезинфекции (в помещении выявления больного COVID-19), дезинфекцию вентиляционной системы и др. [9].

В медицинской организации амбулаторно-поликлинического типа (дневной стационар) должен обеспечиваться прием пациентов с ОРВИ через приемно-смотровые боксы и/или фильтры-боксы (при соблюдении температурного режима, режима проветривания, мероприятий по текущей дезинфекции, обеззараживания воздуха и поверхностей в помещениях). При выявлении пациента подозрительного на COVID-19 проводится его эвакуация специальным транспортом в инфекционные стационары [9].

Порядок действий медицинского работника в случае выявления больного с подозрением на COVID-19:

- выявление больного на основании характерной клинической картины заболевания и эпидемиологического анамнеза;

- временная изоляция больного (в комнате на дому, в палате стационара, кабинете поликлиники);
- обязательно надеть на пациента маску;
- передача информации согласно схеме оповещения;
- оказание больному необходимой медицинской помощи (оценить тяжесть течения, показания к госпитализации);
- вызов бригады для эвакуации больного в инфекционный стационар;
- забор и транспортировка биологического материала для лабораторного исследования с соблюдением требований СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)»;
- выявление, регистрация лиц, контактировавших с больным (определение режима изоляции);
- медицинское наблюдение в течение 14 дней за лицами, в том числе за медицинским персоналом, подвергшимся риску заражения [5].

Мероприятия по дезинфекции проводятся с учетом письма Роспотребнадзора от 23.01.2020 № 02/770-2020-32 «Об инструкции по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами».

Медицинская помощь пациенту с положительным результатом теста на COVID-19 может оказываться на дому: при отсутствии клинических признаков или легком течении (температура менее 38,5 °С, частота дыхательных движений (ЧДД) менее 30 в минуту, пульсоксиметрия (SpO₂) более 95%, для детей – 95% и более).

Госпитализации подлежат пациенты при наличии 2-х и более признаков (температура более 38,5 °С, ЧДД более 30 в минуту, пульсоксиметрия менее 95%, для детей – 95% и менее), пациенты старше 60 лет, с сопутствующими хроническими заболеваниями, беременные, дети моложе 3 лет и др. [9].

Пациенту с легким течением назначается лечение в соответствии с Временными медицинскими рекомендациями Минздрава России [6]. Пациента нужно проинформировать о вызове врача при ухудшении состояния. Оформляется согласие на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях. Пациент получает информационные материалы и силами членов семьи организуется текущая дезинфекция в соответствии с «Рекомендациями по проведению дезинфекционных мероприятий в жилых помещениях» (письмо Роспотребнадзора от 22.03.2020 № 02/4716-2020-27) [13].

Роспотребнадзором предложено в случае ухудшения эпидемической ситуации в населенных пунктах наряду с обязательной очаговой текущей и заключительной дезинфекцией проводить профилактическую дезинфекцию объектов на открытых пространствах населенных пунктов и мест общего пользования в многоквартирных жилых домах [14].

Заключение

Человечеству объявлена беспрецедентная «война». Нам еще предстоит детально изучить особенности пандемии COVID-19, извлечь уроки. Ясно одно, столкнувшись с неизвестным вирусом, для человечества главное объединить свои усилия в борьбе с этим невидимым врагом. Поэтому сейчас так важен

постоянный обмен информацией и совместная работа медиков всех стран. Пандемия COVID-19 требует принятия решительных, согласованных, глобальных карантинных мер, обеспечения биологической защиты населения, сотрудничества в разработке методов лечения, в создании вакцины, в борьбе с паникой и распространением ложной информации.

Литература

- Суранова Т. Г., Никифоров В. В. Состояние нормативной правовой базы по классификации биологических угроз. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. Т. 21. № 4. С. 188–195.
- Брико Н. И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018 июль–август 17 (4) С. 68–76.
- Данные Всемирной организации здравоохранения. Доступно по: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Дата обращения 4 апреля 2020).
- Брико Н. И., Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Полежаева Н. А., Салтыкова Т. С. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы. // Лечащий врач. 2019. № 12. С. 53–58.
- Предварительные рекомендации по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) в медицинских организациях (письмо Роспотребнадзора от 25.01.2020 № 02/847-2020-27) Доступно на: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php (Дата обращения 2 апреля 2020).
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6 Доступно по: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (Дата обращения 4 мая 2020).
- Суранова Т. Г. Оценка готовности медицинских организаций по предупреждению заноса и распространения инфекционных болезней, представляющих угрозу возникновения ЧС санитарно-эпидемиологического характера. Учебное пособие для врачей. Москва, 2017. Сер. Библиотека Всероссийской службы медицины катастроф.
- Никифоров В. В., Колобухина Л. В., Сметанина С. В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие Департамента здравоохранения г. Москвы. 2020. 71 с. Доступно по: <https://mosgorzdrav.ru/professional/covid-19> (Дата обращения 1 апреля 2020).
- Приказ Минздрава России № 198н от 19.03.2020 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (с изм. приказа 246н от 27.03.2020 г.). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348101. (Дата обращения 1 апреля 2020).
- Временные рекомендации по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV (письмо Роспотребнадзора от 21.01.2020 № 02/706-2020-27). Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Дата обращения 4 апреля 2020).
- Инструкция об организации работы по диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (письмо Роспотребнадзора от 18.03.2020 № 02/4457-2020-27) Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Дата обращения 4 апреля 2020).
- Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 9 от 30.03.2020 «О дополнительных мерах по недопущению распространения COVID-19» Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/post.php (Дата обращения 4 апреля 2020).
- Рекомендации по проведению дезинфекционных мероприятий в жилых помещениях (письмо Роспотребнадзора от 22.03.2020 № 02/4716-2020-27). Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Дата обращения 4 апреля 2020).
- Рекомендации по проведению дезинфекционных мероприятий на открытых пространствах населенных пунктов и в многоквартирных жилых домах в целях недопущения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (письмо Роспотребнадзора от 03.04.2020 № 02/5935-2020-24). Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Дата обращения 6 апреля 2020).
- Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins Доступно по: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (Дата обращения 4 апреля 2020).

References

- Suranova TG, Nikiforov VV. The state of the regulatory legal framework for the classification of biological threats. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016; 21 (4): 188–195 (In Russ.).
- Briko NI. 100 years of the pandemic: history lessons. A new stage of vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (4): 68–76 (In Russ.).
- Data from the World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/en/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Accessed April 4, 2020) (In Russ.).
- Briko NI, Nikiforov VV, Suranova TG et al. Immunoprophylaxis and treatment of influenza: successes and problems. *Attending physician*, 2019; 12: 53–58 (In Russ.).
- Preliminary recommendations for preventing the spread of a new coronavirus infection (2019-nCoV) in medical organizations (letter of Rosпотrebnadzor dated 01.25.2020 No. 02/847-2020-27) Available at: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php (Date accessed April 2, 2020) (In Russ.).
- Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 6 Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (Date accessed May 4, 2020) (In Russ.).
- Suranova TG. Assessment of the readiness of medical organizations to prevent the introduction and spread of infectious diseases that pose a threat of an emergency of a sanitary-epidemiological nature. A manual for doctors. Moscow, 2017. Ser. Library of the All-Russian Service for Disaster Medicine (In Russ.).
- Nikiforov VV, Kolobukhina LV, Smetanina SV et al. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Teaching aid of the Moscow Department of Health. 2020. 71. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/professional/covid-19>. (Date of treatment April 1, 2020) (In Russ.).
- Order of the Ministry of Healthcare of Russia No. 198n of 03/19/2020 «On a temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19» (as amended by order 246n of 03/27/2020) (In Russ.). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348101. (Date of treatment April 1, 2020) (In Russ.).
- Temporary recommendations for laboratory diagnosis of a new coronavirus infection caused by 2019-nCoV (letter of Rosпотrebnadzor dated 01/21/2020 No. 02 / 706-2020-27). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Accessed April 4, 2020) (In Russ.).
- Instructions on the organization of work on the diagnosis of a new coronavirus infection (COVID-19) (letter of Rosпотrebnadzor dated 03/18/2020 No. 02/4457-2020-27) Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Date accessed April 4, 2020) (In Russ.).
- Decisions of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 9 dated 03.30.2020 «On additional measures to prevent the spread of COVID-19» Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/post.php (Date of treatment April 4, 2020) (In Russ.).
- Recommendations on disinfection measures in residential premises (letter of Rosпотrebnadzor dated 03.22.2020 No. 02 / 4716-2020-27). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Accessed April 4, 2020) (In Russ.).
- Recommendations on disinfection measures in open spaces of settlements and in apartment buildings in order to prevent the spread of new coronavirus infection (COVID-19) (letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of 03.04.2020 No. 02 / 5935-2020-24). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/rek_ros.php (Accessed April 6, 2020) (In Russ.).
- Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins Available at: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (Accessed April 4 2020).

Об авторах

- **Николай Иванович Брико** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор института общественного здоровья и заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета. 119435, Москва ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. +7 (499) 248 04 13. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>, Author ID–7004344976.
- **Игорь Николаевич Каграманян** – д. м. н., директор Института лидерства и управления здравоохранением Сеченовского Университета. + 7 (495) 986-62-47, INKagramanyan@senat.gov.ru.
- **Владимир Владимирович Никифоров** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 63, +7 (495) 357-62-21.
- **Татьяна Григорьевна Суранова** – к.м.н., профессор, доцент, заведующая учебной частью кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней Академии постдипломного образования, 125425, Москва, Волоколамское шоссе, 91. +7.(495) 601-90-87.
- **Ольга Павловна Чернявская** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Сеченовского Университета. 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2, +74992486928, +79057248919, chernyavskaya.op@1msmu.ru, zavepid@mail.ru. ORCID 0000-0002-9981-3487.
- **Наталья Александровна Полежаева** – научный сотрудник лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10. +7(499)747-64-73, natashapolezh@yandex.ru.

Поступила: 7.04.2020. Принята к печати: 20.04.2020.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nikolaj I. Briko** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Public Health and Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University. B. Pirogovskaya, 2, 2. Moscow, Russia 119435. +7 (499) 248 04 13, nbrico@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>. Author ID–7004344976.
- **Igor N.Kagramanyan** – Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute for Healthcare Leadership and Management of Sechenov University. +7(495) 986-62-47, INKagramanyan@senat.gov.ru.
- **Vladimir V. Nikiforov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head. Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Medical Faculty of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Volokolamskoe road-way. 63, Moscow, 125367, Russia. +7 (495) 357-62-21.
- **Tatyana G. Suranova** – Cand. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor, Head of the Educational Department of the Department of Hygiene, Epidemiology and Infectious Diseases, Academy of Postgraduate Education, Volokolamsk roadway 91, Moscow, 125425, Russia. +7. (495) 601-90-87.
- **Olga P. Chernyavskaya** – Cand. Sci (Med), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University, Trubetskaya st., 8, 2. Moscow, 119991, Russia. +7 4992486928, +7 9057248919. chernyavskaya.op@1msmu.ru, zavepid@mail.ru. ORCID 0000-0002-9981-3487.
- **Natalya A. Polezhaeva** – Researcher at the Laboratory for Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases of Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky, Admiral Makarov st., 10 Moscow, 125212, Russia. +7 (499) 747-64-73, natashapolezh@yandex.ru.

Received: 7.04.2020. Accepted: 20.04.2020.
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>

Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии

Е. П. Харченко

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

Резюме

Актуальность. Коронавирус SARS-Cov-2 является новым вирусом, обладающим способностью осуществлять трансмиссию воздушно-капельным путем, вызывая тяжелое течение атипичной пневмонии. Роль его структурных белков в патогенезе неизвестна. **Цель** — охарактеризовать особенности структурных белков 2019-nCoV и их изменения в связи с возникновением у него других путей трансмиссии и проанализировать возможность возникновения при его инфицировании гетерологичного иммунного ответа. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур генома и белков коронавирусов SARS-Cov-2 и SARS-CoV. Сравнивали аминокислотный состав их структурных белков S, M, E и N и их генетические коды, с помощью алгоритма BLAST сопоставляли их первичные последовательности. Для выявления пептидного (иммуноэпитопного) родства S-белка с белками человека и вирусов был выполнен поиск гомологичных последовательностей в их белках. **Результаты.** Среди структурных белков SARS-Cov-2 первичные последовательности белков M, E и N оказались консервативными. В субъединице S1 белка-S выявлены несколько крупных вставок, значительные изменения аминокислотного состава с преобладанием положительно заряженных аминокислот, что характерно для поверхностных белков вирусов, обладающих высокой контагиозностью. Субъединице S2 свойственна консервативность и сохранение отрицательной полярности. S-белку свойственно пептидное (иммуноэпитопное) родство со многими белками человека и вирусов. **Заключение.** Особенности SARS-Cov-2 сопряжены со значительными изменениями в структуре S1 субъединицы его S-белка, которые потенциально могут быть ответственны за присущую вирусу высокую трансмиссивность и множество иммунных коллизий, отягчающих течение инфекционного процесса.

Ключевые слова: коронавирус SARS-Cov-2, структурные белки, генетический код, трансмиссивность, иммунные коллизии
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии/Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 13–30. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.

The Coronavirus SARS-Cov-2: the Characteristics of Structural Proteins, Contagiousness, and Possible Immune Collisions

EP Kharchenko

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

Abstract

Relevance. Coronavirus SARS-Cov-2 is a novel virus demonstrating the ability to be transmitted from human-to-human, via respiratory droplets or close contact, and cause the severe acute respiratory syndrome (SARS). The role of its structural proteins in the SARS pathogenesis is unknown. **Aim** is to characterize the features of the SARS-Cov-2 structural proteins and their changes associated with acquiring other way of transmission and analyze the possibility of heterologous immunity emergence in its infection. **Materials and method.** For the computer analysis and alignment, the gene sequences of SARS-Cov-2, SARS-CoV, MERS-CoV and bat CoV HKU3 reference strains were used from the Internet. From the primary structure of their genes it were translated their structural proteins: spike (S), envelope (E), membrane (M), and nucleocapsid (N). The genetic code of structural proteins was also defined. The search of homologous sequences in the SARS-Cov-2 S-protein, surface proteins of other viruses, and human proteins was made to find immune epitope continuum of protein relationships. **Results.** In the SARS-Cov-2 structural proteins amino acid sequences of M, E, and N-proteins are conservative. The S1 subunit of the S-protein contains some large insertions, significant changes of the amino acid content with the predominance of arginine and lysine which is typical for the surface glycoproteins in the viruses possessing high contagiousness. The S2 subunit is rather conservative and retain negative polarity. The S-protein exhibits the immune epitope relationships with many proteins of viruses and human which may be associated with immune collisions. **Conclusion:** The SARS-Cov-2 features are determined by marked changes of the S1 subunit structure in the S-protein which may be responsible for its contagiousness and many immune collisions aggravating infection process.

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Torea pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko EP.

Key words: coronavirus, COVID-19, structural proteins, genetic code contagiousness, and immune collisions

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Characteristics of Structural Proteins, Contagiousness, and Possible Immune Collisions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (2): 13–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.

Пандемия коронавирусной инфекции вновь напомнила человечеству о глобальном могуществе микроскопических творений живой природы. Особенность нового коронавируса (именуемого далее как SARS-Cov-2), отличающая его от предшественников, – трансмиссия от пораженного человека к другому разными путями, включая воздушно-капельный путь. Судя по информационным сводкам, смертность от SARS-Cov-2 существенно уступает по этому показателю другому представителю коронавирусов (MERS-CoV), вызывающему средневосточный респираторный синдром, а также вирусу, вызвавшему в 2002 г. вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (обозначаемому далее как SARS-CoV).

Объяснение contagiозности SARS-Cov-2 можно было бы достигнуть прежде всего через сравнение его молекулярных характеристик с SARS-CoV и, в частности, их структурных белков, поскольку ими определяется устойчивость вирионов в окружающей среде. Успешная трансмиссия любого вируса возможна прежде всего при распознавании им рецепторов клеток хозяина и проникновении в клетку с последующей множественной репродукцией в ней, избегая иммунную систему (ИС) хозяина. Реализация трансмиссии воздушно-капельным путем и сохранение во внешней среде (даже на непродолжительное время) не возможна без устойчивости вируса к таким ее факторам, как ее влажность, температура и радиация. Устойчивость же обуславливается в значительной степени общими характеристиками структурных белков вирионов, например, особенностями их аминокислотного состава, соотношением отрицательно и положительно заряженных аминокислот или гидрофобностью.

Коронавирусы являются наиболее крупными среди РНК-содержащих вирусов, и поскольку методами глубокого секвенирования геномов разных вирусов подтверждено существование в природе множественной глубокой рекомбинации среди вирусов и между ними и их хозяевами, происшедшей, вероятно, при коинфицировании ими человека или в других общих для них хозяевах [1–3], то в случае SARS-Cov-2 можно ожидать существование в его структурных белках последовательностей, гомологичных белкам человека и других вирусов, патогенных для человека. Эти гомологичные последовательности могут составлять «ядро» иммунных эпитопов (ИЭ), узнаваемых обоими классами главного комплекса гистосовместимости (МНС I и II), и быть причиной гетерологичного иммунного

ответа, негативным проявлением которого являются коллизии ИС, отягощающие инфекционный процесс [4].

Цель данного сообщения – охарактеризовать особенности структурных белков SARS-Cov-2 и их изменения в связи с возникновением у него новых путей трансмиссии и проанализировать возможность возникновения при его инфицировании гетерологичного иммунного ответа.

Материалы и методы

Для сравнительного компьютерного анализа использовали данные по референсным штаммам следующих коронавирусов: SARS-Cov-2 (NC_045512.2), SARS-CoV (NC_004718.3), MERS-CoV (KC164505.2) и bat CoV HKU3 (Q3LZX4). У SARS-Cov-2 структурными являются 4 белка: спайковый (S), мембранный (M), малый мембранный (E) и нуклеокапсид (N). В их первичных структурах определяли аминокислотный состав. Выравнивание первичных последовательностей белков осуществляли с помощью алгоритма BLAST. С использованием специальной компьютерной программы по данным нуклеотидных последовательностей генов определяли генетический код каждого структурного белка SARS-Cov-2. Сравнению были также подвергнуты аминокислотные составы S-белка SARS-Cov-2 и поверхностных белков вирусов гриппа, кори, паротита, краснухи и ротавирусов.

С целью выявить вариабельность S-белка среди штаммов SARS-Cov-2, выделенных в начале пандемии, из 95 представленных (на момент написания статьи) в базе данных GISAID (<http://www.platform.gisaid.org>) нуклеотидных последовательностей их геномов, были вычленены последовательности, кодирующие S-белок. Далее для сравнительного анализа были отобраны 74 последовательности генов S-белка с полной расшифровкой всех позиций нуклеотидов, которые были транслированы компьютерной программой в аминокислотные последовательности с последующим сравнением их с первичной структурой S-белка референсного штамма SARS-Cov-2. Дополнительно с помощью специальной компьютерной программы по нуклеотидным последовательностям генов N- и S-белков SARS-Cov-2 определяли генетический код N-белка и S1 и S2 субъединиц S-белка (рис. 1).

Для анализа пептидного (иммуоэпитопного) родства S-белка SARS-Cov-2 с белками человека были использованы последовательности 12 000 белков человека, охватывающие все ткани и органы, клеточные органеллы и межклеточное вещество, ферменты путей синтеза и метаболизма,

Рисунок 1. Генетический код S1(слева) и S2 (справа) субъединиц SARS-Cov-2
Figure 1. The genetic code of SARS-Cov-2 S1(left) и S2 (right) subunits

TCT S 25	TGT C 14	TTT F 37	TAT Y 28
TCC S 8	TGC C 6	TTC F 12	TAC Y 8
TCA S 9	TGA Z 0	TTA L 15	TAA Z 0
TCG S 2	TGG W 7	TTG L 10	TAG Z 0
ACT T 33	AGT S 9	ATT I 18	AAT N 35
ACC T 5	AGC S 2	ATC I 6	AAC N 19
ACA T 18	AGA R 15	ATA I 10	AAA K 17
ACG T 2	AGG R 6	ATG M 4	AAG K 13
CCT P 21	CGT R 6	CTT L 17	CAT H 7
CCC P 3	CGC R 0	CTC L 4	CAC H 2
CCA P 13	CGA R 0	CTA L 6	CAA Q 16
CCG P 0	CGG R 2	CTG L 2	CAG Q 12
GCT A 21	GGT G 30	GTT V 31	GAT D 22
GCC A 3	GGC G 5	GTC V 14	GAC D 9
GCA A 12	GGA G 7	GTA V 8	GAA E 17
GCG A 1	GGG G 3	GTG V 4	GAG E 6

TCT S 12	TGT C 14	TTT F 22	TAT Y 12
TCC S 4	TGC C 6	TTC F 6	TAC Y 6
TCA S 17	TGA Z 0	TTA L 13	TAA Z 1
TCG S 0	TGG W 5	TTG L 10	TAG Z 0
ACT T 11	AGT S 8	ATT I 26	AAT N 19
ACC T 5	AGC S 3	ATC I 8	AAC N 15
ACA T 22	AGA R 5	ATA I 8	AAA K 21
ACG T 1	AGG R 4	ATG M 10	AAG K 10
CCT P 8	CGT R 3	CTT L 19	CAT H 6
CCC P 1	CGC R 1	CTC L 8	CAC H 2
CCA P 12	CGA R 0	CTA L 3	CAA Q 30
CCG P 0	CGG R 0	CTG L 1	CAG Q 4
GCT A 21	GGT G 17	GTT V 17	GAT D 21
GCC A 5	GGC G 10	GTC V 7	GAC D 10
GCA A 15	GGA G 10	GTA V 7	GAA E 17
GCG A 1	GGG G 0	GTG V 9	GAG E 8

а также белки ИС. При анализе родства S-белка с белками вирусов были использованы последовательности поверхностных белков из РНК- и ДНК-содержащих вирусов: эндогенные ретровирусы человека, вирус иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1), вирусы гриппа типов А и В, гепатитов А, В С и Е, кори, паротита, краснухи, полиомиелита, клещевого энцефалита, желтой лихорадки, лихорадок Денге, Эбола, Марбурга, бешенства, аденовирус, вирус папилломы, полиомавирус, все типы вируса герпеса, респираторно-синцитиальный вирус, GB вирус С, цирковирус, коксакивирус, аденоассоциированный вирус и ротавирусы.

Поиск родства осуществляли по пептидным фрагментам длиной в 9 (размер иммунного эпитопа, узнаваемого МНС I) и 14 аминокислот (размер иммунного эпитопа, узнаваемого МНС II). Последовательности фрагментов признавались родственными при наличии у них соответственно не менее 7 и 9 идентичных позиций. Источником первичных структур генов и белков и программы BLAST служили доступные в Интернете базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>). Названия белков вирусов и человека в таблицах приводятся по сигнатуре, приводимой в указанных источниках.

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – 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, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин.

Результаты и обсуждение

Приступая к изложению полученных результатов, следует сразу оговорить, что в статье намеренно не рассматривается проблема эволюции семейства В коронавирусов и происхождения принадлежащего ему SARS-Cov-2. Построение филогенетического дерева любой линии вирусов всегда связано с непреодолимыми трудностями, поскольку невозможно воссоздать полную картину происхождения сохранившихся на сцене жизни штаммов из-за бесследного исчезновения их предшественников. Построенные филогенетические деревья являются лишь следами сложнейшей и непрекращающейся круговерти вирусов среди различных видов и адаптации к ним. Избранный нами подход – сопоставление характеристик структурных белков SARS-Cov-2 и SARS-CoV, возникновение которых разделяется примерно 17 годами, – позволил выявить их выраженные различия особенно по белку S, наиболее изменчивому у представителей различных родов *Coronavirinae* и рассматриваемому как ответственного за их трансмиссивность и адаптацию.

Что касается данных по сравнению нуклеотидных последовательностей отобранных 74 генов S-белков штаммов SARS-Cov-2 выделенных в начале пандемии в разных континентах, то в них вариативности (за исключением 1–2 замен аминокислот у некоторых штаммов, что можно отнести за счет обычно встречающихся ошибок секвенирования) не выявлено. Это подтверждает наличие у репликативной системы коронавирусов совершенной редактирующей способности, и, по существу, любой их штамм может быть использован для получения вакцины. Эту исключительная способность репликазы следует иметь в виду при поисках

Problem-Solving Article

Таблица 1. Аминокислотный состав и длина структурных белков коронавируса
Table 1. Amino acid content and length of coronavirus structural proteins

		K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	
S	SARS-CoV-2	61	42	17	62	48	58	40	108	76	97	79	54	12	77	82	14	88	62	99	97	(1273 а.к.)
S	SARS-CoV	60	39	15	73	42	57	39	99	78	91	85	54	11	83	79	20	81	55	95	99	(1255 а.к.)
S	MERS-CoV	51	44	21	66	46	62	42	119	73	96	88	76	10	72	92	21	77	71	134	92	(1353 а.к.)
S1	SARS-CoV-2	30	29	9	31	23	37	20	54	34	57	37	36	7	49	45	4	54	28	55	58	(697 а.к.)
S1	SARS-CoV	31	23	9	44	17	37	20	45	38	53	38	35	6	53	43	8	46	21	54	58	(679 а.к.)
S2	SARS-CoV-2	31	13	8	31	25	21	20	54	42	40	42	18	5	28	37	10	34	34	44	39	(576 а.к.)
S2	SARS-CoV	29	16	6	29	25	20	19	54	40	38	47	19	5	30	36	12	35	34	41	41	(576 а.к.)
M	SARS-CoV-2	7	14	5	6	7	5	4	35	20	12	19	9	7	11	14	4	11	4	15	13	(222 а.к.)
M	SARS-CoV	6	15	3	6	7	5	3	31	18	16	19	9	7	11	15	7	13	5	12	13	(221 а.к.)
E	SARS-CoV-2	2	3	0	1	2	2	3	14	3	13	4	4	0	5	1	1	5	0	8	4	(75 а.к.)
E	SARS-CoV	2	2	0	1	3	2	3	14	3	14	4	4	0	4	2	1	5	0	7	5	(76 а.к.)

Примечание: длина белка приведена в скобках, а. к. – аминокислота
 Note: the protein length is in parentheses.

вакцины и прогнозирования будущих сценариев эпидемиологии коронавирусов.

Далее все сопоставления белков приводятся по отношению к белкам SARS-CoV. Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что все структурные белки SARS-Cov-2 подверглись изменениям в различной степени.

Наиболее консервативным оказался Е-белок, став короче, по сравнению с Е-белком SARS-CoV, на 1 позицию в С-концевой части. Белок М, напротив, стал длиннее на 1 аминокислоту, претерпев изменения особенно по содержанию гидрофобных аминокислот (лейцина, изолейцина и валина) и серина. Заметные изменения произошли в N-белке SARS-Cov-2. Он стал короче на 3 аминокислоты, в нем изменились количественные соотношения между гидрофобными аминокислотами. Хотя количественные соотношения дикарбоновых аминокислот изменились, но это не повлияло на общее количество отрицательных групп в N-белке. При сохранности позиций и общего количества положительно заряженных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина), изменения в их соотношении привели к снижению положительного заряда в N-белке, следствием чего может быть ослабление его связи с РНК и ускорение процессов репликации вирусов. Этот сдвиг можно рассматривать как возможный маркер усиления контагиозности и патогенности SARS-Cov-2 при более низкой температуре окружающей среды, так как наблюдается и у нуклеопротеина (NP) H3N2 подтипа вируса гриппа А, отличающегося более высокой изменчивостью и патогенностью и часто преобладающего в эпидсезонах, вызывая высокую смертность. Кроме того, сдвиг в соотношении и количественном содержании основных аминокислот в NP вирусов гриппа связан с их адаптацией к определенному виду. В частности, птичий H1N1 и H3N2 подтипы

штаммов вируса гриппа, как и специфичные для них штаммы H5N1, H7N9 и H9N2, имели в NP иное содержание и соотношение основных аминокислот, по сравнению со штаммами H1N1 и H3N2, выделенными у человека, что объясняется более высокой температурой тела у птиц [5].

В таблице 2 приводятся данные аминокислотного состава NP вирусов гриппа и N коронавирусов, и их сопоставление представляет интерес прежде всего с точки зрения прогнозирования прекращения пандемии коронавирусной инфекции, поскольку нуклеопротеины, как и поверхностные белки вирионов, являются определяющими в сохранении вируса в окружающей среде и поддержании его контагиозности. Структура нуклеопротеина вирусов связана с особенностями хозяина, так как процессы репликации и транскрипции, сопряженные с диссоцированием нуклеопротеинов от РНК, имеют температурный оптимум, детерминированный температурой тела конкретного вида животного, под которую адаптируется аминокислотный состав нуклеопротеина поражающего его вируса гриппа.

В случае вирусов гриппа, как отмечено выше, отмечаются адаптационные изменения NP как у разных его подтипов, поражающих человека, так и у подтипов, поражающих других хозяев. У человека температура тела равна 36,6 °С, у свиней – 38–40 °С, а у птиц – 42,5 °С. Изменения NP вирусов гриппа проявляются преимущественно в синонимичных заменах заряженных аминокислот. При неизменности сумм соответственно положительно (лизина, аргинина, гистидина) и отрицательно (глутаминовой и аспарагиновой кислот) заряженных аминокислот и постоянстве их положения в первичной структуре в ходе адаптации к тому или иному виду менялись количественные соотношения в парах лизин/аргинин и глутаминовая кислота/аспарагиновая кислота, независимо от подтипа их

Таблица 2. Аминокислотный состав нуклеопротеинов вирусов гриппа и коронавирусов
Figure 2. Amino acid compositions in the nucleoproteins of influenza viruses and coronaviruses

Штамм/Strain	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
----- H3N2 -----																				
Hong Kong/01/1968	24	46	5	24	36	18	6	32	27	22	41	15	6	17	41	26	27	21	39	25
swine/Ohio/OH-17-25426/2017	22	49	7	22	37	16	6	34	29	24	40	13	6	18	42	21	26	21	40	25
duck/France/161005/2016	15	55	6	20	38	16	6	32	28	24	39	14	6	18	42	24	25	22	40	27
----- H1N1 -----																				
Brevig Mission/1/18	16	54	6	22	37	17	6	30	31	22	39	15	6	17	41	25	25	21	40	28
California/04/2009	21	50	7	23	36	16	6	32	28	26	40	13	6	17	42	23	26	21	40	25
swine/Indiana/A02429806/2019	20	51	7	22	37	16	6	32	28	24	40	13	6	17	41	24	26	21	40	27
mallard/Alberta/439/2017	14	54	6	21	35	16	6	31	29	23	38	13	6	18	39	23	27	20	36	26
----- коронавирусы/coronaviruses -----																				
SARS-CoV-2	31	29	4	24	12	28	0	27	14	8	37	11	5	13	43	7	22	35	37	32
SARS-CoV	29	31	5	22	14	31	0	26	11	11	34	11	5	13	45	7	25	34	35	33
MERS-CoV	29	26	7	20	13	34	0	26	12	17	33	10	6	14	38	7	32	23	34	30
Bat CoV HKU3	30	31	6	22	15	31	0	27	13	11	34	11	5	13	45	6	21	33	38	29

гемагглютинаина и нейраминидазы. У всех вирусов гриппа типа А в NP содержание аргинина значительно выше, чем лизина.

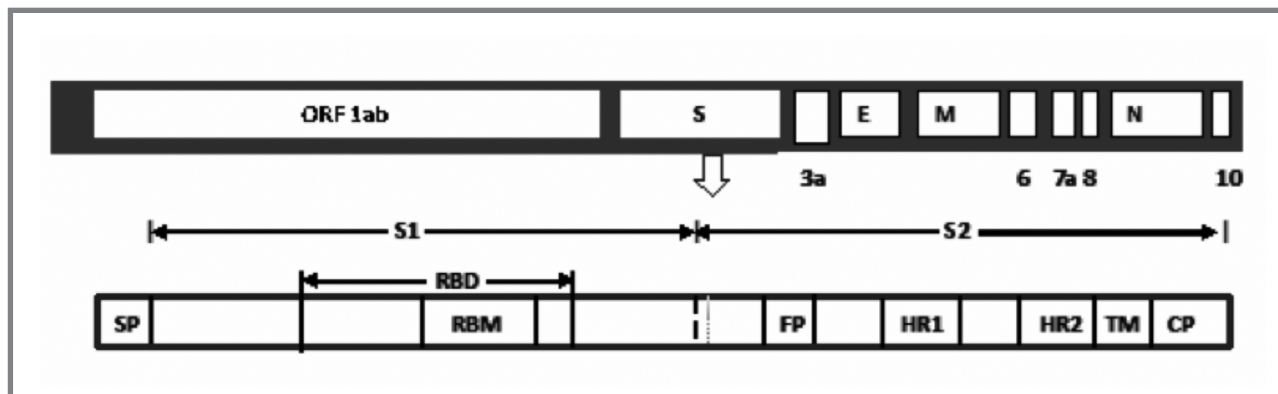
В отличие от NP вирусов гриппа, в N- белке коронавирусов содержание аргинина и лизина практически совпадают. Но у вирусов гриппа в NP более высокое содержание положительно и отрицательно заряженных аминокислот, чем в N-белке у коронавирусов, а разница между этими аминокислотами по содержанию существенно выше у N-белков коронавирусов: 24 против 11. Среди представленных в таблице 3 коронавирусов лишь MERS-CoV заметно отличается от трех других их представителей по N-белку. Если принять, что SARS-Cov-2 ведет свое происхождение от коронавирусов летучих мышей, наследуя структурные особенности их N-белка в своем N- белке и способность сохранять жизнеспособность в широком диапазоне температур как окружающей среды, так и организма хозяина, то следует ожидать, что длительность пандемического (эпидемического) сезона Covid-19, по сравнению с гриппом, будет более протяженной, стартуя медленно поздней осенью и продолжаясь до окончания весны. Сама же температура человеческого тела приходится на медиану физиологического интервала колебания температуры тела летучих мышей, что, вероятно, благоприятствовало прямому переносу коронавирусов летучих мышей на человека.

Как и у других представителей *Coronavirinae*, в N-белке SARS-Cov-2 отсутствует цистеин, что, по-видимому, связано с особенностями укладки геномной РНК в вирион. С наиболее крупными размерами геномной РНК у коронавирусов невозможно обойтись без ее укладки в виде множества налагающихся друг на друга динамических петлевых фигур. Наличие цистеинов в структуре N-белка и образование ими дисульфидных связей служили бы препятствием как при формировании плотной

упаковки рибонуклеопротеина в вирионе, так и при высвобождении его при репликации. В отличие от других структурных белков, запреты в составе гена N-белка на триплеты UGC и UGU, кодирующие цистеин, жестко ограничивает в нем мутации по триптофану, тирозину и фенилаланину; меньшие ограничения проявляются по содержанию серина, аргинина и глицина, кодируемых большим количеством триплетов.

Для описания особенностей изменения S-белка коронавируса обратимся сначала к рисунку 2, где приведена схема организации генома и его S-белка.

Последний функционирует в вирионе в виде тримера, и им осуществляется вход вируса в клетку через взаимодействие с клеточным рецептором. У SARS-CoV им является ангиотензин-конвертирующий фермент 2, распределенный в различных тканях человека [6]. Для выполнения своей функции S-белок подвергается серии структурных перестроек, позволяющих экспонировать его пептид слияния. Функционально в S-белке различают три области: эктодомен, связывающийся непосредственно с клеточным рецептором, индуцируя процесс слияния вириона с клеткой, трансмембранный и короткий цитоплазматический домены. В S-белке различают 2 субъединицы: S1 и S2. S1 субъединица формирует головку S-белка, и в ее С-концевой области располагается рецептор-узнающий домен, а в S2 субъединице – пептид слияния, к которому прилегают последовательно два гептадных повтора, трансмембранный и цитоплазматический домены. Под влиянием активации протеаз, локального сдвига pH и связывания ионов Ca^{2+} происходит расщепление S на S1 и S2 (ориентируясь на S-белок SARS-CoV, предполагаемый сайт расщепления в S-белке SARS-Cov-2 приходится на позицию 697) с экспонированием пептида слияния, реализующего образование эндосомы, включающей в себе вирус.

Рисунок 2. Схема организации генома коронавируса SARS-Cov-2 и доменов в его S-белке**Figure 2. Schematic representation of the genome organization (top) and functional domains of S-protein (bottom) for SARS-Cov-2**

Примечание. В верхней части приведена схема расположения в геноме SARS-Cov-2 последовательностей, кодирующих белки, в нижней – схема доменов S-белка. Обозначения: ORF1ab – полипротеин 1ab, S – спайковый, E – мембранный, M – мембранный, N – нуклеопротеиновый белок, 3a, 6, 7a, 8 and 10 – дополнительные белки, SP – сигнальный пептид, RBD – рецептор-связывающий домен, RBM – рецептор-связывающий мотив, FP – пептид слияния, HR – гептадный повтор, TM – трансмембранный домен, CP – цитоплазматический домен.

Notes: ORF1ab – orf1ab polyprotein, S – spike, E – envelope, M – membrane, and N – nucleocapsid, proteins, S1 and S2 are the subunits of the S protein, CP – cytoplasm domain, FP – fusion peptide, HR – heptad repeat, RBD – receptor-binding domain, RBM – receptor-binding motif, SP – signal peptide; TM – transmembrane domain, 3a, 6, 7a, 8 and 10, the accessory genes

Две функционально разные субъединицы в S-белке SARS-Cov-2 проявляют разные тенденции в изменении их первичной структуры. Длина S-белка увеличилась на 18 аминокислот, и на рисунке 3 видно, весь этот прирост приходится на S1 субъединицу. За исключением цистеина, пролина, тирозина и триптофана, доли большинства аминокислот в нем подверглись существенным изменениям (см. табл. 1). Особенно следует отметить возрастание доли основных аминокислот (аргинина, лизина и гистидина) при большем снижении числа дикарбоновых аминокислот. Для уточнения локализации этих изменений в таблице 1 приводятся дополнительно данные по аминокислотному составу каждой из субъединиц S-белков SARS-Cov-2 и SARS-CoV. Примечательно, что в S1 субъединице на 6 остатков возросла доля аргинина при уменьшении на 1 остаток лизина

и на 7 остатков уменьшилась доля дикарбоновых аминокислот. Результатом этих изменений в количественных соотношениях основных (без учета доли гистидина) и кислых аминокислот (59 : 54) S1 субъединица SARS-Cov-2 обрела положительную заряженность, свойственную поверхностным белкам вирусов с известной высокой контагиозностью: гриппа, кори, паротита и краснухи, гепатита А и Е, а также ротавирусов (табл. 3), и это дает основание предположить, что положительная полярность поверхностных белков вирусов служит молекулярным маркером их высокой контагиозности. Кроме того, в основном в S1 сосредоточены все существенные изменения по содержанию других аминокислот. Выявленные особенности первичной структуры S1 позволяют спрогнозировать отсутствие (либо слабое взаимодействие) перекрестного взаимодействия SARS-Cov-2 с антителами к SARS-CoV. В S2

Таблица 3. Аминокислотный состав поверхностных белков контагиозных вирусов.**Table 3. The amino acid content of the surface proteins in contagious viruses**

	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
в.краснухи (E1)/Rubella v., (E1)	9	24	17	16	21	47	24	34	11	40	55	16	15	13	46	3	12	17	22	39
в.краснухи (E2)/Rubella v., (E2)	1	19	20	10	4	30	15	28	2	14	36	6	9	6	30	6	6	9	10	21
в.краснухи (CP)/Rubella v., (CP)	3	41	6	16	17	40	2	20	3	12	32	4	7	6	29	5	5	15	17	20
в.паротита (HN)/Mumps v., (HN)	16	21	7	18	17	34	17	56	37	41	31	27	7	26	38	12	44	25	57	51
в.паротита (F)/Mumps v., (F)	19	17	8	14	18	16	14	57	61	37	48	16	2	15	17	9	38	36	61	35
в.кори (H)/Measles v., (H)	31	32	16	34	27	35	13	65	35	49	32	24	9	25	40	16	31	18	49	36
в.кори (F)/Measles v., (F)	22	30	8	18	24	20	15	67	50	37	40	20	2	8	47	12	25	25	53	33
в.гриппа (HA)/Influenza v., (HA)	42	18	15	26	35	20	15	46	37	36	34	27	10	19	40	7	41	15	47	36
ротавирус X (VP4)/Rotavirus, (VP4)	57	36	13	53	42	27	6	65	60	46	45	38	4	41	44	18	53	34	71	70
ротавирус C (VP4)/Rotavirus, (VP4)	35	32	9	47	23	24	5	55	58	47	38	40	12	33	35	18	66	27	82	58
в.гепатита A (VP2)/Hepatovirus A, (VP2)	8	8	9	9	12	10	2	21	13	20	13	10	3	10	15	2	8	14	16	19
в.гепатита A (VP3)/Hepatovirus A, (VP3)	10	11	5	13	7	13	7	15	14	20	17	10	4	16	11	7	13	13	18	22
в.гепатита E (CP)/Hepatovirus E, (CP)	10	49	12	30	23	53	4	66	22	44	70	24	7	18	52	9	23	25	55	64

Примечание: в скобках указана принятая аббревиатура поверхностных белков вирусов.

Note: the protein abbreviations (according to <http://www.nextprot.org>) are in parentheses.

Рисунок 3. Выравненные первичные структуры S-белков SARS-Cov-2 и SARS-CoV
Figure 3. The alignment of the coronavirus S sequences

```

1 MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQ--LPPAYTN--SFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL
1 MF+FL+ L L S ++ T P YT S RGVYYPD++FRS L+ TQDLFL
1 MFIFLLFLTLTSGSGLDRCTTFDDVQAPNYTQHTSSMRGVYYPDEIFRSDTLYLTLQDLFL
57 PFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTKTS
61 PF+SNVT FH I+ F NPV+PF DG+YFA+TEKSN++RGW+FG+T+++K+QS
61 PFYSNVTGFHTIN-----HTFGNPVIPPFGDGIYFAATEKSNVVRGWVFGSTMNKSSQS
117 LLIVNNATNVVIKVFCEFOFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPF
++I+NN+TNVVI+ C F+ C++PF V + ++ ++ +A NCTFEY+S F
114 VIIINNSTNVVIRACNFELCDNPFPAV----SKPMGTQTHMTLFDNAFNCTFEYISDAFS
177 MDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPOGFSALEPLVDLPIGINIT
+D+ K GNFK+LREFVFNK DG+ +Y + PI++VRDLP GF+ L+P+ LP+GINIT
170 LDVSEKSGNFKHLREFVFNKDGFLYVYKGYQPIDVVRDLPSGFNTLKPIFKLPLGINIT
237 RFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAAAYVGYLQPRTEFLKYNENGTITDAVDCALDPL
F+ +L + +P W AAAY+VGYL+P TF+LKY+ENGTITDAVDC+ +PL
230 NFRAIL----TAFSPAQDI--WGTSAAYFVGYLKPTTFMLKYDENGITITDAVDCSQNPL
297 SETKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVOPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRK
+E KC++KSF ++KGIYQTSNFRV P+ +VRFPNITNLCPFGEVFNAT+F SVYAW RK
284 AELKCSVKSFEIDKGIYQTSNFRVVPVSGDVVRFPNITNLCPFGEVFNATKFPVYAWERK
357 RISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTNVYADSFVIRGDEVROIAPGQTG
+ISNCVADYSVLVNS FSTFKCYGVS TKLNLDLCTNVYADSFV++GD+VRQIAPGQTG
344 KISNCVADYSVLVNSTFFSTFKCYGVSATKLNLDLCTSNVYADSFVVKGDVVRQIAPGQTG
417 KIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNLDLCKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFFERDISTEIQAG
IADYNYKLPDDF GCV+AWN+ N+D+ GNYNY YR R L+PFFERDIS +
404 VIADYNYKLPDDFMGCVLAWNTRNIDATSTGNYNYKYRYLRHGKLRPFFERDISNVFSPD
477 STPCNGVEGFNCYFPLOSYGFPQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKSTNLVKN
PC NCY+PL YGF T G+GYQPYRVVLSFELL+APATVCGPK ST+L+KN
464 GKPCPT-PALNCYWPLNDYGFYTTTGIGYQPYRVVLSFELLNAPATVCGPKLSTDLKN
537 KCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFOQFGRDIADTTDAVRDPOTLEILDITPCSFGGVS
+CVNFNFNGLTGTGVL T S+K+F PFOQFGRD++D TD+VRDP+T EILDI+PC+FGGVS
523 QCVNFNFNGLTGTGVLTPSSKRFQPFQFGRDVSDFTDSVRDPKTSEILDISPACFGGVS
597 VITPGTNTSNQAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHV
VITPGTN S++VAVLYQDVNCT+V AIHADQLTPT WR+YSTG+NVFQT+AGCLIGAEHV
583 VITPGTNASSEVAVLYQDVNCTDVSTAIHADQLTPTAWRIYSTGNVVFQTOAGCLIGAEHV
657 NNSYECDIPIGAGICASYQTQNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPT
+ SYECDIPIGAGICASY T + RS + +SI+AYTMSLGA++S+AYSNN+IAIPT
643 DTSYECDIPIGAGICASYHTVS----LLRSTSQKSIVAYTMSLGAESSIAYSNNITIAIPT
717 NFTISVTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTECNLLQYGSFCTQLNRALTGLIAVEQDK
NF+IS+TTE++PVSM KTSVDC MYICGDSTEC+NLLQYGSFCTQLNRAL+GIA EOD+
699 NFSISITTEVMPVSMKTSVDCNMYICGDSTECANLLQYGSFCTQLNRALSGIAAEQDR
777 NTOEVAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPKPSKRSFIEDLLFNKVTLDAGFIKO
NT+EVAQVKQ+YKTP +K FGGFNFSQILPDP KP+KRSFIEDLLFNKVTLDAGF+KQ
759 NTREVAQVKQMYKTPTLKYFGGFNFSQILPDPKPTKRSFIEDLLFNKVTLDAGFMKQ
837 YGDCLDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAIQI
YG+CLGDI ARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDMIA YT+AL++GT T+GWTFGAGAAIQI
819 YGECLDINARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDDMIAAYTAALVSGTATAGWTFGAGAAIQI
897 PFAMQAYRFNGIGVTONVLYENQKLIANQFNQSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVNQNA
PFAMQAYRFNGIGVTONVLYENQKLIANQFN AI +IQ+SL++T++ALGKLQDVVNQNA
879 PFAMQAYRFNGIGVTONVLYENQKLIANQFNKAIQIQLSTTTSTALGKLQDVVNQNA
957 QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLOSLQTYVTQQLIRAA
QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLOSLQTYVTQQLIRAA
939 QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLOSLQTYVTQQLIRAA
1017 EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGHYHLSFPQAPHGCVVFLHVTYVPAQEKNT
EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGHYHLSFPQ+APHGCVVFLHVTYVPAQEKNT
999 EIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGHYHLSFPQAPHGCVVFLHVTYVPAQEKNT
1077 TAPAICHGDKAHFPREGVFSNGTHWFTVORNFYEQIITTDNTFVSGNCDVVIGIINNNT
TAPAICH+GKA+FPREGVFN NGT WF+TORNF+ PQIITTDNTFVSGNCDVVIGI+NNNT
1059 TAPAICHEGKAYFPREGVFNNGTSWFTITQNFYEQIITTDNTFVSGNCDVVIGIINNNT
1137 VYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES
VYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES
1119 VYDPLQPELDSFKEELDKYFNHTSPDVLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNES
1197 LIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMTIIMLCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKF
LIDLQELGKYEQYIKWPWY+WLGFIAGLIAIVMTI+LCCMTSCCSCLKG CSCGSCCKF
1179 LIDLQELGKYEQYIKWPWYVWLGFIAGLIAIVMTIIMLCMTSCCSCLKGACSCGSCCKF
1257 DEDDSEPVKGVKLYHT 1273 (a.k.)
DEDDSEPVKGVKLYHT
1239 DEDDSEPVKGVKLYHT 1255 (a.k.)

```

Примечание. Первая и третья строки – соответственно S-белки SARS-Cov-2 и SARS-CoV, вторая строка – «выровненная» последовательность.
Note: The first and third lines are the S-proteins of SARS-Cov-2 and SARS-CoV accordingly, the second line is its aligning sequence.

субъединице SARS-Cov-2 количественное соотношение основных и кислых аминокислот (44:56) близко к таковому для S2 субъединицы SARS-CoV(45:54), т. е. в ней сохранилась отрицательная полярность, а точнее – она даже усилилась, так как уменьшилась доля аргинина. С учетом меньших изменений в содержании других аминокислот S2 субъединицу можно рассматривать как более консервативную, чем S1 субъединицу.

Множество изменений в первичной структуре S1 субъединицы (протяженные вставки и замены, приобретение положительной полярности), затрагивающих и ее рецептор-связывающей домен, допускает предположение об изменении специфичности, которая могла бы проявляться в ее расширении, т. е. приобретением этим доменом способности узнавать нескольких рецепторов, что расширяет тропность и, соответственно, облегчает и ускоряет трансмиссивность и чем можно было бы объяснить высокую контагиозность SARS-Cov-2. Реальным примером того, что увеличение размеров распознающей молекулы влечет у нее полиреактивность, служат антитела с перекрестной нейтрализующей активностью, выделенные как у пораженных ВИЧ пациентов, так и у пациентов, перенесших грипп. Характерная особенность таких антител в аномальной структуре – более длинные переменные структуры Н-цепей, порождаемые множеством соматических мутаций их генов в герминальных центрах В-клеток [7,8]. Кроме того показано, что диверсификация V-области антител может реализоваться неканоническим путем – вставкой длинных пептидных фрагментов из других белков [9]. Необычность структуры S-белка SARS-Cov-2, по сравнению с таковой SARS-CoV, проявляется множеством протяженных вставок в ее S1 субъединице, что порождает сомнения о естественном их происхождении. Из 4 вставочных пептидов VSGTNGT был найден среди 12 000 белков человека только в ассоциированном с лизосомой гликопротеине 1; YYHK встречался лишь в одном белке вируса герпеса 8 и в 9 белках человека, пептиды ALHR и NSPR встречались во множестве белков человека и поражающих его вирусов. Оправданием их природного (вероятно, рекомбинантного) происхождения в S-белке SARS-Cov-2 может служить лишь протяженность эпохи (возможно, 15–17 лет) его эволюции от S-белка SARS-CoV.

Особенность генетического кода S-белка SARS-Cov-2 (как наиболее длинного среди поверхностных белков вирусов) – исключение из него триплетов CGA и CCA, кодирующих соответственно аргинин и пролин – отсутствующая в таковом у SARS-CoV. С целью уточнения, какие запреты приходятся на каждую субъединицу S-белка SARS-Cov-2, был выполнен анализ генетического кода обеих субъединиц. У S1 в генетическом коде исключены триплеты CCG (пролин), CGC и CGA (аргинин), а у S2 – GGG (глицин), TCG (серин), CGG и CGA (аргинин) (см. рис. 1). Следовательно,

выявленные исключения триплетов из генетического кода распространяются на весь S-белок либо избирательно на его субъединицы. В обоих случаях они служат для обеспечения структурно-функциональной консервативности S-белка. Помимо S-белков представителей *Coronavirinae*, исключение триплетов из генетического кода распространено в белках слияния класса I и у представителей *Orthomyxoviridae*, *Filoviridae*, *Pneumoviridae*, *Retroviridae*, *Arenaviridae* и *Paramyxoviridae*.

Для объяснения выявленных запретов нами выбран формат представления таблиц генетического кода (см. рис. 1), использованный для иллюстрации в нем инвариантностей [10]. В их левой половине сгруппированы квартеты триплетов одного корня, кодирующие только одну аминокислоту, а в правой – квартеты триплетов одного корня, кодирующие не одну аминокислоту. (За корень триплета приняты его первый и второй нуклеотиды.) На рисунке 1 видно, что все исключения касаются триплетов, расположенных в левой половине таблицы. Поскольку и у других вирусов исключения триплетов из генетического кода белков также связано с триплетами левой половины (т.е. с теми аминокислотами, которые кодируются 4 или 6 триплетами), то эту особенность можно рассматривать как правило исключения триплетов из генетического кода белков вирусов, геном которых принадлежит АТ-типу. Оно не распространяется на короткие белки, а также на те белки, в составе которых полностью исключен цистеин, как это имеет место в N-белке SARS-Cov-2. Редко исключаемыми оказываются и те триплеты серина, которые расположены в правой половине таблицы, но это не нарушает общее правило: исключаемыми являются триплеты тех аминокислот, которые кодируются 4 или 6 триплетами.

Одно из объяснений проявления исключений триплетов из генетического кода белков заключается в том, что они связаны с сохранением структурообразующего остова (каркаса) и функциональной идентичности белка, который подвержен частым и значительным изменениям, что характерно для поверхностных белков вирусов. Исключение триплетов свидетельствует, во-первых, об ограничении возникновения синонимических мутаций в пределах того квартета, из которого исключен или исключены триплеты. Во-вторых, налагается запрет мутирования в исключенный триплет триплетов других аминокислот, что находится в таблице генетического кода на одной вертикали или горизонтали, проходящие через исключенный триплет. Позиции этих аминокислот, по-видимому, являются важными для структурно-функциональной идентичности белка. Для их выявления полезно иметь в виду, что большинство мутаций совершается путем транзиций, что позволяет минимизировать при поиске число потенциальных аминокислот, на которые распространяется запрет мутирования. Однако приведенные объяснения

описывают лишь последствия исключения триплетов из генетического кода белка, не раскрывая, почему запрещенный триплет не может использоваться для кодирования той аминокислоты, в квартете триплетов которой введен запрет. Истинная же природа исключения триплета из квартета триплетов одного корня связана, вероятно, с разной ролью триплетов в мРНК при котрансляционном сворачивании белка. Исключение синонимического триплета, по-видимому, предотвращает варианты порождения биологически неактивных белков. Все же исключенные триплеты из генетического кода S1 и S2 субъединиц S-белка SARS-Cov-2 (как и у белков слияния класса I представителей выше упомянутых родов вирусов) характеризуются тем, что в них 2 или 3 составляющих их нуклеотида обязательно являются G и/или C. Поскольку комплементарное взаимодействие между C и G более сильное, чем между A и T, геном коронавирусов принадлежит к АТ-типу и штаммам SARS-Cov-2 не свойственна выраженная вариабельность первичной структуры S-белка, то эта особенность исключения триплетов из генетического кода S1и S2 SARS-Cov-2 связана, вероятно, с регуляцией локальной скорости элонгации трансляции.

Таким образом, в S-белке SARS-Cov-2 его S1 субъединица подверглась сильным изменениям при консерватизме S2 субъединицы, обусловленном реализацией универсальной функции формирования эндосомы с включенном в нее вируса, в то время как среди структурных белков SARS-Cov-2 белки E, M и N характеризуются консервативностью, определяемую их ролью в упаковке геномной РНК. Консервативность самих первичных структур этих белков не исключает изменение их конформаций, задаваемых вторичной и третичной структурами, поскольку для каждого из этих белков характерно множество синонимических замен в их мРНК. Вариации синонимических замен в кодонах, как известно, способны изменять котрансляционное сворачивание белков в клетке, и в случае вирусов соответственно изменять свойства вирионов. Последние могли бы проявляться в формообразовании вирионов, изменении характера упаковки генома или топографии иммунных эпитопов.

Наиболее эффективный путь предотвращения инфекционных болезней – вакцинация населения. Однако на сегодняшний день вакцина против SARS-Cov-2 пока не создана. Изменения аминокислотного состава S1 субъединицы придали ей положительную полярность, что позволяет высказать рекомендации по ее блокированию в вирусе, попавшего в дыхательные пути, используя естественные, особенно пищевые (например, лимон, ягоды), средства, органические кислоты которых закисляли бы окружение вируса. Локализованные в верхних отделах вирионы можно было бы блокировать чаепитием. Поскольку коронавирусы поражают преимущественно нижние отделы дыхательного

тракта, то эффективным средством их блокирования были бы ультразвуковые ингаляции слабых кислых растворов, не столь длительные, сколько частые, особенно в начальной стадии инфекции. Прием аскорбиновой кислоты, по-видимому, также может быть рекомендован для блокировании трансмиссии SARS-Cov-2. Закисление окружения вириона, нейтрализуя положительно заряженные аминокислоты, экспонированные к водной фазе, изменит конформацию S-белков в составе их тримеров, что будет блокировать их взаимодействие с клеточным рецептором. На стадии развившейся пневмонии эти рекомендации могут оказаться уже неэффективными и необходима симптоматическая терапия.

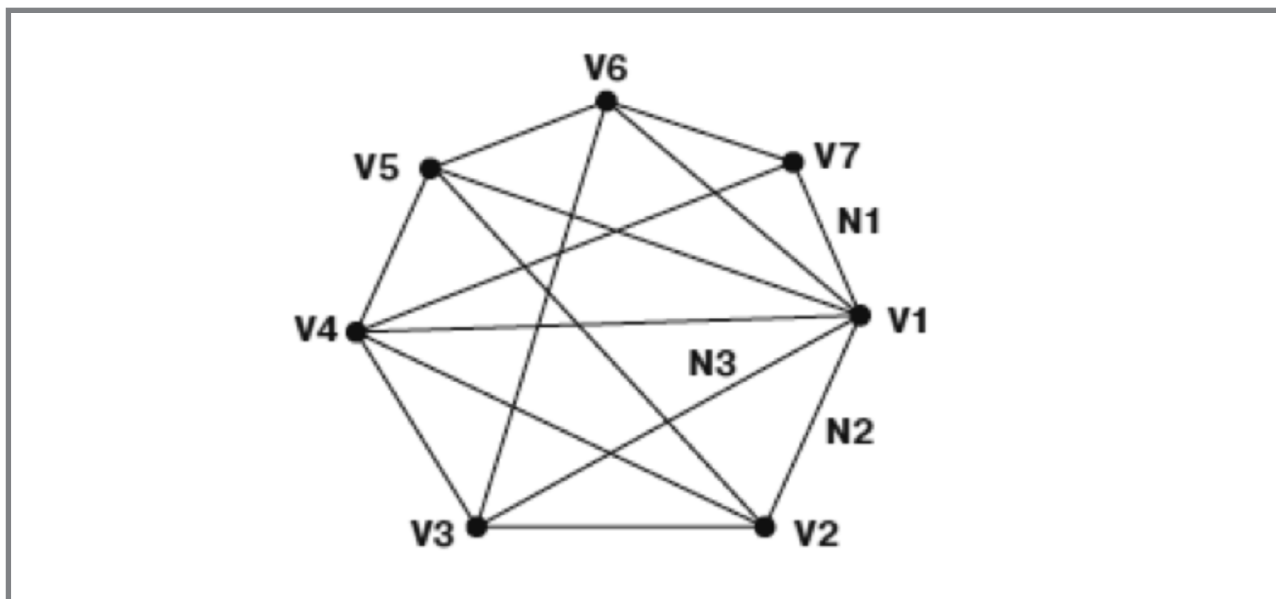
Что касается восприимчивости человека к SARS-Cov-2, то она определяется свойствами самого вируса противостоять ИС хозяина и подвержена влиянию как коллективных, так и индивидуальных факторов. В числе первых географические (температура, влажность, радиация), этногенетические, культуральные факторы и характер национальных программ вакцинопрофилактики, формирующих в государстве коллективный иммунитет населения. В индивидуальном плане она будет в первую очередь зависеть от возраста, состояния ИС, личной инфекционной и иммунной историей. Последние определяется количеством и составом воспринятых индивидуумом вакцинаций, перенесенными инфекциями и носительством возбудителей хронических инфекций, а в более широком плане и личным микробиомом особенно. В частности, наличие стрептококков в нижних отделах дыхательных путей может усугублять патогенез инфекционного процесса, вызываемого SARS-Cov-2. Тейхоевые кислоты клеточной оболочки грамположительных бактерий, как известно, являются полианионами, в то время как S1 субъединица SARS-Cov-2 имеет положительную полярность, что может благоприятствовать их ассоциированию друг с другом, поддерживать сохранение SARS-Cov-2 в дыхательных путях и провоцировать пневмонию смешанной этиологии (вирусной и бактериальной) аналогично тому, как это происходит, по-видимому, и в случае гриппозной инфекции, поскольку гемагглютинин вирусов гриппа характеризуется выраженной положительной полярностью.

Сейчас пришло уже понимание, что возникновение инфекционного заболевания и его клиническая картина есть результат сложного взаимодействия множества факторов, накладывающихся на патогенетические механизмы вновь вторгшегося в организм инфекционного агента. Множественность сценариев развития инфекционного заболевания в значительной степени может определяться существованием пептидного континуума родства белков (ПКРБ) человека и инфекционных агентов.

Консервативной особенностью эволюционной иерархии всех живых организмов и сопутствующих им вирусов является единство

Рисунок 4. Схематическое представление в виде графа пептидного (иммуноэпитопного) континуума родства белков

Figure 4. Schematic representation of peptide (immunoepitope) continuum of protein relationship as graph



механизмов их белок-синтезирующего аппарата и принципов структурной организации самих белков. Реализуемое в эволюции многообразие белковых последовательностей существенно меньше потенциально возможного. Основной способ увеличения размеров и числа белков, а также возникновения их разнообразия связан с генными дупликациями и их мозаичными комбинациями, причем большинство генов белков являются разорванными и составленными из разного числа экзонов и интронов [11]. При этом первичные структуры белков различных организмов (вирусов, прокариот, эукариот) обнаруживают блочное родство, то есть их последовательности родственны не по всей длине, а лишь по отдельным протяженным блокам, причем разветвленная сеть блочного родства охватывает белки, глубоко различающиеся по своим функциям. Это послужило основанием ввести понятие ПКРБ. Последний проявляется в полной мере как среди вирусов, так и между вирусами и человеком. Частным проявлением ПКРБ служит иммуноэпитопный континуум родства белков (ИЭКРБ), так как рассеянные гомологичные фрагменты в белках сравнимы с длиной иммунных эпитопов (ИЭ), презентруемых главными комплексами гистосовместимости (МНС) классов I и II соответственно Т- и В-лимфоцитам. Как известно, МНС I распознают пептиды длиной в 9 аминокислот, МНС II – в 14 аминокислот. Практически для каждого белка можно найти пептиды в 9 аминокислот из других белков, которые полностью «охватывали» бы его первичную структуру. В случае же пептидов длиной в 14 аминокислот «охватить» ими полностью первичную структуру крупных белков практически невозможно [3,11].

Распространенность ПКРБ (как и ИЭКРБ) на SARS-Cov-2 иллюстрируется наличием у него

в белках фрагментов, гомологичных белкам человека и патогенных для человека вирусов. В таблицах 4 и 5 приводятся некоторые примеры из большого числа гомологичных фрагментов длиной в 9 и 14 аминокислот S-белка и белков человека и других вирусов соответственно. Крупные размеры S-белка обуславливают его родство со множеством белков разных организмов, в том числе и с разными вирусами: эндогенным ретровирусом, со всеми вирусами герпеса, гепатитов В и С, гриппа, полиовирусом и вирусом краснухи. Особенно следует отметить наличие множества гомологичных последовательностей между S-белком SARS-Cov-2 и структурными белками респираторно-синцитиального вируса, что при общности обоих вирусов по тканевому тропизму и хозяевам позволяет объяснить их родство проявлением обоюдной генетической рекомбинации, хотя их геномные РНК имеют разные полярности. ПКРБ (как и ИЭКРБ) схематично можно было бы представить в виде графа, узлами которого (точки на графе) являются сами вирусные белки. Каждый узел (белок) в графе может быть идентифицирован длиной белка либо его первичной структурой. Соединяющие узлы графа ребра указывают на наличие у них родственных пептидов, а числовые значения N над ребрами (на рис. 4 в качестве примера условно представлены N только на 3 ребрах) отражают число таких родственных пептидов у соответствующей пары вирусных белков.

Проявление ИЭКРБ при инфекциях не будет простым и однонаправленным и зависит от отношения патоген–хозяин. Возбудители могут вызывать в организме необратимые или трудно обратимые состояния, не контролируемые ИС. Одна из причин – наличие у инфекционного патогена специальных механизмов, позволяющих ему избегать ИС

Таблица 4. Гомологичные фрагменты S-белка SARS-Cov-2 и белков других вирусов
Table 4. The homologous fragments of the SARS-Cov-2 S-protein and other virus proteins

P V A I H A D Q L (621-629)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
P V N I D A D Q L (387-395)	Gag полипротеин,ERV K 113/ Gag polypeptide,ERV K member 113
T Q E V F A Q V K (778-786)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
T Q S V Q A Q V K (733-741)	гликопротеин B, HHV 7/envelope glycoprotein B, HHV 7
A Q V K Q I Y K T (783-791)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
A Q V K T I F K T (132-140)	ДНК геликаза,HHV 6A/DNA replication helicase HHV 6A
S S S G W T A G A (254-262)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
S S S I W A A G A (212-220)	рибонуклеозид-дифосфат редуктаза,HHV2/ ribonucleoside-diphosphate reductase,HHV 2
L V L L P L V S S (5-13)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
L C D L P L V S S (471-479)	ранний фосфопротеин p84, HCMV/early phosphoprotein p84, HCMV
G G F N F S Q I L (798-806)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
S G F N F S Q I D (610-618)	гликопротеин оболочки,HHV 8/Envelope glycoprotein HHV 8 type
D I A D T T D A V (568-576)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
D L A D T K D A V (1614-1622)	денеддилаза, HHV 1/ deneddylase, HHV 1
F N G I G V T Q N (906-914)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
F N W T G V T Q N (141-149)	гемагглютинин,вирус гриппа H3N2/hemagglutinin, H3N2
T N S P R R A R S (678-686)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
T P S P R R R R S (189-197)	e антиген, вирус гепатита B/e antigen, HBV
E K G I Y Q T S N (309-317)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
E K G I L F T S N (1335-1343)	полипротеин, полиовирус/polypeptide, poliovirus
T A P A I C H D G (1077-1085)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
T A P A P C H A G (119-127)	E2-белок, вирус краснухи/E2 envelope protein,rubella virus
D C T M Y I C G D (737-745)	S-белок, SARS-Cov-2/S protein , SARS-Cov-2
D C T M L V C G D (2730-2738)	полипротеин, HCV/polypeptide, HCV

Notes: ERV- human endogenous retrovirus, HHV – human herpes virus, HCMV – human cytomegalovirus, HBV – hepatitis B virus, HCV – hepatitis C virus, H3N2 –influenza virus H3N2

Problem-Solving Article

Таблицы 5. Гомологичные фрагменты S-белка SARS-Cov-2 и белков человека

Table 5. The homologous fragments of the SARS-Cov-2 S protein and human proteins

H L M S F P Q S A P H G V V	(1048-1061) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
H L P S F Q Q S A F N R V V	(1312-1325) лизин-специфическая деметилаза 5a/Lysine-specific demethylase 5A
S S V L H S T Q D L F L P F	(45-58) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
S S P L C L T Q D E F H P F	(3-16) ядерный фактор 1 C типа/Nuclear factor 1 C-type
T G V L T E S N K K F L P F	(549-562) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
T I F L T E S N K S V L Q F	(280–293) калиевый потенциал-зависимый канал/ Potassium voltage gated channel subfamily B member 2
S L S S T A S A L G K L Q D	(937-950) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
S L S S T A T V L L V L E D	(655-668) протокадгерин гамма C5/Protocadherin gamma-C5
Q K E I D R L N E V A K N L	(1180-1193) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
Q E E I V R L N S K K K N L	(478-491) интерсектин-2/Intersectin-2
E L D S F K E E L D K Y F K	(1144-1157) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
E L A S N K E W L D K I E K	(1322-1335) спектрин бета-цепь/Spectrin beta chain
M F V F L V L L P L V S S Q	(1-14) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
M D P F L V L L H S V S S S	(1-14) Fas-ассоциированный белок с доменом смерти/ FAS-associated death domain protein
T P G D S S S G W T A G A A	(250-263) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
T T G S S S S G V T L G I A	(1635-1648)муцин-16/Mucin-16
T G R L Q S L Q T Y V T Q Q	(998-1011) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
K G L V Q A L Q T K V T Q Q	(1142-1155) синтаза жирной кислоты/Fatty acid synthase
T R G V Y Y P D K V F R S S	(33-46) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
T R G F T A P S K H F R S S	(271-284) аносмин-1/Anosmin-1
S F K E E L D K Y F K N H T	(1147-1160)S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
Q F K E E I S K R F K S H T	(60-73) убиквилин-1/Ubiquilin-1
A T K M S E C V L G Q S K R	(1026-1039)S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
T T D D S I C V L G I S K R	(712-725) 6-фосфофруктокиназа тип C/6-phosphofructokinase type C

T T L D S K T Q S L L I V N (108-121) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
 | | | | | | | | |
 S T L D S S T G S L L K T N (377-390) внутриядерный мембранный белок/Inner
 nuclear membrane Protein
 I T G R L Q S L Q T Y V T Q (997-1010) S-белок, SARS-Cov-2/S protein, SARS-Cov-2
 | | | | | | | | |
 I T E Y L A S L S T Y N D Q (10-23) интерлейкин-33/Interleukin-33

хозяина. Каждый вирус обладают своим набором механизмов «преодоления» ИС хозяина, дезактивирующих его врожденный и адаптивный иммунитет. В качестве триггеров, запускающих патологические реакции в организме могут, выступать как продукты транскрипции и репликации вирусного генома, так и вирусные белки. Особенность инфекций – нарушение выделительных процессов и накопление в организме продуктов распада вызвавшего ее агента, приводящие к РНК- и/или ДНКемии и пептидемии. Высвобождаемые при деградации фрагменты вирусных компонентов являются активными соучастниками дезорганизации ИС и полисистемного поражения организма в результате нарушения его глобального регуляторного континуума. (Под последним понимается совокупность всех регуляторных систем организма, способных реагировать на возникающие внешние и внутренние стимулы). Именно фрагменты протеолиза инъецированных в организм вакцин обуславливают их реактогенность и поствакцинальные осложнения, поскольку защитная реакция ИС на «несвое» проявляется в его уничтожении. Применительно к вирусным белкам защитная реакция ИС реализуется через последовательную протеолитическую деградацию их до аминокислот, и аргументом, подтверждающим существование такого сценария, могло бы быть выявление в вирусных белках фрагментов, гомологичных различным цитокинам, как возможных промежуточных продуктов их распада. Выщепление таких фрагментов из вирусных белков может происходить при участии как клеточных, так и вирусных протеаз. У коронавирусов протеазы запрограммированы в геноме.

Свойственное S-белку SARS-Cov-2 большее содержание лизина и аргинина, по сравнению с S-белком SARS-Cov, замечательно и тем, что он (как и N-белок) становится дополнительно мишенью клеточных протеаз трипсинового ряда, так как участниками их атаки в белках нередко служат дипептиды из аргинина и лизина, хотя описано немало отступлений от этого правила. По сравнению с другими протеазами, трипсиноподобные протеазы наиболее распространены в органах и тканях. Важным условием области доступности дипептидов из аргинина и лизина этим протеазам является отсутствие в качестве ближайшего соседа с карбоксильного конца пролина и локализация самого дипептида в такой области белка, которая не вовлечена в образование структур более сложного

порядка. Наличие в первичной структуре S-белка SARS-Cov-2 четырех дипептидов из аргинина и лизина потенциально увеличивают выщепление из него более разнообразного репертуара вирусных пептидов со своим спектром патофизиологического действия, влияющего на регуляторный континуум организма и определяющего специфику патогенеза инфекционного процесса. Не исключено, что и особенности метаболизма S-белка коронавируса, как наиболее сильно (по сравнению с их другими белками) варьирующего по своей первичной структуре, входят в число скрытых факторов, обуславливающих уникальность и разнообразие коронавирусов.

Для организма особенно опасные и тяжелые проявления вирусной инфекции связаны с иммуносупрессией и цитокиновым штормом. Последний характеризуется системной, потенциально летальной воспалительной реакцией и увеличением во много раз в циркуляции концентрации цитокинов, что ведет к развитию тяжелой клинической картины. Эта неконтролируемая активация ИС поддерживается, возможно, не только высвобождаемыми ее же клетками цитокинами, но и продуктами распада белков (гомологичными различным цитокинам) активно размножающихся в организме вирионов. Анализ показал, что S-белок SARS-Cov-2 содержит в своей первичной структуре множество фрагментов, гомологичных различным белкам ИС: интерлейкинам, интегринам, различным рецепторам и компонентам комплемента. Примечательно, что хотя S-белок SARS-Cov-2 длиннее S-белка SARS-CoV, в нем заметно меньше последовательностей, гомологичных белкам ИС, чем возможно объясняется меньшая от SARS-Cov-2 летальность.

Другая причина отягощения инфекционного процесса связана непосредственно с ИЭКРБ. В частности, максимальный уровень связности вирусных белков с белками человека по пептидам длиной в 9 аминокислот должен бы обуславливать слабую «видимость» их для CD8 Т-лимфоцитов, поскольку из организма элиминируются способные к их распознаванию CD8 Т-лимфоциты, и лишь частичную распознаваемость пептидов длиной в 14 аминокислот как чужеродных CD4 Т-лимфоцитами. Частичная распознаваемость ИЭ вирусных белков как чужеродных CD4 Т-лимфоцитами сужает их потенциал реагирования на вирус и объясняет феномен иммунной доминантности в аспекте способности ИС реагировать лишь на часть ИЭ из их

большого множества [11]. Индукция же иммунного ответа на вирус ведет к появлению в организме антител, способных распознавать и блокировать, соответственно, те белки хозяина, которые содержат родственные белкам вируса пептидные фрагменты, и к возникновению аутоиммунного заболевания.

Ярким примером проявления ПКРБ (и ИЭКРБ) служит гетерологичный иммунитет, под которым понимается феномен реактивации вторым неродственным вирусом Т- и В-клеток памяти, генерированных ранее в ответ на перенесенную инфекцию другим (первым) вирусом, когда белки обоих вирусов содержат гомологичные последовательности. (Гетерологичный иммунитет на инфекционный агент может быть обусловлен и предшествовавшими ему вакцинациями против других инфекционных агентов.) При этом влияние активированных Т- и В-клеток памяти может быть двояким. Если вновь синтезируемые антитела к первому вирусу способны нейтрализовать второй вирус, то это ослабляет инфекционный процесс, вызванный вторым вирусом. При отсутствии нейтрализующей активности наблюдается иммунная коллизия: цитокиновая дисрегуляция, проявляющаяся цитокиновым штормом и усилением воспаления и вызванным им гибелью клеток, отягощающими течение инфекции, вызванной вторым вирусом.

В числе других проявлений иммунных коллизий, вызываемых гетерологичным иммунным ответом, разрушение пула клеток памяти ИС, изменение клеточного репертуара ИС и паттернов иммунодоминантности эпитопов, предрасположенность к возникновению аутоиммунных болезней, селектирование вариантов вирусных ИЭ, избегающих иммунное узнавание, изменение патогенеза вирусной инфекции и специфики ее протекания, а также регуляции цитокинов для контроля инфекции [4,12–14]. При тяжелом течении инфекционного процесса есть основание заподозрить причастность к этому гетерологичного иммунного ответа. Сложности распознавания его связаны с необходимостью анализа репертуара Т- и В-лимфоцитов с идентификацией специфичности их рецепторов. Проведение такого анализа, как правило, невозможно в условиях обычной больницы. Поэтому патогенез гетерологичного иммунного ответа остается скрытым, и для клинициста он предстает явно чаще всего осложненным и тяжелым течением инфекционного процесса.

Выявленная биоинформационным анализом иммуноэпитопная связность S-белка коронавируса с белками других вирусов потенциально способна порождать разные формы течения вызываемого им респираторного синдрома, провоцируя в дополнение к нему обострение латентных либо хронических инфекций у пациента. Она охватывает разные вирусы (табл.4), и активация клеток

памяти, генерированных ИС на их присутствие в организме, способна порождать непредсказуемые сценарии иммунных коллизий гетерологичного иммунного ответа, худшим из которых является смертельный исход.

В этой связи нельзя не заметить, что, по сравнению со взрослыми, инфекционная история детей намного беднее, а иммунная (вакцинная) история «свежее», и проявление гетерологичного иммунитета у детей будет отличаться от такового у взрослых. Ранее эпидемиологические данные по проявлению гетерологичного иммунитета при вакцинации детей показали, что живые вакцины, подобно живой вакцине БЦЖ или аттенуированной коревой вакцине, имели протективный эффект, снижая заболеваемость и смертность от неродственных патогенов, что, возможно, связано со снижением чувствительности к инфекциям. Напротив, комбинированная вакцина против дифтерии, столбняка и коклюша ассоциировалась с вредными эффектами, как, например, с увеличением смертности от возбудителей, неродственных патогенам вакцины [15]. Вряд ли вызовет возражение мнение экспертов ВОЗ, признавших, что вакцины могут иметь гетерологичные (положительные и отрицательные) и неспецифические эффекты, и не представляется удивительным или неожиданным выявление связи между смертностью от COVID-19 в разных странах и тем, как давно и насколько широко в них применяли предназначенную для борьбы с туберкулезом вакцину БЦЖ [16]. Возможно, по этой причине у детей отмечается наименьшая уязвимость к поражению SARS-Cov-2, как и проявление связи прививки вакцины БЦЖ со снижением уровня заражения им населения.

Выявленный феномен с вакциной БЦЖ частично объясним концепцией ПКРБ (и ИЭКРБ) [11]. Геном микобактерий, из которых готовится вакцина БЦЖ, по крайней мере на 2 порядка больше, чем геном коронавирусов, и поэтому в составе белков микобактерий содержится множество фрагментов, гомологичных белкам коронавирусов. При инфицировании последними происходит активация иммунных клеток памяти, сформировавшихся в результате прививки вакцины БЦЖ и обладающих перекрестной специфичностью к белкам коронавирусов, т.е. против вируса включаются механизмы гетерологичного иммунитета. Им же можно было бы объяснить и эффективность поливалентных вакцин, состоящих из комбинации компонентов бактериального и вирусного происхождения и обеспечивающих защиту от совершенно разных по своей природе инфекций.

Для объяснения широкого протективного эффекта вакцины БЦЖ следует иметь в виду и вовлеченность в него других механизмов ИС. Изготавливаемая из туберкулезных микобактерий, вакцина БЦЖ содержит все классы биомолекул: нуклеиновые кислоты, белки, углеводы, липиды и комплексы из них, и поэтому сложная реакция

на нее связана с вовлечением не только механизмов адаптивной, но и врожденной ИС, которая реализует универсальные механизмы противостояния инфекциям. В частности, антитела, представленные 5 классами иммуноглобулинов, синтезируются разными линиями В-клеток и их индукция реализуется отличными механизмами. В противоположность В2-клеткам, осуществляющим тимус-зависимый (иммуногенный) синтез иммуноглобулинов с более высокой специфичностью и переключение синтеза с IgM на IgG, В1-клетки секретируют преимущественно IgM без гипермутирования зародышевых генов иммуноглобулинов, а сам синтез иммуноглобулинов является спонтанным и конститутивным и независимым от Т-клеток, что обусловило их название – естественные антитела. Независимо от их источника общим свойством иммуноглобулинов являются полиреактивность и аутореактивность, особенно в случае естественных антител [11]. Широта терапевтических эффектов вакцины БЦЖ объясняется, по-видимому, активацией инфекционным агентом порожденных БЦЖ иммунных клеток-памяти, синтезирующих полиреактивные естественные антитела. Помимо прямой нейтрализации и опсонизации инфекционного агента, естественные антитела через их Fc фрагменты связываются с Fc-рецепторами, расположенными на поверхности разных клеток ИС, запуская антитело-зависимое усиление цитотоксичности, фагоцитоза и связывания комплимента, т.е. активируют и рекрутируют эффекторные механизмы врожденной ИС.

При наличии у коронавирусов репликазы с редактирующей способностью и нефрагментарного генома вызывают сомнения по поводу отождествления их эпидемиологии с таковой вирусов гриппа и рассмотрения сценариев будущих ежегодных сезонных возвратов коронавирусных эпидемий прежде всего из-за резких различий в скорости мутирования генома обоих вирусов. Эти сомнения подкрепляются значительной разнесенностью SARS, MERS и Covid-19 по времени возникновения. Если на протяжении сезонной эпидемии гриппа социркулирует множество штаммов вируса гриппа с резко варьирующим числом мутаций в их генах гемагглютинаина, затрагивая более 300 позиций в его первичной структуре [17], то выполненный нами анализ показал удивительное сходство первичной структуры S-белков SARS-Cov-2 среди штаммов, выделенных в разных странах в начале пандемии. На протяжении пандемии возникают мутанты SARS-Cov-2, но маловероятно, что вариабельность первичной структуры их S-белков будет сопоставима с таковой гемагглютинаина вирусов гриппа. Не исключена возможность эпидемии (продолжение пандемии) Covid-19 в новом сезоне (и даже в нескольких сезонах), поражающей оставшуюся чувствительную к нему часть населения планеты, но потенциал контагиозности распространяющихся штаммов SARS-Cov-2 быстро

исчерпается из-за медленного мутирования гена его S-белка. Потребуется годы для обретения коронавирусом новшеств в S-белке, возрождающих их контагиозность. Но весьма вероятно, что коронавирусные нашествия будут наведываться к нам почаще, чем пандемии гриппа, судя по тому, что с 2002 г. по 2019 г. мир пережил 2 подавленные коронавирусные вспышки и сегодня преодолевает пандемию, а на период с 1918 по 2009 г. приходится только 4 пандемии гриппа. Из-за резких различий между вирусами гриппа и коронавирусами в скорости репродукции их геномов предсказуема разница в скорости распространении вызываемых ими эпидемий (пандемий). Геном вируса гриппа фрагментарный, и процесс репродукции всех его генов происходит одновременно, а позднее всего завершается репродукция самого длинного PB2 гена (2310 нуклеотидов) у вируса гриппа типа В. В отличие от вируса гриппа, геном коронавирусов – одноцепочечная (+) РНК длиной около 30 000 нуклеотидов, и, следовательно, время репродукции ее более чем на порядок выше, чем время репродукции гена PB2 вируса гриппа, что и объясняет более медленное распространение коронавируса, по сравнению с вирусом гриппа, особенно на начальной стадии эпидемии (пандемии), и более длинный у него инкубационный период. Эти особенности репродукции коронавирусов, как и состояние коллективного иммунитета, нельзя не учитывать при построении моделей распространения их эпидемий (пандемий).

Общность гемагглютинаина вируса гриппа и S1 субъединицы SARS-Cov-2 по преобладанию основных аминокислот над дикарбоновыми и высокому содержанию аминокислот с полярными боковыми группами, возможно, связана с распространением этих вирусов в осенний–зимний–весенний период, обеспечивающий в окружающей среде благоприятную гидрофильную среду для их поверхностных белков. С учетом большей разницы между количеством положительно и отрицательно заряженными аминокислотами в N-белке SARS-Cov-2, по сравнению с NP вирусов гриппа, снижение распространения SARS-Cov-2 можно ожидать позднее, чем спад эпидемии гриппа, – в конце весны или с наступлением лета. С повышением температуры окружающей среды в вирионах дестабилизируется связь N-белка с РНК, а сопутствующее ему снижение влажности окружающей среды деформирует связность S-белков в составе спайков из-за лишения экспонированных полярных боковых групп аминокислот (ими так богата структура S-белка, см. табл. 1) водного окружения, что в итоге должно предотвращать выживание SARS-Cov-2 во внешней среде. Однако бессимптомные вирусоносители и пораженные SARS-Cov-2 останутся в этот период основными источниками трансмиссии SARS-Cov-2 при близких контактах с ними.

Иммунные коллизии, вызываемые коронавирусами, проявляются не только в особенностях

течения вызываемой ими инфекции, но и при разработке экспериментальных вакцин, основанных на их отдельных компонентах, в частности на S-белке [18,19]. Последний является главной мишенью в вакцинологии, и остро стоит проблема, какую выбрать стратегию для получения к нему вакцины. Существенные изменения в структуре S-белка SARS-Cov-2, по сравнению с SARS-Cov и MERS-CoV, дали старт поискам вакцины в различных направлениях, и в числе гипотетически рассматриваемых как наиболее перспективные мРНК- и ДНК-вакцины [20]. При всех известных достоинствах (связанных с быстротой и масштабом производства и безопасностью), например, мРНК-вакцин, технологии их применения к другим вирусам, как и клинические оценки их, не представляются созревшими. Помимо уже известных осложнений, связанных с их введением в организм [20], следует иметь в виду, что распределение в организме используемых для их доставки наноплатформ неконтролируемо и способно вызывать токсические эффекты, затрагивая различные функциональные системы [21].

Поиски с помощью современных биотехнологий вакцин, направленных по своей сути на индукцию неестественного иммунитета против тех вирусов, чьи антигенные детерминанты поверхностных белков подвержены быстрым изменениям (например вирусы гриппа или ВИЧ), пока не увенчались успехом из-за множества проблем и барьеров, которые предстоит долго преодолевать. Однако SARS-Cov-2 не в числе вирусов с быстро мутирующим геномом, что порождает надежды на возможный успех. Кроме того, S1 субъединица его S-белка обрела положительную полярность, свойственную поверхностным белкам других контагиозных вирусов, и к ним были разработаны эффективные вакцины по классическим пастеровским методам. Хотя в условиях пандемии быстрое производство ими вакцин в больших масштабах затруднительно, в исторической перспективе они оказались спасительными для человечества против многих инфекций. По-видимому, успех пастеровского подхода в получении вакцин (из убитых или слабо вирулентных живых возбудителей) предопределяется полнотой представленности в них ИЭ вириона и, соответственно, выработкой к ним поликлональных антител, обеспечивающих вовлечение разных защитных механизмов ИС, что трудно достичь посредством вакцин, полученных методами генной или белковой инженерии и лишь частично отображающих антигенный образ вириона [22].

В числе возможных осложнений от вакцины может быть образование антител к вирусным белкам, содержащим гомологичные белкам человека последовательности. Подтверждением реализации такого варианта патогенеза осложнений служат результаты вакцинации против пандемии гриппа 2009–2010 гг. Прививка вакциной Pandemrix (GlaxoSmithKline) обернулась резким возрастанием

частоты нарколепсии у детей и подростков в разных странах. Сопоставление характеристик разных вакцин показало существование возможной связи возникновения нарколепсии с высоким содержанием в вакцине Pandemrix (GlaxoSmithKline) нуклеопротеина вируса гриппа и образованием к нему антител, перекрестно реагирующих с рецептором гипокретина (орексина) 2. Как выяснилось, рецептор гипокретина 2 содержит в своей внеклеточной петле мотив, присутствующий и в составе нуклеопротеина [23]. Для исключения подобной ситуации с разрабатываемыми вакцинами против SARS-Cov-2, в S-белке которого такое обилие последовательностей, гомологичных белкам человека, необходим преклинический анализ специфичности индуцируемых ими антител на микропанелях с многотысячным набором образцов белков человека, которые стали доступными в последние годы. Эпоха эмпиризма в вакцинологии уходит в прошлое.

В случае использования S-белка SARS-Cov-2 как компонента вакцины, весьма вероятно, потребуется редуцировать представленность его ИЭ. Особенность его в том, что он, как и S-белки других коронавирусов, значительно крупнее поверхностных белков других вирусов (например, он длиннее гемагглютинина H1 вируса гриппа более чем 2,2 раза) и, как показано в данном исследовании, содержит множество фрагментов, гомологичных к разным белкам человека и вирусов (см. примеры в табл. 4 и 5). Поэтому велик риск индуцирования иммунного повреждения в организме и даже усиления инфекции S-белком, что уже было выявлено в эксперименте на хорьках при использовании рекомбинантной вакцины, экспрессирующей полномерный S-белок SARS-Cov [18,19]. Полезность результатов поисков вакцин к SARS-Cov и MERS-CoV в предшествующие годы не следует игнорировать: они помогут сократить поиски вакцин к SARS-Cov-2. В частности следует предвидеть с новыми вакцинами против SARS-Cov-2 и те же осложнения, которые возникли ранее с вакцинами против SARS-Cov (отягощение заболевания и иммунопатология, проявлявшаяся эозинофильной инфильтрацией и Th2 опосредованным повреждением альвеол) и были сходны с давно известными особенностями проявления поражений респираторно-синцитиальным вирусом детей и экспериментальных животных [24]. Это сходство осложнений, вызываемых вакциной на основе S-белка SARS-Cov и респираторно-синцитиальным вирусом, не случайно, поскольку, как показал наш анализ, не нуклеокапсид SARS-Cov-2, а преимущественно его S-белок содержит гомологичные последовательности с главным поверхностным гликопротеином, гликопротеином слияния и матричным белком респираторно-синцитиального вируса. Их множество порождает проблему: из каких фрагментов S-белка SARS-Cov-2 формировать мозаику ИЭ вакцины и как оптимально перекодировать ее

в мРНК- и ДНК-вакцины, на которые нацелились многие исследователи.

Что касается грозного осложнения коронавирусной инфекции – тяжелой пневмонии, то потенциально перспективными средствами терапии ее могли бы быть природные соединения с широким спектром биологических активностей, включая стимулирование ИС и репаративных процессов. Таковыми являются прежде всего регуляторные пептиды тимусного происхождения (тималин, тимоген и др) и опиатоподобные пептиды. Особенность последних в том, что представлены они в организме разными по своей длине молекулами и рецепторы к ним распространены в клетках разных органов, обуславливая их полифункциональность. Критическим фактором для их терапевтического использования, особенно для средних по длине пептидов, является нестабильность при введении в организм из-за уязвимости воздействию протеаз. Создание синтетических аналогов коротких опиатоподобных пептидов (энкефалинов) – гисторфина и каппорфина позволило придать им стабильность и резко повысить их биологическую активность. Замечательная особенность этих пептидов заключается в природе их происхождения: первый является концевым фрагментом гистона H4, а второй – фрагмент к-цепи иммуноглобулинов, что обеспечивает им иммунную совместимость и минимум противопоказаний [25]. Применительно к лечению пневмонии оптимальным путем введения регуляторных пептидов в организм были бы не инъекции, а ультразвуковые ингаляции их растворов, что позволило бы прямую доставку их к самим альвеолам.

Многочисленность рода *Coronaviridae* служит свидетельством распространенности коронавирусов, как и вирусов гриппа, среди многих животных, окружающих человека и являющихся

неиссякаемым резервуаром для возникновения новых их подтипов, которые потенциально могли бы поражать и человека. Время их возникновения и эпидемический потенциал молекулярных характеристик новых подтипов пока непредсказуемы, и вакцины из SARS-Cov-2 в отношении их, вероятно, не будут эффективными. Пока еще рано подводит итоги по пандемии SARS-Cov-2 и вызванных ею потерях, но уже сейчас можно извлечь урок относительно того, что прогнозирование и предупреждение будущих пандемий, вызываемых коронавирусами, как и пандемий гриппа, невозможно без регулярного мониторинга в глобальном масштабе виroma окружающих человека животных и биоинформационного анализа накапливаемых о нем данных и учета состояния коллективного иммунитета. Последний определяется национальными календарями профилактических прививок, которые потенциально способны формировать гетерологичный иммунитет с трудно предсказуемым спектром специфичности, способным проявляться и против новых инфекций. Биологическая основа многообразия проявления гетерологичного иммунитета обусловлена существованием во всей иерархии живых организмов ПКРБ [11].

От животных происходит перенос человеку возбудителей новых инфекций, и в них вызывают новые опасные штаммы возвращающихся инфекций, и вовсе не исключено грядущее «явление MERS-CoV-2 народу». Чтобы понять возникновение новых инфекционных угроз человечеству, спрогнозировать и предупредить биокатастрофы, мониторинг должен осуществляться непрерывно. Его реализация потребует от человечества меньших усилий, чем обуздание и ликвидация уже разразившейся инфекционной катастрофы, не знающей границ для своего распространения и сеющей социально-экономический хаос, унося множество человеческих жизней.

Литература

1. Koonin E, Dolja V, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology*, 2015; 479–480: 2–25. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.039
2. Steedman KM. Deep recombination: RNA and ssDNA virus genes in DNA virus and host genomes. *Annu. Rev. Virol.* 2015; 2: 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
3. Харченко Е.П. Распространенность в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и возможная их роль. *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 4. С. 393–404. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.
4. Selin LK, Wlodarczyk MF, Kraft AR et al. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. *Autoimmunity*. 2011; 44: 328–347. doi:10.3109/08916934.2011.523277.
5. Харченко Е.П. Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19 (1): 24–34. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34>.
6. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019; 11(1). pii: E59. doi: 10.3390/v11010059.
7. Kwong PD, Mascola JR. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. *Immunity*. 2018; 48: 5: 855–871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
8. Bajic G, van der Poel CE, Kuraoka M et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 3492. doi: 10.1038/s41598-019-40175-8.
9. Kanyavuz A, Marey-Jarossay A, Lacroix-Desmazes S et al. Breaking the law: unconventional strategies for antibody diversification. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19 (6): 355–368. doi: 10.1038/s41577-019-0126-7.
10. Харченко Е.П. Инвариантность генетического кода и возможный путь его эволюции. *Ж.эвол.биохим. и физиол.* Т.22, N 5, С.351–354.
11. Харченко Е.П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полиреактивность и аутореактивность антител // *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, № 4. С. 335–346.
12. Sharma S, Thomas P.G. The two faces of heterologous immunity: protection or immunopathology. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 95, pp. 405–416. doi: 10.1189/jlb.0713386.
13. Shen Z.T., Nguyen T.T., Daniels K.A. et al. Disparate epitopes mediating protective heterologous immunity to unrelated viruses share peptide-MHC structural features recognized by cross-reactive T cells. *J. Immunol.*, 2013, vol. 191, no. 10, pp. 5139–5152. doi: 10.4049/jimmunol.1300852.
14. Welsh R.M., Che J.W., Brehm M.A et al. Heterologous immunity between viruses. *Immunol. Rev.*, 2010, vol. 235, no. 1, pp. 244–266. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00897.
15. Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K et al. Roumenova V., Li Y., Otazu G. H. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>.
16. Gil A., Kenney L.L., Mishra R. et al. Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 109, no. 1, pp. 62–69. doi: 10.1093/trstmh/tru198.
17. Харченко Е.П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; Т. 18. № 1. С.4–17. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17.

Problem-Solving Article

18. Czub, M., Weingartl, H., Czub, S. et al. Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets. *Vaccine* 2005; vol. 23, pp. 2273–2279. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.033.
19. Weingartl, H., Czub, M., Czub, S. et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J. Virol.* 2004; vol. 78, pp. 12672–12676. doi: 10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004.
20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; vol. 17, no.4, pp.261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.
21. Ge D, Du Q, Ran B et al. The neurotoxicity induced by engineered nanomaterials. *Int J Nanomedicine.* 2019; vol. 6, no.14, pp.4167–4186. doi: 10.2147/IJN.S203352.
22. Харченко Е. П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2019; 18 (5):70–84. doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84.
23. Ahmed S.S., Volkmut W., Duca J. et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med.*, 2015, vol. 7, no. 294: ra105. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2354.
24. Jiang S, Bottazzi ME, Du L et al. Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome. *2012 Expert Review of Vaccines.* 2012 Dec;11(12):1405–13. doi: 10.1586/erv.12.126.
25. Харченко, Е. П., Каликевич, В. Н., Соколова, Т. В., Шестак, К. И., Ардемасова, З. А. . Высокоактивные аналоги опиатоподобных пептидов гисторфина и калпорфина. 1989; Вопросы медицинской химии, Т. 35. № 2. С 106–109.

References

1. Koonin E, Dolja V, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology*, 2015; 479–480: 2–25. doi: 10.1016/j.viro.2015.02.039.
2. Stedman KM. Deep recombination: RNA and ssDNA virus genes in DNA virus and host genomes. *Annu. Rev. Virol.* 2015; 2: 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
3. Kharchenko E.P. Occurrence of small homologous and complementary fragments in human virus genomes and their possible role // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 393–404. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404
4. Selin LK, Włodarczyk MF, Kraft AR et al. Heterologous immunity: immunopathology, autoimmunity and protection during viral infections. *Autoimmunity.* 2011; 44: 328–347. doi:10.3109/08916934.2011.523277.
5. Kharchenko EP. The Hong Kong Influenza Virus: Treats to the Portrait after 50 Years and the Future Influenza Pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020; 19 (1): 24–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34>.
6. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* **2019** Jan 14;11(1). pii: E59. doi: 10.3390/v11010059.
7. Kwong PD, Mascola JR. HIV-1 Vaccines based on antibody identification, b cell ontogeny, and epitope structure. *Immunity.* 2018; 48: 5: 855–871. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.029.
8. Bajic G, van der Poel CE, Kuraoka M et al. Autoreactivity profiles of influenza hemagglutinin broadly neutralizing antibodies. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 3492. doi: 10.1038/s41598-019-40175-8.
9. Kanyavuz A, Marey-Jarossay A, Lacroix-Desmazes Set al. Breaking the law: unconventional strategies for antibody diversification. *Nat Rev Immunol.* 2019; 19 (6): 355–368. doi: 10.1038/s41577-019-0126-7.
10. Kharchenko E.P. Invariations of the genetic code and possible path of its evolution. *J.evol. ... 1986/ Vol. 22 (4), P.351–354. (In Russ.)*.
11. Kharchenko E.P. Immune Epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies [Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)], 2015, vol. 17, no. 4, pp. 335–346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346 (In Russ.).
12. Sharma S., Thomas P.G. The two faces of heterologous immunity: protection or immunopathology. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, vol. 95, pp. 405–416. doi: 10.1189/jlb.0713386.
13. Shen Z.T., Nguyen T.T., Daniels K.A. et al. Disparate epitopes mediating protective heterologous immunity to unrelated viruses share peptide-MHC structural features recognized by cross-reactive T cells. *J. Immunol.*, 2013, vol. 191, no. 10, pp. 5139–5152. doi: 10.4049/jimmunol.1300852.
14. Welsh R.M., Che J.W., Brehm M.A. et al. Heterologous immunity between viruses. *Immunol. Rev.*, 2010, vol. 235, no. 1, pp. 244–266. doi: 10.1111/j.0105-2896.2010.00897.x.
15. Miller A., Reandelar M.J., Fasciglione K. et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>
16. Gil A., Kenney L.L., Mishra R. et al. Vaccination and heterologous immunity: educating the immune system. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 109, no. 1, pp. 62–69. doi: 10.1093/trstmh/tru198.
17. 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>.
18. Czub, M., Weingartl, H., Czub, S. et al. Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets. *Vaccine* 2005; vol. 23, pp. 2273–2279. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.01.033.
19. Weingartl, H., Czub, M., Czub, S. et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J. Virol.* 2004; vol. 78, pp.12672–12676. doi: 10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004
20. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; vol. 17, no. 4, pp. 261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.
21. Ge D, Du Q, Ran B et al. The neurotoxicity induced by engineered nanomaterials. *Int J Nanomedicine.* 2019; vol. 6, no.14, pp. 4167–4186. doi: 10.2147/IJN.S203352.
22. Kharchenko EP. The Search for a Universal Influenza Vaccine: Possibilities and Limitations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019; 18 (5): 70–84 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-70-84>.
23. Ahmed S.S., Volkmut W., Duca J. et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med.*, 2015, vol. 7, no. 294: ra105. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2354.
24. Jiang S, Bottazzi ME, Du L et al. Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome. *2012 Expert Review of Vaccines.* 2012 Dec;11(12):1405–13. doi: 10.1586/erv.12.126.
25. Kharchenko EP, Kalikhech VN, Sukolova TV et al. Highly active analogs of opiate-like peptides historphin and kapporphin. *Vopr Med Khim.* 1989; 35 (2): 106–109. PMID: 2500779.

Об авторе

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

Поступила: 03.02.2020. Принята к печати: 20.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- 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, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 03.02.2020. Accepted: 20.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-31-39>

Локусный состав CRISPR-Cas системы *Yersinia pseudotuberculosis* различных генетических вариантов

Н. П. Перетолчина^{*1,2}, В. Т. Климов², Е. А. Воскресенская³, Г. И. Кокорина³,
Е. А. Богумильчик³, А. Л. Трухачев⁴, С. В. Игумнова², Ю. П. Джигоев¹, В. И. Злобин¹

¹ ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России

² ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора

³ ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора

⁴ ФКУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Резюме

Актуальность. *Yersinia pseudotuberculosis* – возбудитель псевдотуберкулеза, характеризующегося полиморфизмом клинических проявлений, которые обусловлены наличием специфических факторов вирулентности: плазмиды pVM82, островов патогенности HPI и YAPI и суперантигена YPM. Приобретение новых факторов во многом зависит от горизонтального переноса генов мобильными генетическими элементами, следовательно, системы, осуществляющие регуляцию передачи генетической информации, могут участвовать в эволюции патогенных видов. CRISPR-Cas – адаптивная защитная система прокариот от мобильных генетических элементов. **Цель.** Анализ локусного состава CRISPR-Cas-систем штаммов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных на территории РФ, и определение взаимосвязи длины локусов от наличия факторов вирулентности, которые определяют полиморфизм клинических проявлений псевдотуберкулеза, обладающих различным набором детерминант вирулентности. **Материалы и методы.** Длины локусов CRISPR-систем 167 штаммов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных на территории РФ и ряда сопредельных государств, исследованы с помощью ПЦР. **Результаты и обсуждение.** CRISPR-системы 86% исследованных штаммов включают в себя три локуса: YP1, YP2 и YP3. Длина локуса YP3 в наибольшей степени зависит от наличия детерминант патогенности для штаммов *Y. pseudotuberculosis* серотипа O:1b. Так штаммы, имеющие основные детерминанты патогенности и вызывающие тяжелую форму псевдотуберкулеза, отличаются более длинным локусом YP3 по сравнению со штаммами без детерминант. **Вывод.** Таким образом, CRISPR-Cas-система *Y. pseudotuberculosis*, регуляция которой осуществляется множественными механизмами, может участвовать в формировании определенного генотипа штамма, что, в свою очередь, определяет клинические проявления псевдотуберкулеза.

Ключевые слова: псевдотуберкулез, *Y. pseudotuberculosis*, CRISPR-Cas система, детерминанты патогенности, плазмида вирулентности, ПЦР

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Перетолчина Н. П., Климов В. Т., Воскресенская Е. А. и др. Локусный состав CRISPR-Cas системы *Yersinia pseudotuberculosis* различных генетических вариантов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 31–39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-31-39>.

CRISPR-Cas Loci of *Yersinia pseudotuberculosis* Strains with Different Genetic Determinants

NP Peretolchina^{*1,2}, VT Klimov², EA Voskresenskaya³, GI Kokorina³, EA Bogumilchik³, AL Trukhachev⁴, SV Igumnova², YP Dzhiyev¹, VI Zlobin¹

¹ Irkutsk State Medical University, Russian Federation

² Irkutsk Research Anti-plague Institute of Siberia and Far East, Russian Federation

³ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russian Federation

⁴ Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Russian Federation

* Для переписки: Перетолчина Надежда Павловна, младший научный сотрудник НИИ биомедицинских технологий, Иркутск. +79148706232, nadine1lenz@gmail.com © Перетолчина Н. П. и др.

Abstract

Relevance. *Yersinia pseudotuberculosis* is a causative agent of pseudotuberculosis, a disease with polymorphism of clinical manifestation that is determined by the presence of specific virulence determinants: plasmid pVM82, pathogenicity islands HPI and YAPI, and superantigen YPM. Occurrence of new determinants depends on horizontal transfer of mobile genetic elements, hence, systems regulating horizontal transfer participate in evolution of pathogenic species. CRISPR-Cas is an adaptive protection system of prokaryotes against mobile genetic elements. Aim. The study analyzed an interaction between CRISPR-loci of *Y. pseudotuberculosis* and virulence determinants. Results. 86% of strains includes three CRISPR-loci: YP1, YP2, and YP3. Length of locus YP3 mostly depends on presence of virulence determinants in strains of *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b. Strains with virulence genes are able to cause a severe form of pseudotuberculosis and have longer locus than strains without determinants. Conclusion. Therefore, CRISPR-Cas system of *Y. pseudotuberculosis* may participate in formation of a certain strain genotype that defines clinical manifestation of pseudotuberculosis.

Key words: pseudotuberculosis, *Y. pseudotuberculosis*, CRISPR-Cas system, virulence determinants, virulence plasmid, PCR
No conflict of interest to declare.

For citation: Peretolchina NP, Klimov VT, Voskresenskaya EA et al. CRISPR-Cas Loci of *Yersinia pseudotuberculosis* Strains with Different Genetic Determinants Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 31–39 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-31-39>.

Введение

Псевдотуберкулез, вызываемый *Yersinia pseudotuberculosis*, характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Различные патологические изменения обусловлены наличием у возбудителя специфических факторов патогенности, локализованных на хромосоме и плаزمиде. Н. Fukushima с соавт. (2001) в результате изучения штаммов *Y. pseudotuberculosis* из различных регионов мира по наличию хромосомных детерминант вирулентности (острова высокой патогенности HPI и генов, кодирующих суперантигенные токсины YPMa-с) выделили шесть генетических групп (G1-G6) [1,2]. При этом основное значение в патологии человека имеют штаммы двух геногрупп: G2 и G3. Штаммы геногруппы G2 (HPI+YPM-) преимущественно распространены в Европе и вызывают заболевание, протекающее, в основном, в виде гастроэнтерита с лихорадкой и развитием мезентериального лимфаденита. На Дальнем Востоке Российской Федерации, в Японии и Корее наряду с гастроинтестинальными симптомами псевдотуберкулеза, получивший название дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ), проявляется сыпью, шелушением, поражением суставов и др. [3]. Штаммы, выделенные от больных ДСЛ, в своем большинстве относятся к геногруппе G3 (HPI-YPMa+). Было показано, что для этих возбудителей характерно наличие хромосомного адгезивного острова патогенности YAPI, несущего гены пилей IV типа (*pilQ*) и недавно открытого белка TspYI (*tsp*), участвующего в ингибировании фагоцитоза и способствующего внутриклеточному выживанию микроба [2,4–6]. Известно также, что *Y. pseudotuberculosis*, вызывающие ДСЛ, помимо родоспецифической плазмиды вирулентности rYV, играющей ведущую роль в проявлении патогенных свойств иерсиний, обладают дополнительной плазмидой pVM82. Данная плазмида детерминирует аппарат секреции IVB-типа,

опосредующий внутриклеточное персистирование возбудителя в эпителиальных клетках, что ведет к развитию генерализованных форм заболевания [1,3,7–9].

Эволюция патогенных видов, появление новых факторов патогенности в популяциях бактерий в значительной степени определяются и контролируются мобильными генетическими элементами (МГЭ) [10]. Следовательно, системы, участвующие в регуляции горизонтального переноса генов, влияют на эволюцию патогенности и вирулентности бактерий.

К структурам прокариотических организмов, способным узнавать и уничтожать чужеродный генетический материал, относится система CRISPR-Cas (от англ. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats, короткие палиндромные повторы, разделенные спейсерами). Результатом CRISPR-иммунитета является селекция небольшого фрагмента нуклеиновой кислоты МГЭ (протоспейсера) и его интеграция в геном бактерии со стороны лидерной последовательности CRISPR-локуса [11,12]. Такая направленная интеграция спейсеров в CRISPR-локус со стороны лидерной последовательности и делеция последовательностей, не имеющих функционального назначения в системе, позволяют проследить микроэволюционные процессы, происходящие внутри вида, что использовано при изучении эволюции и распространения штаммов *Y. pestis*, выявляемых на территориях Китая и Бразилии [13–16]. В результате исследования спейсерного состава CRISPR-Cas-систем штаммов *Y. pseudotuberculosis*, выдвинута гипотеза об образовании изолированных популяций в ходе эволюции посредством действия механизмов, ограничивающих передачу генетического материала внутри вида. В качестве такого механизма может служить CRISPR-система [17]. Выявление различных вариантов течения псевдотуберкулеза в отдельных регионах РФ, их отличие от типичных

Таблица 1. Последовательность праймеров к локусам CRISPR-Cas системы *Y. pseudotuberculosis*
Table 1. Primer sequences to CRISPR-loci of *Y. pseudotuberculosis*

CRISPR-локус CRISPR-locus	Последовательность праймеров Primer sequence
YP1 forward	ACATTGTGGTTATCGGTGGTCT
YP1 reverse	CAGTAATAAAAGATGCCATTCTCCC
YP2 forward	TTGCGCTGCTAAAAGCGTTG
YP2 reverse	CCCATTCTTGTGACCCTCT
YP3 forward	GGATTCTTAGCCTATTACACA
YP3 reverse	CGATCTCTGTTTGTGGTGA

для заболевания в европейских странах позволяют предположить возможное разнообразие состава CRISPR-систем штаммов, обнаруживаемых на территории нашей страны.

Цель настоящего исследования – анализ локусного состава CRISPR-Cas-систем штаммов *Y. pseudotuberculosis*, выделенных на территории РФ, и определение взаимосвязи длины локусов от наличия факторов вирулентности, которые определяют полиморфизм клинических проявлений псевдотуберкулеза, обладающих различным набором детерминант вирулентности.

Материалы и методы

Изучены 167 штаммов *Y. pseudotuberculosis*, находящихся в коллекциях Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера и Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института. Штаммы выделены от больных псевдотуберкулезом людей, животных и птиц, смывов с овощей на территориях РФ, ряда сопредельных государств и некоторых других стран в течение последних 80 лет (1935–2014 гг.). Штаммы со среды хранения высевали в пробирки с мясопептонным бульоном, pH 7,1 ± 0,1, выращивали при (26 ± 2) °C в течение 18–24 ч. Бульонные культуры высевали на агар Хоттингера, pH 7,1 ± 0,1, инкубировали при (26 ± 2) °C в течение 24–48 ч.

Серологическую идентификацию исследуемых штаммов выполняли в реакции агглютинации на стекле по общепринятой методике с диагностическими сыворотками производства НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Определение подсеротипов штаммов осуществляли методом мультиплексной ПЦР [18].

Для выделения ДНК из коллекционных штаммов использовали комплект реагентов «Рибосорб» (AmpliSens) и «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ООО «НекстБио», Россия). ПЦР проводили на амплификторе компании Applied Biosystems, США, и на программируемом термостате «Терцик» (ЗАО «ДНК-Технология», Россия).

Для каждого штамма определено наличие основных факторов патогенности: хромосомных генов *ypmA/C*, генов, локализованных на «островах патогенности» HPI (*fyuA*, *irp2*), YAPI (*pilPQ*, *api74*), *tcp* (n = 141), генов плазмид pYV (*yopM*, *ycsQ*), pVM82 (*dotO*, *mucAB*) [4–6,19–21]. Финальный объем реакционной смеси для ПЦР составил 50 µl и содержал 1,25 U *Taq* ДНК полимеразы (компания «Fermentas», США) с прилагаемым буфером, MgCl₂ в концентрации 2 mM и по 200 µM каждого из четырех дезоксинуклеозид-трифосфатов. Все праймеры использовали в финальной концентрации 0,3 µM. ПЦР проводили по программе: 1 цикл 94 °C – 3 мин; 30 циклов амплификации 94 °C – 30 сек, 55 °C – 1 мин, 72 °C – 2 мин; 72 °C – 10 мин. Продукты ПЦР разделяли методом электрофореза в 1% агарозном геле с окрашиванием этидий бромидом.

Праймеры для амплификации CRISPR-локусов были разработаны с использованием онлайн-приложения NCBI Primer-BLAST на основе 15 полногеномных последовательностей систем штаммов *Y. pseudotuberculosis*, депонированных в базах данных GenBank и RefSeq NCBI (табл. 1) [22]. Идентификацию CRISPR-систем в геномах штаммов *Y. pseudotuberculosis* проводили посредством онлайн-программ «CRISPRone» и «CRISPRfinder» [23,24]

Финальный объем реакционной смеси для ПЦР составил 25 µl и содержал 1,2 U *Taq* ДНК полимеразы (компания «Fermentas», США) с прилагаемым буфером, MgCl₂ в концентрации 2 mM и по 250 µM каждого из четырех дезоксинуклеозид-трифосфатов. Все праймеры использовали в финальной концентрации 0,1 µM. ПЦР проводили по программе: 1 цикл 94 °C – 3 мин; 25 циклов амплификации 94 °C – 45 сек, 48 °C – 45 сек, 72 °C – 4 мин; 72 °C – 10 мин. Продукты ПЦР разделяли методом электрофореза в 1,5% агарозном геле с окрашиванием этидий бромидом.

Статистический анализ длин фрагментов и их связь с наличием факторов патогенности проводили в среде программирования RStudio с использованием языка R. Независимость распределения длин CRISPR-локусов определяли с применением

Таблица 2. Локусный состав CRISPR-Cas систем штаммов *Y. pseudotuberculosis* различных генетических групп
Table 2. Loci of CRISPR-Cas system of *Y. pseudotuberculosis* strains with different genetic group

Кол-во и тип CRISPR-локусов Number and type of CRISPR-locus	Кол-во штаммов генетической группы (абс./%) Number of strains with different genetic group (abs./%)				Всего штаммов (абс./%) All strains (abs./%)
	G1	G2	G3	G6	
YP1,2,3	2/50	30/71,4	106/95,5	6/60	144/86,2
YP1,2	–	5/12	–	–	5/3
YP1,3	–	4/9,5	–	–	4/2,4
YP2,3	–	1/2,4	3/2,7	2/20	6/3,6
YP1	–	–	1/0,9	1/10	2/1,2
YP2	2/50	2/4,7	1/0,9	–	5/3
YP3	–	–	–	1/10	1/0,6
Всего штаммов All strains	4	42	111	10	167

критерия χ^2 при достоверности $p > 0.05$. Для расчета коэффициента корреляции использовали пакет polycor. Определение достоверности различий длин фрагментов между группами штаммов, имеющих различные факторы патогенности, проводили с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

CRISPR-Cas система *Y. pseudotuberculosis*

В геномах 15 штаммов *Y. pseudotuberculosis*, депонированных в базах данных GenBank и RefSeq NCBI, обнаружена система CRISPR-Cas первого класса, типа IF. В её состав входит один-три локуса, удаленных друг от друга, и один комплекс *cas*-генов. Локус, расположенный около *cas*-генов, считается первым и обозначается как YP1. Короткий локус с длиной, не превышающей 500 п.н., является вторым (YP2). Третий локус обозначается как YP3. На основе кодирующих и некодирующих последовательностей, фланкирующих CRISPR-локусы штаммов *Y. pseudotuberculosis*, к каждому локусу подобраны пары праймеров, отличающиеся от ранее описанных, большей специфичностью [25].

Проведенное исследование показало, что все изученные штаммы, выделенные на территории РФ и ряда сопредельных государств, обладают CRISPR-Cas системой, включающей от одного до трех локусов. Размер локуса YP1 составляет 400-3500 п.н., локуса YP2 – 250-500 п.н., локуса YP3 – 400–2000 п.н.

Локусный состав CRISPR-систем штаммов *Y. pseudotuberculosis*, отличающихся наличием факторов патогенности

Согласно результатам выявления детерминант вирулентности, изученные штаммы *Y. pseudotuberculosis* относятся к 4 геногруппам: G1 (HPI+YPM+) – 4 штамма, G2 (HPI+YPM-) – 42 штамма, G3 (HPI-YPM+) – 111 штаммов, G6 (HPI-YPM-) – 10 штаммов (табл. 2). Большинство

штаммов (86%) характеризуется CRISPR-системой, состоящей из трех локусов (см. табл. 2). При этом, штаммы геногруппы G3 наиболее гомогенны – почти 96% штаммов этой геногруппы имеют три CRISPR-локуса, геногрупп G2 и G6 –, соответственно 71 и 60%.

В CRISPR-Cas системе 9% штаммов состоит из двух локусов (сочетание YP1,2 и YP1,3), что характерно только для штаммов геногруппы G2 (пять и четыре штамма, соответственно), в то время как YP2,3 присутствуют у штаммов геногрупп G2, G3, G6 (один, три, два штамма соответственно).

В геноме остальных 5% штаммов присутствует только один локус: YP1 – 2 штамма (G3, G6), YP2 – 5 штаммов (G1, G2, G3), YP3 – 1 штамм (G6).

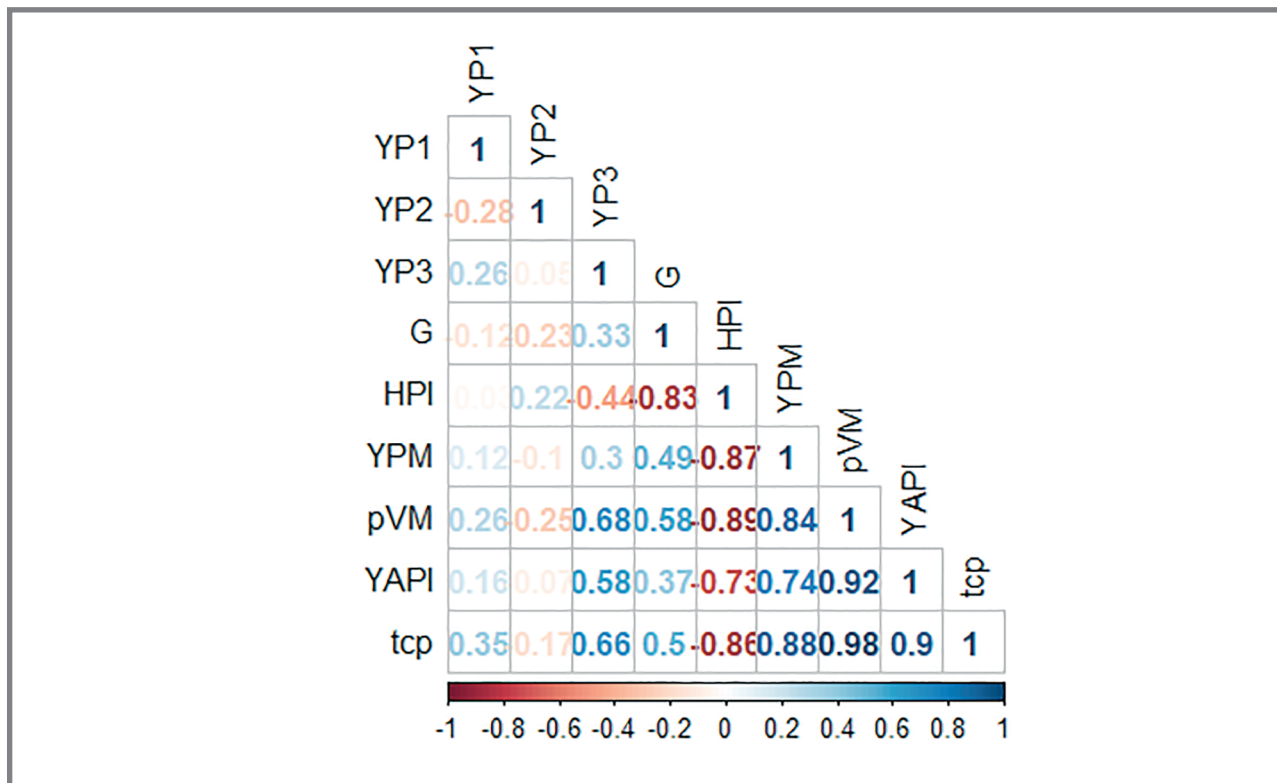
Штаммы геногруппы G2 по локусному составу CRISPR-систем наиболее вариабельны – у них выявлено пять комбинаций типов CRISPR-локусов. У штаммов геногрупп G3, G6 идентифицировано по четыре различных сочетания локусов YP1, YP2, YP3. Штаммы, составляющие малочисленную геногруппу G1, имеют в геноме три или один YP2 локус (по два штамма соответственно).

Длина локуса YP3 имеет слабую корреляцию с геногруппой штаммов, которая в свою очередь определяется наличием определенных факторов патогенности. Наиболее выражена корреляция между локусом YP3, генами плазмиды pVM82, «островом патогенности» YAPI и *tcp*, которые не учтены при классификации по геногруппам (рис. 1).

При этом локус YP1 статистически достоверно длиннее у штаммов с плазмидой pVM82 и фактором патогенности *tcp* (рис. 2А). Длина же локуса YP3 статистически достоверно отличается в группах штаммов, имеющих основные факторы патогенности – гены плазмиды pVM82, *tcp*, суперантигена YPM, «островов патогенности» YAPI и HPI. Стоит отметить, что штаммы с HPI отличаются более коротким локусом YP3 в отличие от штаммов без него (рис. 2).

Рисунок 1. Матрица парных коэффициентов корреляции между длинами CRISPR-локусов YP1, YP2 и YP3 и факторами патогенности ($p < 0.001$)

Figure 1. Matrix of pair correlation coefficients for CRISPR-loci YP1, YP2 and YP3 and determinants of pathogenicity ($p < 0.001$)



Большинство исследованных штаммов различного происхождения ($n = 91$) выделено на территории Северного федерального округа (СФО) – одного из регионов РФ, где стабильно наиболее высокий уровень заболеваемости псевдотуберкулезом. Для сравнения изучены штаммы из Дальневосточного федерального округа ($n = 17$) и Северо-Западного федерального округа ($n = 12$), где также отмечаются высокие показатели заболеваемости (наша ссылка 9). Показано, что на территории СФО преобладают штаммы серотипа O:1b геногруппы G3 (97%). При этом доминирующими являются штаммы, наряду с геном суперантигена *urt*, содержащие также гены адгезивного острова патогенности YAPI, включая ген белка TcpY (*tcp*), и плазмиду вирулентности pVM82. Для данной группы штаммов характерно их разделение на две подгруппы в зависимости от наличия плазмиды pVM82, острова патогенности YAPI и гена *tcp*. Штаммы с длиной локуса YP3 более 1200 п.н. отличаются наличием основных детерминант патогенности, участвующих в развитии более тяжелой формы псевдотуберкулеза по сравнению со штаммами второй группы (рис. 3).

Состав CRISPR-Cas-систем проанализированных штаммов *Y. pseudotuberculosis* согласуется с ранее опубликованными данными и включает в себя, в основном, три локуса: YP1, YP2 и YP3 [17,25]. Прежде не было обнаружено корреляции между спейсерным составом локусов

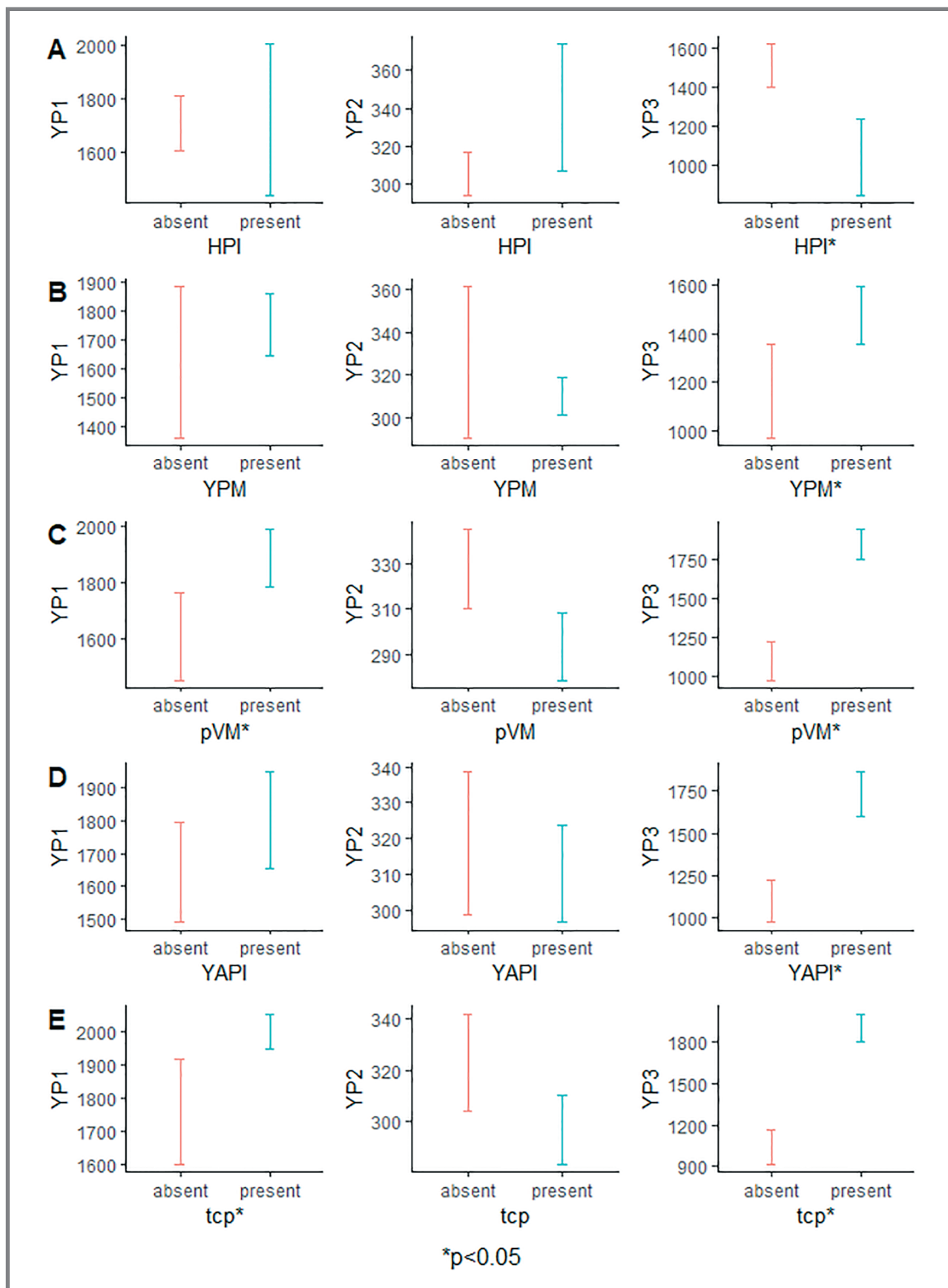
и сиквенс-типом штаммов, но определено четкое географическое разделение штаммов на «азиатскую» и «европейскую» клады в зависимости от типа CRISPR-кластера [17,25]. В результате проведенного нами исследования обнаружено, что связь длины локуса YP3 статистически достоверно коррелирует с наличием основных детерминант патогенности (плазмиды вирулентности pVM82, островов патогенности HPI и YAPI, и гена *tcp*). При этом длина локуса YP3 слабо коррелирует с геновариантом штамма, так как геновариант штаммов определяется наличием только островов патогенности HPI и генами суперантигена YPM.

Статистически достоверные различия в группах штаммов, имеющих ген *tcp* «острова патогенности» YAPI и плазмиду вирулентности pVM82, также подтверждают связь длины CRISPR-локусов и этих детерминант вирулентности штамма. Известно, что гены суперантигена *ypmA*, *tcp*, и плазмиды pVM82, относятся к основным факторам патогенности, определяющим проявления генерализованной формы псевдотуберкулеза, вызываемой штаммами серотипа O:1b [1,4]. Ген *tcp* расположен в пределах «адгезивного острова патогенности» YAPI, который также, как и «остров высокой патогенности» HPI, отличается более высоким GC составом [4,5]. Кроме того, кластеры генов «островов патогенности» YAPI и HPI включают в себя ген интегразы и сайты, гомологичные бактериофагам, что в сумме с неравномерным GC-составом свидетельствует о приобретении

Original Articles

Рисунок 2. Средние длины фрагментов локусов YP1, YP2 и YP3 в зависимости от наличия основных факторов патогенности

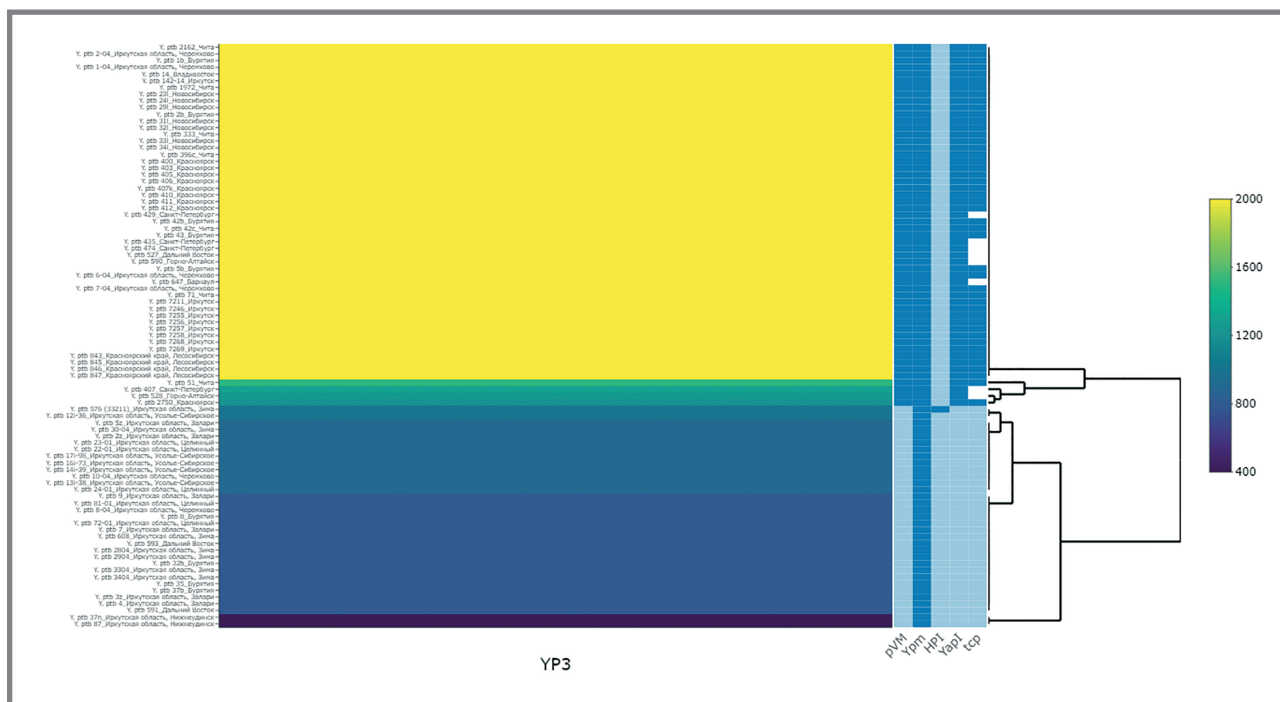
Figure 2. Mean length of loci YP1, YP2 and YP3 depending on the presence of main determinants of pathogenicity



Примечание: А) острова высокой патогенности HPI; В) генов суперантигена YPM; С) плазмиды вирулентности pVM82; D) генов «адгезивного острова патогенности» YAPI, в том числе E) гена tcp.

Note: A) high pathogenicity island HPI; B) superantigen genes YPM; C) virulence plasmid pVM82; D) genes of adhesive pathogenicity island YAPI including E) gene tcp.

Рисунок 3. Распределение длин локуса YP3 в зависимости от наличия основных детерминант патогенности: плазмиды вирулентности pVM82, гена суперантигена YPM, островов патогенности HPI и YAPI, в том числе гена *tcp*
Figure 3. Length of YP3 locus depending on the presence of main determinants of pathogenicity: virulence plasmid pVM82, gene of superantigen YPM, pathogenicity islands HPI and YAPI including gene *tcp*



островов патогенности в результате горизонтального генетического обмена [1,26]. Вместе с тем, в состав YAPI также входит оперон *pil*, кодирующий образование пилей IV типа, участвующих в конъюгации [27]. Ген *urt* также отличается низким содержанием GC по сравнению с геномом и располагается в непосредственной близости от гена интегразы бактериофага [28]. В непосредственной близости от кластера генов *icm/dot* системы секреции IVB типа плазмиды pVM82 находится ген фаговой интегразы, также свидетельствующий о приобретении данного участка в результате горизонтального переноса генов [21].

Таким образом, из этих данных следует, что ряд хромосомных генов и плазмиды pVM82, детерминирующие факторы вирулентности *Y. pseudotuberculosis* приобретены в результате горизонтального переноса. Кроме

того, существование различных филогенетических групп на одной территории предполагает наличие в популяции механизмов, ограничивающих передачу генетического материала (ферменты рестрикции-модификации, система CRISPR-Cas) [17]. CRISPR-Cas-система *Y. pseudotuberculosis*, регуляция которой осуществляется множественными механизмами, может участвовать в формировании определенного генотипа штамма, что, в свою очередь, определяет клинические проявления псевдотуберкулеза [29,30].

Учитывая разнообразие геновариантов штаммов и клинических форм псевдотуберкулеза на территории РФ, последующее секвенирование CRISPR-локусов и сравнение их спейсерного состава позволит определить роль адаптивной защитной системы в эволюции вида.

Литература

1. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. // *Journal of clinical microbiology*. 2001. Vol. 39, N10. P. 3541–3547.
2. Amphlett A. Far East scarlet-like fever: a review of the epidemiology, symptomatology, and role of superantigenic toxin: *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen A // *Open forum infectious diseases*. 2016. Vol. 3, N 1.
3. Сомов Г.П. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (псевдотуберкулез человека) // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1976. Т. 53, № 4. С. 103.
4. Nörenberg D., Wieser A., Magistro G., et al. Molecular analysis of a novel Toll/interleukin-1 receptor (TIR)-domain containing virulence protein of *Y. pseudotuberculosis* among Far East scarlet-like fever serotype I strains // *International Journal of Medical Microbiology*. 2013. Vol. 303, N8. P. 583–594.
5. Collyn F., Billault A., Mullet C., et al. YAPI, a new *Yersinia pseudotuberculosis* pathogenicity island // *Infection and immunity*. 2004. Vol. 72, N8. P. 4784–4790.
6. Collyn F., Fukushima H., Carnoy C., et al. Linkage of the horizontally acquired *ypm* and *pil* genes in *Yersinia pseudotuberculosis*. // *Infection and immunity*. 2005. Vol. 73, N4. P. 2556–2558.
7. Шурыгина И.А., Малов И.В., Шурыгин М.Г. Современные представления о факторах патогенности *Yersinia pseudotuberculosis*. // *Acta Biomedica Scientifica*. 2005. № 6. С. 208–214.
8. Воронцов А.В., Шурыгина И.А., Климов В.Т., и др. Иммуносупрессивные свойства плазмиды pVM82 *Yersinia pseudotuberculosis* // *Acta Biomedica Scientifica*. 2002. № 4–2. С. 49–51.
9. Timchenko NF, Adgamov RR, Popov AF, et al. Far East Scarlet-like fever caused by a few related genotypes of *Yersinia pseudotuberculosis*, Russia // *Emerging infectious diseases*. 2016. Vol. 22, N3. P. 503–506.

Original Articles

10. Mojica FJ, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements // *Journal of molecular evolution*. 2005. Vol. 60, N2. P. 174–182.
11. Jiang F, Doudna J. The structural biology of CRISPR-Cas systems // *Current opinion in structural biology*. 2015. Vol. 30. P. 100–111.
12. Sternberg SH, Richter H, Charpentier E, et al. Adaptation in CRISPR-Cas systems // *Molecular cell*. 2016. Vol. 61, N6. P. 797–808.
13. Pourcel C, Salvignol G, Vergnaud G. CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies // *Microbiology*. 2005. Vol. 151, N3. P. 653–663.
14. Платонов М.Е., Евсеева В.В., Ефременко Д.В., и др. Внутривидовая принадлежность рамнозопозитивных штаммов *Yersinia pestis* из природных очагов чумы Монголии // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015. Т. 33, №1. С. 23–28.
15. Cui Y, Li Y, Gorgé O, et al. Insight into microevolution of *Yersinia pestis* by clustered regularly interspaced short palindromic repeats // *PLoS one*. 2008. Vol. 3, N 7. P. e2652.
16. Barros M.P.S., França C.T., Lins R.H.F., et al. Dynamics of CRISPR loci in microevolutionary process of *Yersinia pestis* strains // *PLoS one*. 2014. Vol. 9, N 9. P. e108353.
17. Seecharran T, Kalin-Manttari L, Koskela K., et al. Phylogeographic separation and formation of sexually discrete lineages in a global population of *Yersinia pseudotuberculosis* // *Microbial genomics*. 2017. Vol. 3, N10. P. e000133.
18. Bogdanovich T, Carniel E, Fukushima H., et al. Use of O-antigen gene cluster-specific PCRs for the identification and O-genotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis* // *Journal of Clinical Microbiology*. 2003. Vol. 41, N11. P. 5103–5112.
19. Ito Y, Abe J, Yoshino K.I., et al. Sequence analysis of the gene for a novel superantigen produced by *Yersinia pseudotuberculosis* and expression of the recombinant protein // *The Journal of Immunology*. 1995. Vol. 154, N11. P. 5896–5906.
20. Schubert S., Rakin A., Karch H., et al. Prevalence of the “high-pathogenicity island” of *Yersinia* species among *Escherichia coli* strains that are pathogenic to humans // *Infection and immunity*. 1998. Vol. 66, N2. P. 480–485.
21. Eppinger M., Rosovitz M.J., Fricke W.F., et al. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever // *PLoS genetics*. 2007. Vol. 3, N 8. P. e142.
22. Ye J., Coulouris G., Zaretskaya I., et al. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction // *BMC bioinformatics*. 2012. Vol. 13, N1. P. 134.
23. Zhang Q., Ye Y. Not all predicted CRISPR–Cas systems are equal: isolated cas genes and classes of CRISPR like elements // *BMC bioinformatics*. 2017. Vol. 18, N1. P. 92.
24. Grissa I., Vergnaud G., Pourcel C. CRISPRFinder: a web tool to identify clustered regularly interspaced short palindromic repeats // *Nucleic acids research*. 2007. Vol. 35. Suppl 2. P. W52–W57.
25. Koskela K.A., Mattinen L., Kalin-Manttari L., et al. Generation of a CRISPR database for *Yersinia pseudotuberculosis* complex and role of CRISPR-based immunity in conjugation // *Environmental microbiology*. 2015. Vol. 17, N11. P. 4306–4321.
26. Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island // *Microbes and infection*. 2001. Vol. 3, N7. P. 561–569.
27. Collin F., Léty M.A., Nair S., et al. *Yersinia pseudotuberculosis* harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity // *Infection and immunity*. 2002. Vol. 70, N11. P. 6196–6205.
28. Carnoy C., Floquet S., Marceau M., et al. The superantigen gene *ypm* is located in an unstable chromosomal locus of *Yersinia pseudotuberculosis* // *Journal of Bacteriology*. 2002. Vol. 184, N16. P. 4489–4499.
29. Patterson A.G., Jackson S.A., Taylor C., et al. Quorum sensing controls adaptive immunity through the regulation of multiple CRISPR-Cas systems // *Molecular cell*. 2016. Vol. 64, N6. P. 1102–1108.
30. Makarova K.S., Anantharaman V., Aravind L., et al. Live virus-free or die: coupling of antiviral immunity and programmed suicide or dormancy in prokaryotes // *Biology direct*. 2012. Vol. 7, N1. P. 40

References

1. Fukushima H, Matsuda Y, Seki R, et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *Journal of clinical microbiology*. 2001; 39(10): 3541–7. doi: 10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001
2. Amphlett A. Far East scarlet-like fever: a review of the epidemiology, symptomatology, and role of superantigenic toxin: *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen A. *Open forum infectious diseases*. 2016; 3 (1): ofv202. doi: 10.1093/ofid/ofv202
3. Somov GP. Dalnevostochnaya skarlatinopodobnaya likhoradka (pseudotuberculosis cheloveka). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1976; 53 (4): 103 (In Russ).
4. Nörenberg D, Wieser A, Magistro G, et al. Molecular analysis of a novel Toll/interleukin-1 receptor (TIR)-domain containing virulence protein of *Y. pseudotuberculosis* among Far East scarlet-like fever serotype I strains. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013; 303 (8): 583–94. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.08.002
5. Collin F, Billault A, Mullet C, et al. YAP1, a new *Yersinia pseudotuberculosis* pathogenicity island. *Infection and immunity*. 2004; 72 (8): 4784–90. doi: 10.1128/IAI.72.8.4784-4790.2004
6. Collin F, Fukushima H, Carnoy C, et al. Linkage of the horizontally acquired *ypm* and *pil* genes in *Yersinia pseudotuberculosis*. *Infection and immunity*. 2005; 73 (4): 2556–8. doi: 10.1128/IAI.73.4.2556-2558.2005
7. Shurygina IA, Malov IV, Shurygin MG. Modern concept of *Yersinia pseudotuberculosis* pathogenicity factors. *Acta Biomedica Scientifica*. 2005;6:208-14. (In Russ).
8. Voropaev AV, Shurygina IA, Klimov VT, et al. Immunosuppressivnye svoystva plazmidy pVM82 *Yersinia pseudotuberculosis*. *Acta Biomedica Scientifica*. 2002; 4–2: 49–51 (In Russ).
9. Timchenko NF, Adgamon RR, Popov AF, et al. Far East Scarlet-like fever caused by a few related genotypes of *Yersinia pseudotuberculosis*, Russia. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22 (3): 503–6. doi: 10.3201/eid2203.150552
10. Mojica FJ, García-Martínez J, Soria E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Journal of molecular evolution*. 2005; 60 (2): 174–82. doi: 10.1007/s00239-004-0046-3
11. Jiang F, Doudna J. The structural biology of CRISPR-Cas systems. *Current opinion in structural biology*. 2015; 30: 100–11. doi: 10.1016/j.sbi.2015.02.002
12. Sternberg SH, Richter H, Charpentier E, et al. Adaptation in CRISPR-Cas systems. *Molecular cell*. 2016; 61 (6): 797–808. doi: 10.1016/j.molcel.2016.01.030
13. Pourcel C, Salvignol G, Vergnaud G. CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology*. 2005; 151 (3): 653–63. doi: 10.1099/mic.0.27437-0
14. Platonov ME, Evseeva VV, Efremenko DV, et al. Intraspecies belonging of the rhamnose-fermentation-positive *Yersinia pestis* isolates from the mongolian natural plague foci. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2015; 33 (1): 23–8 (In Russ).
15. Cui Y, Li Y, Gorgé O, et al. Insight into microevolution of *Yersinia pestis* by clustered regularly interspaced short palindromic repeats. *PLoS one*. 2008; 3(7): e2652. doi: 10.1371/journal.pone.0002652
16. Barros MPS, França CT, Lins RHF, et al. Dynamics of CRISPR loci in microevolutionary process of *Yersinia pestis* strains. *PLoS one*. 2014;9(9):e108353. doi: 10.1371/journal.pone.0108353
17. Seecharran T, Kalin-Manttari L, Koskela K, et al. Phylogeographic separation and formation of sexually discrete lineages in a global population of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Microbial genomics*. 2017; 3 (10): e000133. doi: 10.1099/mgen.0.000133
18. Bogdanovich T, Carniel E, Fukushima H, et al. Use of O-antigen gene cluster-specific PCRs for the identification and O-genotyping of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(11):5103–12. doi: 10.1128/JCM.41.11.5103-5112.2003
19. Ito Y, Abe J, Yoshino KI, et al. Sequence analysis of the gene for a novel superantigen produced by *Yersinia pseudotuberculosis* and expression of the recombinant protein. *The Journal of Immunology*. 1995;154(11): 5896–906.
20. Schubert S, Rakin A, Karch H, et al. Prevalence of the «high-pathogenicity island» of *Yersinia* species among *Escherichia coli* strains that are pathogenic to humans. *Infection and immunity*. 1998; 66 (2): 480–5.
21. Eppinger M, Rosovitz MJ, Fricke WF, et al. The complete genome sequence of *Yersinia pseudotuberculosis* IP31758, the causative agent of Far East scarlet-like fever. *PLoS genetics*. 2007; 3(8): e142. doi: 10.1371/journal.pgen.0030142
22. Ye J, Coulouris G, Zaretskaya I, et al. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC bioinformatics*. 2012; 13 (1): 134. doi: 10.1186/1471-2105-13-134
23. Zhang Q, Ye Y. Not all predicted CRISPR–Cas systems are equal: isolated cas genes and classes of CRISPR like elements. *BMC bioinformatics*. 2017; 18 (1): 92. doi: 10.1186/s12859-017-1512-4
24. Grissa I, Vergnaud G, Pourcel C. CRISPRFinder: a web tool to identify clustered regularly interspaced short palindromic repeats. *Nucleic acids research*. 2007; 35 (Suppl 2):W52–7. doi: 10.1093/nar/gkm360
25. Koskela KA, Mattinen L, Kalin-Manttari L, et al. Generation of a CRISPR database for *Yersinia pseudotuberculosis* complex and role of CRISPR-based immunity in conjugation. *Environmental microbiology*. 2015; 17 (11): 4306–21. doi: 10.1111/1462-2920.12816
26. Carniel E. The *Yersinia* high-pathogenicity island: an iron-uptake island. *Microbes and infection*. 2001; 3(7): 561–9. doi: 10.1016/S1286-4579(01)01412-5
27. Collin F, Léty MA, Nair S, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity. *Infection and immunity*. 2002; 70 (11): 6196–205. doi: 10.1128/IAI.70.11.6196-6205.2002
28. Carnoy C, Floquet S, Marceau M, et al. The superantigen gene *ypm* is located in an unstable chromosomal locus of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Journal of Bacteriology*.

2002; 184 (16): 4489–99. doi: 0.1128/JB.184.16.4489-4499.2002

29. Patterson A.G., Jackson S.A., Taylor C., et al. Quorum sensing controls adaptive immunity through the regulation of multiple CRISPR-Cas systems. *Molecular cell*. 2016; 64 (6): 1102–8. doi: 10.1016/j.molcel.2016.11.012
30. Makarova KS, Anantharaman V, Aravind L, et al. Live virus-free or die: coupling of antiviral immunity and programmed suicide or dormancy in prokaryotes. *Biology direct*. 2012; 7 (1): 40. doi: 10.1186/1745-6150-7-40.

Об авторах

- **Надежда Павловна Перетолчина** – младший научный сотрудник научно-исследовательского института биомедицинских технологий, Иркутского государственного медицинского университета; научный сотрудник отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока. +7(3952)220143, nadine1lenz@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>.
- **Валерий Тимофеевич Климов** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока. +7(3952)220143, 41klimov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-0017>.
- **Екатерина Александровна Воскресенская** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. +7 (812) 232-94-85, tsenevapisteur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6380-1153>.
- **Галина Ивановна Кокорина** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. +7 (812) 232-94-85, tsenevapisteur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-3138>.
- **Елена Александровна Богумильчик** – научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. +7 (812) 232-94-85, tsenevapisteur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3181-4328>.
- **Алексей Леонидович Трухачев** – к. м. н., заведующий лабораторией микробиологии чумы и других иерсиниозов Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института. +7 (863) 240-91-22, trukhachev_al@antiplague.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-1146>.
- **Светлана Викторовна Игумнова** – врач-эпидемиолог, Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока, +7(3952)220143, fantik200707@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0785-686X>
- **Юрий Павлович Джигоев** – ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета. +7 (3952) 24-29-86, alanir07@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5410-5113>.
- **Владимир Игоревич Злобин** – академик, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, директор научно-исследовательского института биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета, +7 (3952) 24-30-16. vizlobin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0164-5113>

Поступила: 04.02.2020. Принята к печати: 16.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nadezhda P. Peretolchina** – junior researcher of Research Institute of Biomedical Technologies of Irkutsk of State Medical University, researcher of Epidemiology Department of Irkutsk Research Antiplague Institute of Siberia and Far East. +7 9148706232, nadine1lenz@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9426-5197>.
- **Valery T. Klimov** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of Epidemiology Department of Irkutsk Research Antiplague Institute of Siberia and Far East, +7(3952)220143, 41klimov@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0036-0017>.
- **Ekaterina A. Voskresenskaya** – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher of Medical Bacteriology Laboratory of Saint-Petersburg Pasteur Institute, +7 (812) 232-94-85, tsenevapisteur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6380-1153>.
- **Galina I. Kokorina** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of Medical Bacteriology laboratory of Saint-Petersburg Pasteur Institute, +7 (812) 232-94-85, tsenevapisteur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-3138>.
- **Elena A. Bogumilchik** – researcher of Medical Bacteriology laboratory of Saint-Petersburg Pasteur Institute, +7 (812) 232-94-85; tsenevapisteur@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3181-4328>.
- **Aleksey L. Trukhachev** – Cand. Sci. (Med.), head of laboratory of Plague and other Yersiniosis Microbiology of Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, +7 (863) 240-91-22, trukhachev_al@antiplague.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3531-1146>.
- **Svetlana V. Igumnova** – epidemiologist of Irkutsk Research Antiplague Institute of Siberia and Far East, +7(3952)220143, fantik200707@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0785-686X>.
- **Yuri P. Dzhoiev** – leading researcher of Research Institute of Biomedical Technologies of Irkutsk State Medical University. +7 (3952) 24-29-86, alanir07@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5410-5113>.
- **Vladimir I. Zlobin** – academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Head of Research Institute of Biomedical Technologies of Irkutsk State Medical University, +7 (3952) 24-30-16; vizlobin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0164-5113>

Received: 04.02.2020. Accepted: 16.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Факторы риска инфицирования *Klebsiella pneumoniae* пациентов детских медицинских организаций

С. А. Кузьменко^{*1,2}, М. А. Шмакова¹, Е. Б. Брусина¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

² ГАУЗ КО «Клиническая больница им. С. В. Беляева», г. Кемерово

Резюме

Актуальность. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), оказывают прямое влияние на исходы лечения пациентов и рассматриваются в контексте проблемы обеспечения качества медицинской помощи. Одними из ведущих патогенов ИСМП являются бактерии рода *Klebsiella*. **Цель.** Изучение факторов риска инфицирования *Klebsiella pneumoniae* пациентов детских медицинских организаций. **Материалы и методы.** Изучены исходы лечения 27 852 пациентов, у 2187 из которых выявлены *Klebsiella* spp. (2012–2019 гг.). В описательном сплошном эпидемиологическом исследовании изучены уровни, динамика и структура эпидемического процесса. С целью выявления возможных факторов риска проведено аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай–контроль», группа наблюдения составила 52 человека, группа сравнения – 738 человек (выборочные данные). В группу наблюдения были включены пациенты детского многопрофильного стационара, инфицированные *K. pneumoniae*. В группу сравнения – пациенты без инфицирования *K. pneumoniae*, находившиеся в таких же условиях, что и пациенты группы наблюдения. Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводилось на биохимическом анализаторе Vitek 2 compact (США). Риск инфекций выражали расчетом отношения шансов и доверительных интервалов (метод Уилсона). Различия между показателями оценивались при помощи критерия χ^2 при уровне доверительных значений $p < 0,05$. Использован эпидемиологический калькулятор WINPEPI, version 11.65. **Результаты и обсуждение.** Среднеголетняя частота инфицирования детей бактериями рода *Klebsiella* spp. составила 78,52 на 1000 пациентов (95% ДИ [75,42–81,74]). Установлена многолетняя тенденция к снижению проявлений эпидемического процесса, вызванного *K. pneumoniae*, с 4-х летней цикличностью. Риск инфицирования пациентов *K. pneumoniae* увеличивался в 2 раза после 5-ти суток применения антибиотиков. Выявлены факторы высокого риска инфицирования пациентов *K. pneumoniae*: искусственное вскармливание (OR = 9,21, 95% ДИ = 3,31–35,45, $p = 0,0001$), искусственная вентиляция легких (OR = 7,36, 95% ДИ = 3,92–14,09, $p = 0,0001$), ингаляции через небулайзер (OR = 5,34, 95% ДИ = 2,49–10,90, $p = 0,0001$), санация верхних дыхательных путей (OR = 4,62, 95% ДИ = 2,49–8,56, $p = 0,0001$), малый срок гестации (OR = 2,55, 95% ДИ = 1,38–4,69, $p = 0,001$), недостаток массы тела (OR = 2,48, 95% ДИ = 1,34–4,56, $p = 0,002$), постановка очистительной клизмы (OR = 1,80, 95% ДИ = 0,78–3,81, $p = 0,088$), зондирование желудка (OR = 1,79, 95% ДИ = 0,85–3,54, $p = 0,065$). **Выводы.** Установлена многолетняя тенденция к снижению проявлений эпидемического процесса, вызванного *K. pneumoniae*, с 4-х летней цикличностью. Риск инфицирования пациентов *K. pneumoniae* увеличивался в 2 раза после 5-ти суток применения антибиотиков. Выявлены медицинские технологии, применение которых сопровождалось высоким риском инфицирования пациентов *K. pneumoniae*.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, частота, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, факторы риска, чувствительность к антимикробным препаратам

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кузьменко С. А., Шмакова М. А., Брусина Е. Б. Факторы риска инфицирования *Klebsiella pneumoniae* пациентов детских медицинских организаций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 40–47. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-40-47>.

Risk Factors of *Klebsiella pneumoniae* Infections in Pediatric Healthcare Settings

SA Kuzmenko^{*1,2}, MA Shmakova¹, EB Brusina¹

¹ Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

² Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Russian Federation

* Для переписки: Кузьменко Светлана Анатольевна, аспирант кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета. 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22. +7-384-2-396-396, epidemiologidgkb5@mail.ru, © Кузьменко С. А. и др.

** For correspondence: Kuzmenko Svetlana Anatolyevna, graduate student of the Department of Epidemiology of Kemerovo State Medical University, Oktyabrsky Ave., 22, Kemerovo 650066, Russia. +7-384-2-396-396, epidemiologidgkb5@mail.ru, © et al.

Abstract

Relevance. *Klebsiella pneumoniae* is a major cause of severe healthcare-associated infections in children, representing one of the six most widespread multidrug-resistant microorganisms worldwide and requiring the implementation of population-wide treatment strategies. **Aim.** To study the risk factors for *Klebsiella* spread in pediatric healthcare settings. **Materials and Methods.** Here we performed a descriptive retrospective epidemiological study of *Klebsiella* spp. cases in pediatric units across the entire Kemerovo region (2012–2019). In total, we documented 27,852 treatment outcomes. We further selected 52 confirmed cases and assessed their risk profiles in comparison with 738 condition-matched control children. **Results.** Average incidence of *Klebsiella* spp. detection in pediatric healthcare settings was 78.52 per 1,000 patients (95% CI = 75.42–81.74). We revealed a declining incidence of *Klebsiella pneumoniae* infection in the region, with notable 4-year cyclicality. The proportion of *Klebsiella pneumoniae*-infected patients increased 2-fold after 5 days of antibiotic therapy. Among the risk factors of *Klebsiella pneumoniae* infection were artificial feeding (OR = 9,21, 95% CI = 3,31–35,45, $p = 0,0001$), assisted ventilation (OR = 7,36, 95% CI = 3,92–14,0, $p = 0,0001$), use of nebulizers (OR = 5,34, 95% CI = 2,49 – 10,9, $p = 0,0001$), airway management (OR = 4,62, 95% CI = 2,49–8,56, $p = 0,0001$), preterm birth (OR = 2,55, 95% CI = 1,38 – 4,69, $p = 0,001$), low body weight (OR = 2,48, 95% CI = 1,34–4,56, $p = 0,002$), enema administration (OR = 1,80, 95% CI = 0,78–3,81, $p = 0,088$), and nasogastric intubation (OR = 1,79, 95% CI = 0,85–3,54, $p = 0,065$). **Conclusions.** The incidence of *Klebsiella pneumoniae* infections is currently lowering and has 4-year cyclicality. Antimicrobial treatment is associated with 2-fold increased risk if administered for ≥ 5 days. A number of healthcare-associated risk factors of *Klebsiella pneumoniae* infections have been found.

Keywords: *Klebsiella* spp., incidence, healthcare-associated infections, the risk factors, groups at risk, antibiotic sensitivity
No conflict of interest to declare.

For citation: Kuzmenko SA, Shmakova MA, Brusina EB Risk Factors of *Klebsiella pneumoniae* Infections in Pediatric Healthcare Settings. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (2): 40–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-40-47>.

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), оказывают прямое влияние на исходы лечения пациентов и рассматриваются в контексте проблемы обеспечения качества медицинской помощи. Одними из ведущих патогенов ИСМП являются бактерии рода *Klebsiella* [1]. Представители рода встречаются в кишечнике человека, на коже и слизистых дыхательных путей, в почве, воде, фруктах и овощах. Однако среди этих микроорганизмов имеются патогенные варианты, способные вызывать у животных и людей самостоятельные заболевания [2]. Особое внимание к этим микроорганизмам обусловлено их эффективным гидролизом широкого спектра β -лактамов антибиотиков и глобальным распространением антибиотикоустойчивых штаммов вследствие горизонтального переноса генов и клональной экспансии [3, 4]. *K. pneumoniae*, устойчивые к карбапенемам и продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), классифицируются как один из шести наиболее опасных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью в больницах по всему миру [5,6]. Доля этих микроорганизмов в структуре возбудителей (ИСМП), составляет не менее 20% [7]. *K. pneumoniae* может вызывать различные по тяжести инфекции любой локализации: сепсис, тяжелые пневмонии, вентикулиты, менингиты, эндофтальмиты, отиты, раневые [8,9], внутрибрюшные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, костной системы [10, 11]. К особой группе риска присоединения ИСМП клебсиеллезной этиологии относятся новорожденные дети.

Цель – изучить факторы риска инфицирования *Klebsiella pneumoniae* пациентов детских медицинских организаций.

Материалы и методы

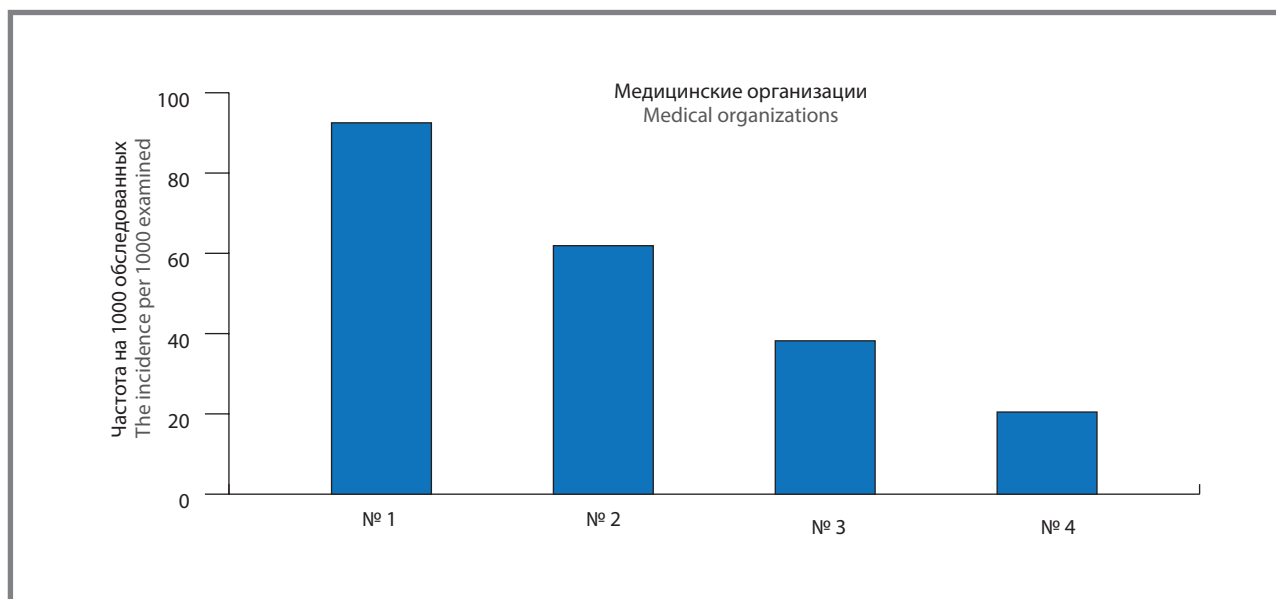
Выполнено описательное ретроспективное сплошное эпидемиологическое исследование случаев инфицирования бактериями рода *Klebsiella* в медицинских организациях Кемеровской области в 2012–2019 гг. Всего изучены исходы лечения 27 852 пациентов, у 2187 из которых выявлена *Klebsiella* spp. в четырех медицинских организациях. Критерии включения в исследование: наличие микробиологического обследования, детский возраст. Критерии исключения: отсутствие микробиологического исследования, возраст старше 18 лет.

С целью выявления возможных факторов риска проведено аналитическое эпидемиологическое исследование типа «случай–контроль». Группа наблюдения составила 52 человека, группа сравнения – 738 человек (выборочные данные). В группу наблюдения были включены пациенты детского многопрофильного стационара, инфицированные *K. pneumoniae*. В группу сравнения – пациенты без инфицирования *K. pneumoniae*, находившиеся в таких же условиях, что и пациенты группы наблюдения.

Поскольку проявления эпидемического процесса выражены существенно больше в медицинской организации № 1 – детском многопрофильном стационаре (92,51 на 1000 пациентов (95% ДИ [88,57–96,60]), закономерности многолетней динамики инфицирования детей изучены на примере этого стационара. Сезонность определялась методом 6-ти месячных цепных средних [12]. С целью анализа распространенности резистентных штаммов *Klebsiella* spp. проведено их ранжирование по степени риска инфицирования по методу перцентилей, всего изучено 8417 штаммов *Klebsiella* spp. Графическое

Рисунок 1. Частота инфицирования бактериями рода *Klebsiella* spp. пациентов детских стационаров г. Кемерово и Кемеровской области за 2012–2019 гг.

Figure 1. The frequency of infection with bacteria of the genus *Klebsiella* spp. patients of children's hospitals in the city of Kemerovo and the Kemerovo region in 2012–2019



изображение территориального распространения резистентных штаммов *Klebsiella* spp. построено в графическом редакторе GIMP (version 2.10.10). Для расчета цикличности проявлений эпидемического процесса использована техника вычисления линии тенденции при применении сокращенного способа наименьших квадратов при нечетном числе периодов. Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводилась на биохимическом анализаторе Vitek 2 compact (США).

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

Результаты и их обсуждение

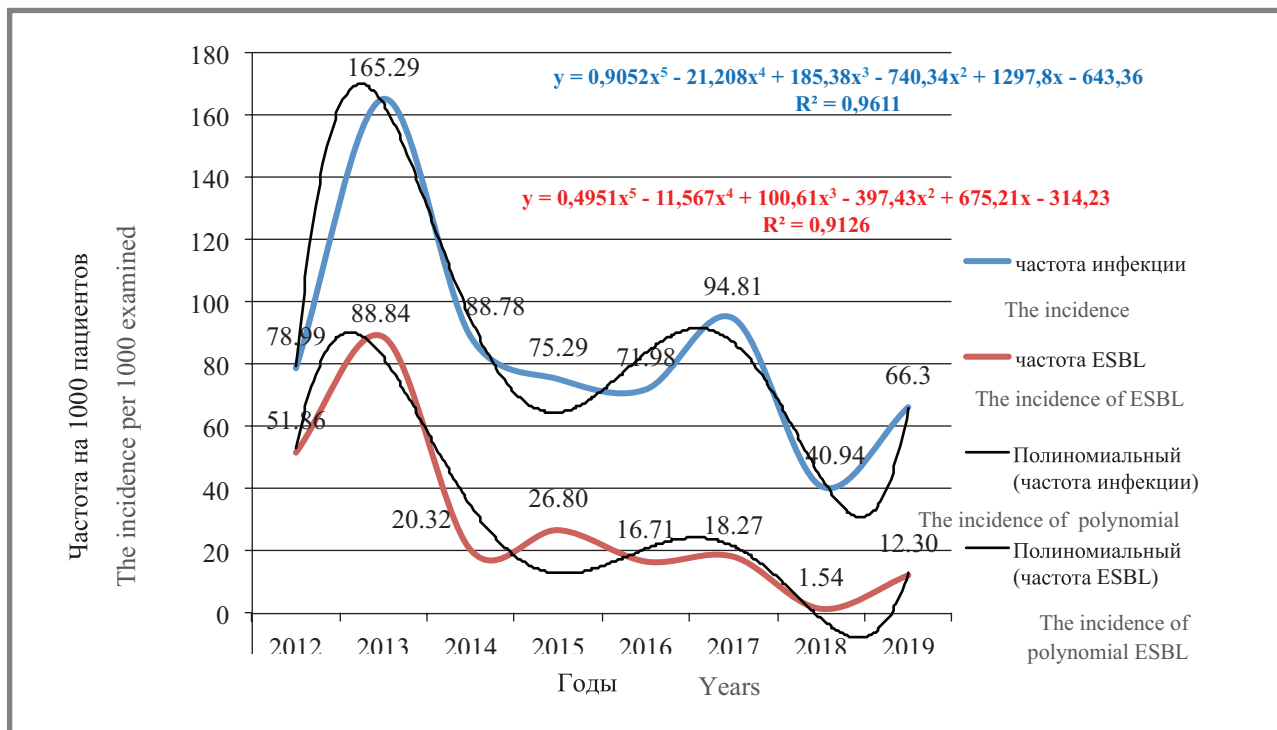
Среднемноголетняя частота инфицирования детей бактериями рода *Klebsiella* spp. составила 78,52 на 1000 пациентов (95% ДИ [75,42–81,74]), показатель частоты инфицирования детей бактериями рода *Klebsiella* spp. в медицинских организациях варьировал в пределах от 20,46 (95% ДИ [15,33–27,27]) до 92,51 (95% ДИ [88,57–96,60]) на 1000 пациентов. В структуре бактерий рода *Klebsiella* преобладала *K. pneumoniae*, доля которой составляла 85,32% (95% ДИ [83,78–86,74]).

Две однотипные медицинские организации (условно № 2 и № 3, в которых оказывалась помощь новорожденным детям, в том числе с разным сроком гестации и дефицитом массы тела, представляли особый интерес, поскольку имели выраженные различия в интенсивности проявлений эпидемического процесса *K. pneumoniae*. Было установлено, что в медицинской организации № 3 частота выявления *K. pneumoniae*, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), составила 0,41 на 1000 пациентов (95% ДИ [0,07–2,30]), а в медицинской организации № 2 – 10,25 (95% ДИ [6,65–15,78], $p = 0,0001$).

В структуре бактерий рода *Klebsiella* преобладала *Klebsiella pneumoniae*, доля которой составляла 85,32% (95% ДИ [83,78–86,74]). Частота инфицирования детей бактериями рода *Klebsiella* spp. (78,52 на 1000 пациентов) в этих же медицинских организациях в 9,79 раза превышала инфицирование детей бактериями рода *Acinetobacter* spp. (8,02 на 1000 пациентов, 95% ДИ [7,37–8,67]), $p = 0,0001$ что, безусловно, определяло её актуальность с позиций оценки риска ИСМП и разработки эффективных мер профилактики [13].

В многолетней динамике эпидемического процесса (2012–2019 гг.) наблюдалась тенденция к снижению инфекций, вызванных *K. pneumoniae* (рис. 1). Однако в 2013 г. регистрировалось выраженное двукратное увеличение инфицирования детей *K. pneumoniae*: с 78,99 (95% ДИ [70,91–87,90]) до 165,29 (95% ДИ [147,07–185,27]) на 1000 пациентов ($p = 0,0001$) с признаками формирования госпитального штамма (снижение индекса разнообразия до 0,53, рост удельного веса штаммов, продуцирующих БЛРС и числа пациентов

Рисунок 2. Многолетняя динамика частоты инфицирования детей бактериями *K. pneumoniae* в детском многопрофильном стационаре (2012–2019 гг.)
Figure 2. Long-term dynamics of the frequency of infection children with bacteria *K. pneumoniae* in a multidisciplinary hospital (2012–2019)



с выраженными клиническими проявлениями инфекции). Увеличение индекса разнообразия циркулирующей микрофлоры до 0,73 в 2014 г. сопровождалось снижением частоты инфицирования пациентов в 1,86 раза (88,78 на 1000 пациентов, 95% ДИ [77,75–101,20], $p = 0,0001$). Последующее увеличение индекса разнообразия в 2015–2018 гг. от 0,79 до 0,88, на фоне проводимых противоэпидемических мероприятий, привело к стабилизации и снижению частоты инфицирования пациентов *K. pneumoniae* до 40,95 на 1000 пациентов (95% ДИ [34,66–48,32], $p = 0,0001$).

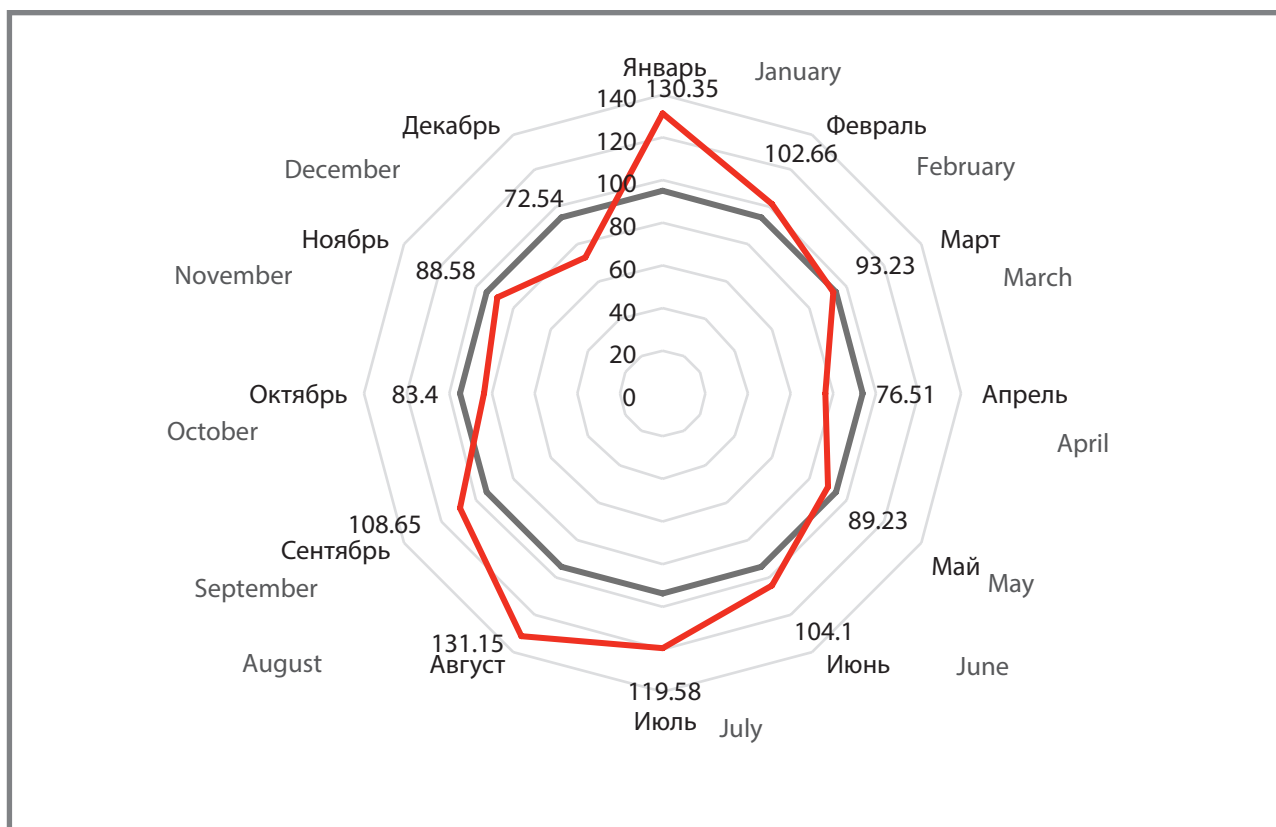
Показатель абсолютного прироста имел отрицательное значение и составил -76,51 на 1000 пациентов. Темп прироста (убыли) -46 на 1000 пациентов. Динамика проявлений эпидемического процесса описывается полиномиальной кривой 5-й степени $y = 0,9052x^5 - 21,208x^4 + 185,38x^3 - 740,34x^2 + 1297,8x - 643,36$ ($R^2 = 0,9611$). Значительное снижение колонизации бактериями *K. pneumoniae* до 88,78 на 1000 пациентов отмечалось в 2014 г. Переезд из приспособленных помещений в новый неонатальный корпус по выхаживанию новорожденных детей привел к снижению инфицирования пациентов *K. pneumoniae*, увеличению индекса разнообразия микрофлоры и ликвидации резервуара госпитального клона. Частота инфицирования *K. pneumoniae* сохранялась на стабильном уровне (71,98–94,81 на 1000 пациентов) в течение 4-х летнего периода (2014–2017 гг.). Внедрение в 2017 г. нового протокола антибактериальной

терапии с исключением фторхинолонов и резким сокращением частоты назначения карбапенемов сопровождалось более чем двукратным (2,32 раза, $p = 0,0001$) снижением частоты инфицирования детей бактериями рода *Klebsiella* spp. в 2018 г. Увеличение назначения карбапенемов в 1,42 раза привело к немедленному росту частоты инфицирования *K. pneumoniae* в 2019 г. до 66,30 на 1000 детей, $p = 0,0001$ (рис. 2).

Среднемноголетняя частота инфицирования детей *K. pneumoniae* составила 80,32 на 1000 обследованных пациентов (95% ДИ [76,49–84,32]). Третья часть всех случаев инфицирования (37,5%) была вызвана штаммами, продуцирующими БЛРС. Диапазон частоты инфицирования детей находился в пределах от 40,95 (95% ДИ [34,66–48,32]) до 165,29 1000 пациентов (95% ДИ [147,07–185,27]), $p = 0,0001$. Соотношение бессимптомных и клинических форм составило 6:1, при этом все случаи клинических проявлений относились к ИСМП.

Самыми значимыми факторами передачи *K. pneumoniae* в медицинской организации являются руки медицинских работников, контаминированное медицинское оборудование и инструменты (назогастральные зонды, соски, клизмы, аппараты ИВЛ, инфузоматы, интубационные трубки и пр.), а также санационные и увлажняющие растворы, перевязочный материал, пеленки, памперсы, влажные салфетки, мази, кремы, медицинская одежда, объекты больничной среды, в т.ч.

Рисунок 3. Внутригодовая динамика частоты инфицирования бактериями рода *Klebsiella* в детском многопрофильном стационаре Кемеровской области в 2016–2018 гг. (по индексам сезонности)
Figure 3. Intra-annual dynamics of the frequency of infection with bacteria of the genus *Klebsiella* in a multidisciplinary hospital in the Kemerovo region in 2016–2018 (according to seasonality indices)



санитарно-технические. *K. pneumoniae* может сохраняться и размножаться в ветоши для уборки, дезинфицирующем растворе, мыле [14].

Нами выявлено, что максимальный риск инфицирования *K. pneumoniae* имели дети, получавшие искусственное вскармливание через зонд или соску (OR = 9,21, 95% [ДИ = 3,31–35,45], $p = 0,0001$).

Риск инфицирования у пациентов, получавших искусственную вентиляцию легких в сочетании с постоянным положительным давлением воздуха в легких (CPAP) на порядок выше, чем у других пациентов (OR = 8,84, 95% [ДИ = 3,73–20,14], $p = 0,0001$). Следует отметить, что у пациентов, получавших только ИВЛ (без CPAP) этот риск был ниже в 1,2 раза (OR = 7,36, 95% [ДИ = 3,92–14,09], $p = 0,0001$).

Риск инфицирования *K. pneumoniae* для пациентов, получавших лекарственные препараты ингаляционно через небулайзер, был выше более, чем в 5 раз (OR = 5,34, 95% [ДИ = 2,49–10,90], $p = 0,0001$). В отделениях высокого риска инфицирования (отделения патологии новорожденных и реанимации и интенсивной терапии новорожденных), часто выполняется санация верхних дыхательных путей и риск инфицирования *K. pneumoniae* для пациентов в 4,62 раза выше (OR = 4,62, 95% [ДИ = 2,49–8,56], $p = 0,0001$), чем у пациентов, которым не применялась данная технология.

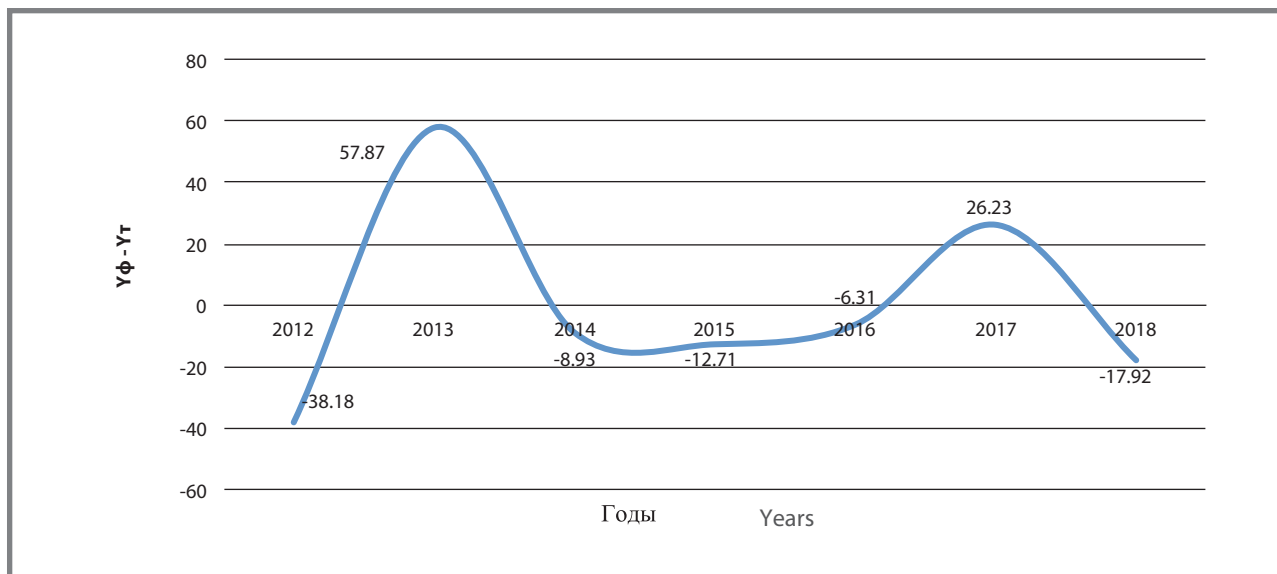
Для пациентов с малым сроком гестации или недостатком массы тела при рождении риск инфицирования *K. pneumoniae* находился практически на одном уровне, соответственно: 2,55 (OR = 2,55, 95% [ДИ = 1,38–4,69], $p = 0,001$) и 2,48 (OR = 2,48, 95% [ДИ = 1,34–4,56], $p = 0,002$).

Риск инфицирования для пациентов, получающих очистительную клизму или зондирование желудка, также не имел существенных различий: 1,80 (OR = 1,80, 95% [ДИ = 0,78–3,81], $p = 0,088$) и 1,79 (OR = 1,79, 95% [ДИ = 0,85–3,54], $p = 0,065$) соответственно. Из 18 изученных факторов риска 9 (катетеризация периферических и центральных вен, внутривенные инфузии, катетеризация мочевого пузыря, люмбальная пункция, ингаляции кислорода, гигиеническая обработка полости рта, питьевой режим и употребление лекарственных препаратов через рот) не оказывали влияния на частоту инфицирования пациентов *K. pneumoniae*.

Применение антибиотиков более 5 суток увеличивало двукратно риск присоединения *K. pneumoniae*. Минимальная частота инфицирования пациентов регистрировалась при использовании антибиотиков из группы пенициллинов – 181,40 на 1000 пациентов (95% ДИ [135,63–238,35]), максимальная – при использовании карбапенемов – 745,11 на 1000 пациентов

Рисунок 4. Цикличность эпидемического процесса, вызванного *K. pneumoniae* в детском многопрофильном стационаре Кемеровской области в 2012–2018 гг.

Figure 4. Cyclicity of the epidemic process caused by *K. pneumoniae* in a multidisciplinary hospital in the Kemerovo region in 2012–2018



(95% ДИ [611,32–844,54]). Инфицирование при лечении цефалоспоридами составляло 266,10 на 1000 пациентов (95% ДИ [187,12–363,18]), аминогликозидами – 337,10 (95% ДИ [247,43–440,21]). Соотношение частоты инфицирования новорожденных в зависимости от использования пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, карбапенемов представлено как 1:1,47:1,86:4,11.

В предыдущем исследовании методом RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA случайно амплифицируемая полиморфная ДНК) было проведено типирование штаммов *K. pneumoniae* и показано преобладание трех клональных линий – А, В, С, с преимущественной циркуляцией линии А [15]. Во внутригодовой динамике выявлены 2 периода подъема частоты инфицирования пациентов *Klebsiella spp.*: зимнего и летнего, которые не могут быть оценены как сезонность из-за отсутствия влияния ландшафтного либо климатического факторов (рис. 3).

При оценке цикличности выявлено 2 периода продолжительностью 4 года каждый, при этом первый цикл (2012–2015 гг.) более выраженный, имел максимальные показатели проявлений эпидемического процесса, с показателем, достигающим значения 57,87. Второй период (2015–2018 гг., менее выраженный, имел низкий уровень с показателем 26,23 (рис. 4).

Для анализа распространенности резистентных штаммов *Klebsiella spp.* изучены результаты эпидемиологического мониторинга (2018 г.) на 18 административных территориях Кемеровской области. Всего изучено 8417 штаммов *Klebsiella spp.* По методу перцентилей проведено их ранжирование по степени риска распространенности резистентных штаммов. Были определены 4 группы степени

риска: низкий, ниже среднего, выше среднего, высокий (рис. 5).

Демонстрируется мозаичность распространенности резистентных штаммов *Klebsiella spp.* Выявлено, что четвертая часть всех выделенных *Klebsiella spp.* (25,39%) продуцировала БЛРС и были резистентны к цефотаксиму. На 10 территориях выявлен низкий уровень (не выше 10%) распространенности резистентных к цефотаксиму клебсиелл, на 4 территориях – ниже среднего (10,1–25,0%). Уровни выше среднего (37,03%) отмечены на 3 территориях, имеющих крупные многопрофильные лечебные организации. Лишь одна территория имела высокий уровень (60,61%) распространенности резистентных к цефотаксиму клебсиелл.

Для территорий с низким уровнем распространенности резистентных штаммов характерно отсутствие крупных медицинских организаций. Уровень распространенности резистентных штаммов *Klebsiella spp.* на этих территориях составлял 5,91%, на территориях с уровнем ниже и выше среднего был в 4,7 раза выше (27,76%, $p = 0,0001$).

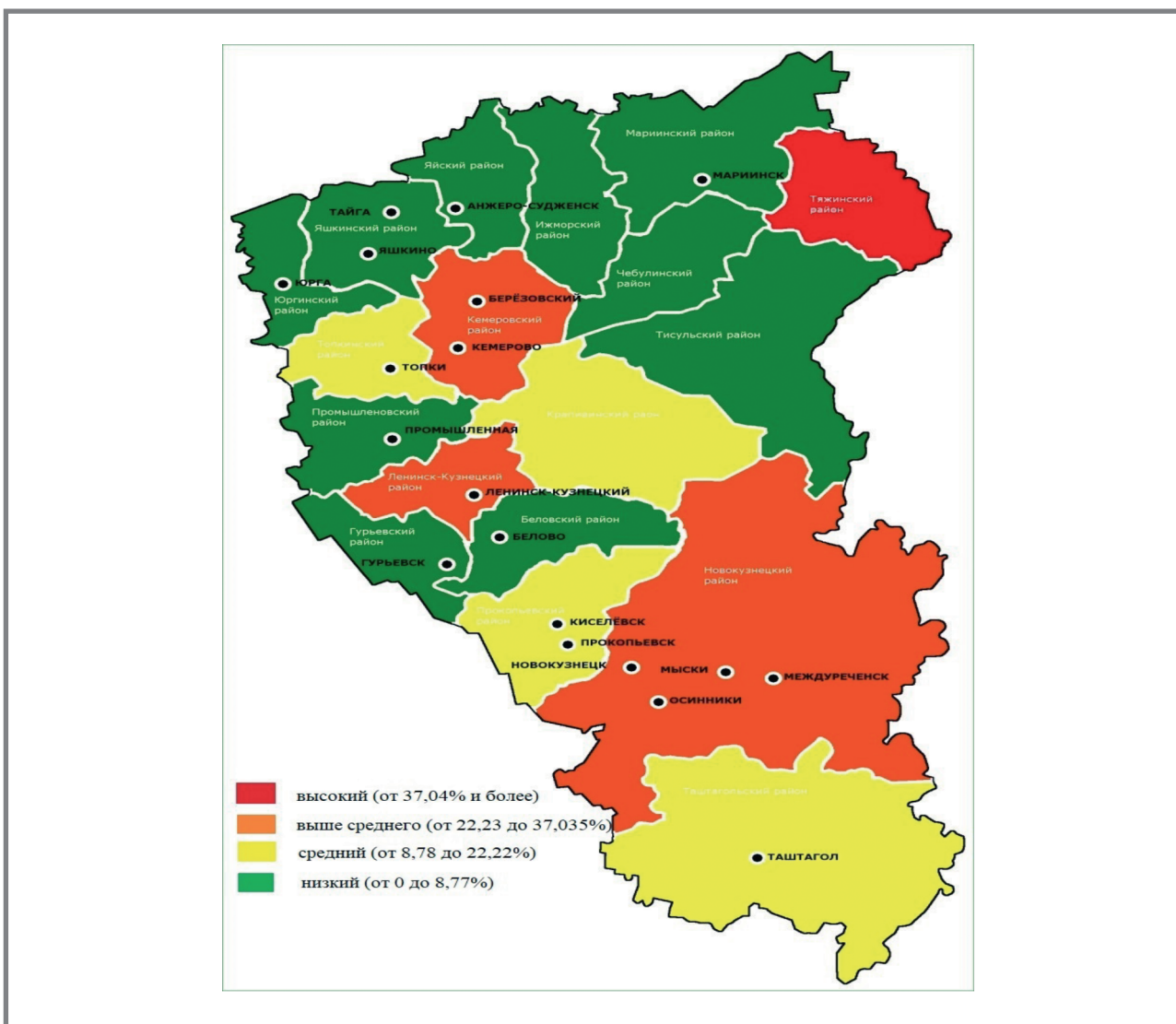
Высокий уровень распространения резистентных штаммов *Klebsiella spp.* на одной административной территории вероятно был обусловлен неблагоприятной ситуацией, сложившейся в медицинской организации, находящейся на этой территории.

Заключение

Риск инфицирования пациентов *Klebsiella pneumoniae* увеличивался в 2 раза после 5-ти суток применения антибиотиков. Выявлены факторы высокого риска инфицирования пациентов *Klebsiella pneumoniae*: искусственное вскармливание (OR = 9,21, 95% ДИ = 3,31–35,45), $p = 0,0001$,

Рисунок 5. Карта-схема распространенности продуцирующих БЛРС штаммов *Klebsiella* spp. на территории Кемеровской области в 2018 г. (на 100 обследованных).

Figure 5. Map-scheme of the prevalence of producing BLRS strains of *Klebsiella* spp. in the Kemerovo region in 2018 (per 100 surveyed).



искусственная вентиляция легких (OR = 7,36, 95% [ДИ = 3,92–14,09], $p = 0,0001$), ингаляции через небулайзер (OR = 5,34, 95% [ДИ = 2,49–10,90], $p = 0,0001$), санация верхних дыхательных путей (OR = 4,62, 95% [ДИ = 2,49–8,56], $p = 0,0001$), малый срок гестации

(OR = 2,55, 95% [ДИ = 1,38–4,69], $p = 0,001$), недостаток массы тела (OR = 2,48, 95% [ДИ = 1,34–4,56], $p = 0,002$), постановка очистительной клизмы (OR = 1,80, 95% [ДИ = 0,78–3,81], $p = 0,088$), зондирование желудка (OR = 1,79, 95% [ДИ = 0,85–3,54], $p = 0,065$).

Литература

- Wylie K.M., Wylie T.N., Minx P.J. et al. Whole-genome sequencing of *Klebsiella pneumoniae* isolates to track strain progression in a single patient with recurrent urinary tract infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9: 14. doi: 10.3389/fcimb.2019.00014.
- Afhami S., Seifi A., Hajiabdolbaghi M. [et al], Assessment of device-associated infection rates in four teaching hospitals in Islamic Republic of Iran// *East Mediterr Health J.* 2019;25(2):90–97. <https://doi.org/10.26719/emhj.18.015>.
- Candan E.D., Aksöz N., *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors// 02 August, 2015, Vol. 62, No 4/2015 867–874 http://dx.doi.org/10.18388/abp.2015_1148.
- Seifi K., Kazemian H., Heidari H. et al. Evaluation of Biofilm Formation Among *Klebsiella pneumoniae* Isolates and Molecular Characterization by ERIC-PCR// *Jundishapur J Microbiol.* 2016 January; 9(1): e30682. doi: 10.5812/jjm.30682.
- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* Author manuscript; available in PMC 2015 December 09; 15(9): 785–796. doi:10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
- Yakovlev S. V., Beloborodov V. B., Suvorova M. P. et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia, ERGINI Study Group, ICAAC, 2014.
- Li B., Zhao Y., Liu C. et al. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*// *future microbiology* vol. 9, no. 9 review 23 Oct 2014 <https://doi.org/10.2217/fmb.14.48>.

9. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. 2015 Oct;59(10):5873-84. doi:10.1128/AAC.01019-15.
10. Videman D, Khamzina Y, Kaligoshin Z. et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2018) 7:57 <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0350-0>.
11. Zhang Y, Zhao C, Wang Q et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6115–6120. doi:10.1128/AAC.01127-16.
12. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / под ред. А. М. Меркова; автореизд. пер. с болгар. – М.: Медицина, 1968. – 422 с.
13. Шмакова М. А., Штернис Т. А., Желнина Т. П. и др. Распространенность бактерий рода *Acinetobacter* в медицинских организациях Кемеровской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (3): 27-31. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-27-31.
14. Michelle K. Paczosa, J. Mecsasb, *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev* 80:629–661. doi:10.1128/MMBR.00078-15.].
15. Кузьменко С.А., Брежнева Н.И., Гончаров А.Е., и др. Характеристика свойств внутрибольничной популяции *Klebsiella pneumoniae*. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 2. С. 58-65. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-4-1>.

Reference

1. Wylie K.M., Wylie T.N., Minx P.J. et al. Whole-genome sequencing of *Klebsiella pneumoniae* isolates to track strain progression in a single patient with recurrent urinary tract infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9: 14. doi: 10.3389/fcimb.2019.00014.
2. Afhami S., Seifi A., Hajjabbolbaghi M, [et al], Assessment of device-associated infection rates in four teaching hospitals in Islamic Republic of Iran//East Mediterr Health J. 2019;25(2):90–97. <https://doi.org/10.26719/emhj.18.015>.
3. Candan E.D., Aksöz N., *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors// 02 August, 2015, Vol. 62, No 4/2015 867–874 http://dx.doi.org/10.18388/abp.2015_1148.
4. Seifi K., Kazemian H., Heidari H. et al. Evaluation of Biofilm Formation Among *Klebsiella pneumoniae* Isolates and Molecular Characterization by ERIC-PCR// Jundishapur J Microbiol. 2016 January; 9(1): e30682. doi: 10.5812/jjm.30682.
5. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
6. Munoz-Price L.S., Poirel L., Bonomo R.A. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. Author manuscript; available in PMC 2015 December 09;13(9): 785–796. doi:10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
7. Yakovlev S. V., Beloborodov V. B., Suvorova M. P. et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia, ERGINI Study Group, ICAAC, 2014.
8. Li B., Zhao Y., Liu C. et al. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*//future microbiology vol. 9, no. 9review23 Oct 2014 <https://doi.org/10.2217/fmb.14.48>.
9. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. 2015 Oct;59(10):5873-84. doi:10.1128/AAC.01019-15.
10. Videman D, Khamzina Y, Kaligoshin Z. et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2018) 7:57 <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0350-0>.
11. Zhang Y, Zhao C, Wang Q et al. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6115–6120. doi:10.1128/AAC.01127-16.
12. Сепетлиев Д. Statistical methods in scientific medical research / ed. A. M. Merkova; autoreisire. trans. from the Bulgarians. - M.: Medicine, 1968. -- 422 p. (In Russ.).
13. Shmakova M. A., Sternis T. A., Zhelnina T. P. et al. Prevalence of bacteria of the genus *Acinetobacter* in medical organizations of the Kemerovo region. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2018; 17 (3): 27-31. DOI: 10.31631 / 2073-3046-2018-17-3-27-31 (In Russ.).
14. Michelle K. Paczosa, J. Mecsasb, *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol Mol Biol Rev* 80: 629–661. doi: 10.1128 / MMBR.00078-15.].
15. Kuzmenko S.A., Brezhneva N.I., Goncharov A.E. et al. Characterization of the properties of the nosocomial population of *Klebsiella pneumoniae*. *Fundamental and clinical medicine*. 2019. Vol. 4, No. 2. P. 58–65. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-4-1> (In Russ.).

Об авторах

- **Светлана Анатольевна Кузьменко** – аспирант кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета. 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22 epidemiologidgkb5@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5391-8734>
- **Мария Александровна Шмакова** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово. +7-951-579-83-39, msh2888@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-3215>
- **Елена Борисовна Брусина** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии Кемеровского государственного медицинского университета. +7-905-962-18-15, brusina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8616-3227>

Поступила: 06.03.2020. Принята к печати: 16.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Svetlana A. Kuzmenko** – graduate student of the Department of Epidemiology of Kemerovo State Medical University, Oktyabrsky Ave., 22, Kemerovo 650066, Russia. +7-384-2-396-396, epidemiologidgkb5@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5391-8734>
- **Maria A. Shmakova** – Cand. Sci. (Med.) of the Department of Epidemiology of Kemerovo State Medical University. +7-951-579-83-39, msh2888@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-3215>.
- **Elena B. Brusina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology of Kemerovo State Medical University. +7-905-962-18-15, brusina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8616-3227>.

Received: 06.03.2020. Accepted: 16.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Своевременная иммунизация новорожденных как показатель качества оказания медицинской помощи в учреждениях родовспоможения

И. В. Фельдблюм*, М. Ю. Девятков, М. Х. Алыева

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

Резюме

Актуальность. Гепатит В и туберкулез представляют собой серьезную глобальную проблему здравоохранения. Инфицирование возбудителями этих инфекций в возрасте до 1 года характеризуется высоким риском развития тяжелой формы заболевания, приводящей к летальному исходу. Иммунизация новорожденных играет ключевую роль как в индивидуальной профилактике гепатита В и туберкулеза, так и в снижении бремени этих инфекций в целом. **Цель** исследования – оценка своевременности иммунизации детей в учреждениях родовспоможения против гепатита В и туберкулеза и определение причин нарушения схем вакцинации. **Материалы и методы.** Состояние привитости детей от гепатита В и туберкулеза изучено по данным историй развития новорожденных (форма № 097/у, N = 672) за 2011–2015 гг. и формы № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2006–2018 гг. Заболеваемость детей оценивалась по данным формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2006–2018 гг. Проведено анонимное анкетирование женщин на разных сроках беременности для оценки приверженности к вакцинации (N = 73). **Результаты.** Средний показатель доли новорожденных, получивших прививку от гепатита В в роддоме за 12-ти летний период наблюдения составил 82,2%, против туберкулеза – 85,1%. Более 50,0% и 20,0% детей, из числа не вакцинированных соответственно от гепатита В и туберкулеза, не были привиты по причине отказа родителей. Призняют важность вакцинация 72,6% опрошенных, эффективность – 73,9%, безопасность – только 50,6%. Приверженность к вакцинации новорожденных против туберкулеза выше, чем против гепатита В (78,1 и 69,9% соответственно). Отмечается тенденция к увеличению количества детей от 0 до 14 лет, не привитых как против туберкулеза, так и гепатита В. **Заключение.** Отсутствие иммунизации новорожденных детей в отделениях неонатологии является фактором риска низкого охвата прививками детей в дальнейшем, инфицирования детей вирусом гепатита В и микобактериями туберкулеза, а также недоверия родителей к вакцинации в целом.

Ключевые слова: иммунизация, новорожденные, гепатит В, туберкулёз, приверженность вакцинации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Фельдблюм И. В., Девятков М. Ю., Алыева М. Х. Своевременная иммунизация новорожденных как показатель качества оказания медицинской помощи в учреждениях родовспоможения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 48–55. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-48-55>.

Vaccination of Newborns in Obstetric Institutions as an Indicator of the Quality of Medical Care for Babies

IV Feldblium**, MYU Devyatkov, MH Alyeva

Perm State Medical University named after E.A. Wagner

Abstract

Relevance Hepatitis B and tuberculosis are a serious global health problem. Babies under one are at high risk of a severe form of these diseases and mortality. Immunization of newborns plays a key role both in the individual prevention of hepatitis B and tuberculosis and in reducing the burden of these infections in general. **The purpose** of the study was to assess the timeliness of vaccination newborns against hepatitis B and tuberculosis and to determine the causes of deviations from national vaccine schedule. **Materials and methods.** The coverage of vaccination against hepatitis B and tuberculosis was studied according to the case history of newborns (form No. 097/y, N = 672) and form No. 6 «Information on the contingents of children, adolescents and adults vaccinated against infectious diseases», the state of child morbidity - according to form No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases» for 2006–2018. Anonymous questioning of pregnant women was conducted to assess adherence to vaccination (N = 73). **Results.** The average proportion of newborns who were vaccinated against hepatitis B in the maternity hospital over a 12-year follow-up period was 82.2%, against tuberculosis was 85.1%. More than 50.0% of children weren't vaccinated against hepatitis B and about 20% of children

* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна, д. м. н, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. +79128853236, irinablum@mail.ru, © Фельдблюм И. В. и др.

** For correspondence: Feldblium Irina, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after E.A. Wagner Ministry of Health of Russian Federation, Perm; +79128853236, irinablum@mail.ru, © Feldblium IV et al.

were not vaccinated against tuberculosis due to the vaccine hesitancy of their parents. 72.6% respondents agree that vaccination is important, 73.9% one that vaccination is effectiveness and only 50.6% one that vaccination is safety. The adherence to vaccination of newborns against tuberculosis is higher than against hepatitis B (78.1 and 69.9% respectively). There is a tendency to increase the number of children from 0 to 14 years old who are not vaccinated against both tuberculosis and hepatitis B. **Conclusion.** The lack of immunization of newborns in neonatology departments is a risk factor for low future immunization rates for children, infection of children with hepatitis B virus and mycobacterium tuberculosis, as well as parental distrust in vaccination in general.

Key words: immunization, newborns, hepatitis B, tuberculosis, vaccine hesitancy
No conflict of interest to declare.

For citation: Feldblum IV, Devyatkov MYu, Alyeva MH/Vaccination of Newborns in Obstetric Institutions as an Indicator of the Quality of Medical Care for Babies/ Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 48–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-48-55>.

Введение

Учреждения родовспоможения относятся к медицинским организациям, которые оказывают медицинскую помощь детям в неонатальном периоде их развития и во многом формируют состояние здоровья детей на отдаленную перспективу. Одной из важных медицинских услуг, которые получают новорожденные дети в учреждениях родовспоможения, являются профилактические прививки против гепатита В и туберкулеза.

Гепатит В – потенциально опасное для жизни инфекционное заболевание, характеризующееся симптомами острого поражения печени и интоксикации, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ). Эта инфекция представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения. Хронический ВГВ (ХГВ) может привести к циррозу и раку печени с высокой вероятностью летального исхода. Особенно велики риски (до 90–95%) развития хронического гепатита В при инфицировании детей до года, у детей, заразившихся в возрасте от года до 5 лет ХГВ развивается у 30–50% инфицированных, при инфицировании в более старшем возрасте – в 5–10% случаев [1,2].

При отсутствии сопутствующих заболеваний хронический гепатит В развивается примерно у 5% людей, инфицированных во взрослом возрасте, при этом у 20–30% из них развивается цирроз и/или рак печени.

Заразиться гепатитом В может любой человек, в крови которого отсутствуют антитела к HBsAg. Заражение гепатитом В происходит половым, вертикальным (от матери ребенку), контактно-бытовым (в условиях тесного бытового общения) путями, а также при проведении манипуляций, связанных с нарушением целостности кожных покровов и слизистых оболочек, в медицинских учреждениях (инъекции, переливание крови, гемодиализ, инвазивные исследования, трансплантация) или вне медицинских учреждений (при внутривенном введении наркотиков, при нанесении татуировок, при проведении косметических, маникюрных и педикюрных процедур нестерильным инструментарием). Согласно экспертным оценкам, в стране насчитывается около 3 млн носителей ВГВ и больных

хроническим гепатитом В. Учитывая широкое распространение ВГВ в популяции, минимальную дозу инфицирования (10^5 – 10^7), устойчивость возбудителя к воздействиям окружающей среды и многообразие путей передачи, риск заражения существуют всегда, в том числе и для новорожденного ребенка [2].

В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам 2016–2021. Эта стратегия охватывает первые шесть лет из общей концепции элиминации вирусных гепатитов, представленной в Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. Согласно одной из целей общей концепции количество вновь инфицированных ВГВ должно быть уменьшено на 95%, что эквивалентно распространенности носительства HBsAg среди детей 0,1%, а уровень охвата детей полным курсом вакцинации должен составлять не менее 90% [3].

Таким образом, как в мировом масштабе, так и в РФ, целью стратегии иммунизации населения против гепатита В является элиминация инфекции к 2030 г. и снижение уровня носительства HBsAg в детской популяции до 0,1%.

Вакцинация населения против гепатита В проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям и инструкциями по применению медицинских иммунобиологических препаратов. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок вакцинируются против гепатита В все новорожденные в первые 24 часа жизни ребенка, не имеющие противопоказаний.

Новорожденных и всех детей первого года жизни, не относящихся к группам риска, вакцинируют по схеме 0–1–6 (первая прививка, через месяц – вторая, и через 6 месяцев от начала иммунизации – третья).

Важность вакцинации новорожденных связана с профилактикой вертикальной передачи возбудителя от матерей-носителей вируса гепатита В. Несмотря на неоднократное обследование матерей во время беременности, не всегда удается

выявить бессимптомное течение заболевания или вирусоносительство. Вероятность носительства нельзя исключить и у близких родственников новорожденного, с которыми он будет контактировать после выписки из роддома. Учитывая широкую циркуляцию вируса гепатита В в популяции и малую инфицирующую дозу (10^{-5} – 10^{-7}) риски инфицирования новорожденных в современных условиях сохраняются.

Новорожденных из групп риска (родившихся от матерей носителей HBsAg, больных гепатитом В или перенесших гепатит В в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым гепатитом В и хроническими вирусными гепатитами) вакцинируют по схеме 0–1–2–12 (первая доза – в первые 24 часа жизни, вторая – в возрасте 1 месяца, третья – в возрасте 2 месяцев, четвертая – в возрасте 12 месяцев). По такой же схеме вакцинируют детей, относящихся к группе риска, не привитых в родильном доме по медицинским противопоказаниям после снятия последних.

Туберкулез (ТБ) – также является одной из важнейших проблем в мире, туберкулезом инфицирована треть населения Земли. В мире насчитывается до 20 млн больных туберкулезом. Ежегодно умирает 4 млн человек [4,5,6].

Эпидемия ВИЧ-инфекции способствовала активизации эпидемического процесса туберкулеза с формированием микст-инфекции (ТБ-ВИЧ), заболеваемость, которой, характеризуется выраженной тенденцией к росту. В странах ЕС один из восьми новых случаев туберкулеза сочетается с ВИЧ [7]. Около 15% (в странах Южной Африки – 50–60%) всех больных ТБ заражены ВИЧ. ТБ – лидирующая причина смерти лиц, живущих с ВИЧ [6].

По оценке ВОЗ, Россия входит в число 22 стран с высоким бременем туберкулеза, одна из причин которого – распространение множественной лекарственной устойчивости возбудителя [4]. Один из пяти новых случаев туберкулеза имеет множественную лекарственную устойчивость [7].

Основную долю в структуре заболеваемости туберкулезом составляют взрослые – 60,5%, однако велика и доля детей. Наибольший риск развития активного туберкулеза после первичного инфицирования наблюдается среди детей раннего возраста. Риск развития туберкулеза у ребенка в течение первого года жизни составляет 40–60%, в возрасте 5–10 лет менее 0,5–2%, старше 10 лет – 10–20%. Дети раннего возраста подвержены повышенному риску развития тяжелых форм ТБ, таких как туберкулезный менингит или милиарный диссеминированный ТБ, которые обычно приводят к летальным исходам. Туберкулезное поражение мозговых оболочек и ЦНС в 2017 г. в РФ зарегистрировано у 10 детей в возрасте 0 – 14 лет (2016 г. – 13 детей). В 2017 г. умерло

от туберкулеза 8 детей в возрасте 0–14 лет, среди них более половины – это дети до 5 лет (55,6%). Среди причин смерти детей возрасте до 1 года на туберкулез приходится – 25,0%. По экономическому ущербу туберкулез занимает первое место в структуре инфекционной патологии [8].

Одним из значимых мероприятий по борьбе с туберкулезом является вакцинопрофилактика, направленная на предупреждение инфицирования, развития генерализованных форм и летальных исходов, а также на снижение бремени инфекции в целом.

Вакцинацию против туберкулеза проводят в большинстве развивающихся стран. В развитых странах с низкой (менее – 25 на 100 тыс. населения) заболеваемостью туберкулезом (США, Канада, Италия, Испания, Германии) прививают только лиц из групп риска [9].

В России в условиях высокого уровня заболеваемости и высокой антибиотикорезистентности рутинная иммунизация против туберкулеза крайне необходима.

Вакцинация проводится здоровым новорожденным в роддоме вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М в возрасте 3–7 дней. Вакцина БЦЖ используется у новорожденных в субъектах РФ с показателями заболеваемости более 80 на 100 тыс. населения и при наличии в окружении больных туберкулезом. На территориях с показателем заболеваемости ниже 80 на 100 тыс. населения используется вакцина БЦЖ-М. Новорожденных, имеющих противопоказания, вакцинируют в отделениях патологии новорожденных (2-го этапа выхаживания) перед выпиской, что сокращает число детей, прививаемых в поликлинике.

Если ребенок по какой либо причине не был привит в роддоме, то его вакцинируют в поликлинике в возрасте 1–6 мес., при этом дети старше 2 мес. прививаются только при отрицательном результате реакции Манту. Ревакцинация проводится не инфицированным туберкулезом (с отрицательной реакцией Манту) детям в возрасте 7 лет.

Учитывая значимость иммунизации новорожденных детей в профилактике гепатита В и туберкулеза, цель настоящего исследования – оценка своевременности иммунизации детей в учреждениях родовспоможения против гепатита В и туберкулеза и определение причин нарушения схем вакцинации.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе медицинских учреждений родовспоможения Пермского края. Состояние привитости новорожденных и детей более старших возрастных групп от гепатита В и туберкулеза изучена по данным выборочной оценки историй развития новорожденных (форма № 097/у, N = 672) за 2011 – 2015 г. и формы № 6 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о контингентах

детей подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (2006–2018 гг.). Заболеваемость детей туберкулезом и гепатитом В оценивалась по данным формы № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2006–2018 гг. Причины отсутствия у новорожденных профилактических прививок перед выпиской из стационара выясняли на основе анализа историй развития новорожденного. Приверженность родителей к иммунизации новорожденных детей от гепатита В и туберкулеза выявляли с помощью социологического исследования методом анонимного анкетирования женщин на разных сроках беременности, наблюдающихся в медицинских организациях г. Перми (N = 73). Медиана возраста респондентов составила 26 лет (минимальный возраст – 16 лет, максимальный – 40 лет). На момент опроса 56,2% женщин не имели детей, у 32,9% был один ребенок, у 11,0% – двое детей.

Статистическая обработка результатов проведена с применением метода корреляционно-регрессионного анализа при помощи программы SPSS 17.0 и программного модуля «Анализ данных» программы MS Excel 2016.

Сравнительный анализ долей с оценкой достоверности различий выполняли с использованием критерия Пирсона χ^2 (при $n_{(abc)} < 10$ – с поправкой Йетса). Для определения корреляционной связи между возрастом, количеством детей и приверженностью к вакцинации применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Графическая обработка данных проведена в программе MS Excel 2016.

Результаты и обсуждение

Как показал анализ данных, доля новорожденных, получивших прививку от гепатита В в роддоме, колебалась в различных учреждениях родовспоможения Пермского края от 73,0 до 93,4% (в среднем 82,2%), что не соответствует 90% охвату прививками, рекомендованному ВОЗ. Наиболее низкий охват новорожденных отмечен в г. Перми – 73,0%.

Против туберкулеза охват новорожденных прививками был несколько выше, среднемноголетний показатель за 2011–2015 гг. составил 85,1%: от 60,3% (2011 г.) до 92,0% (2014 г.) Следует заметить, что в современных условиях наблюдается тенденция к снижению данных показателей [15].

Аналогичные результаты были получены в Польше (Варшава), где доля не получивших прививок от гепатита В и туберкулеза в роддоме увеличилась с 7,3% в 2015 году до 10,1% в 2017 [10].

Анализ данных показал, что более 50,0% и 20% из числа детей не вакцинированных соответственно от гепатита В и туберкулеза не были привиты по причине отказа родителей. В Варшаве доля не привитых по причине отказа родителей при

гепатите В и туберкулезе была выше и составляла 67,3–74,8% [10].

Проблема отказов от иммунизации новорожденных против гепатита В актуальна и для Австралии и Новой Зеландии, по данным исследования в этих странах 8,7% детей выписаны из роддома без прививки. Наиболее распространенными причинами отказов оказались: «ребенок слишком мал» (55,8%), «низкий риск заражения HBV» (45,1%), страх «перегружать» иммунную систему ребенка (42,5%). При этом 77,9% матерей рассматривают возможность вакцинации своих детей в будущем [12].

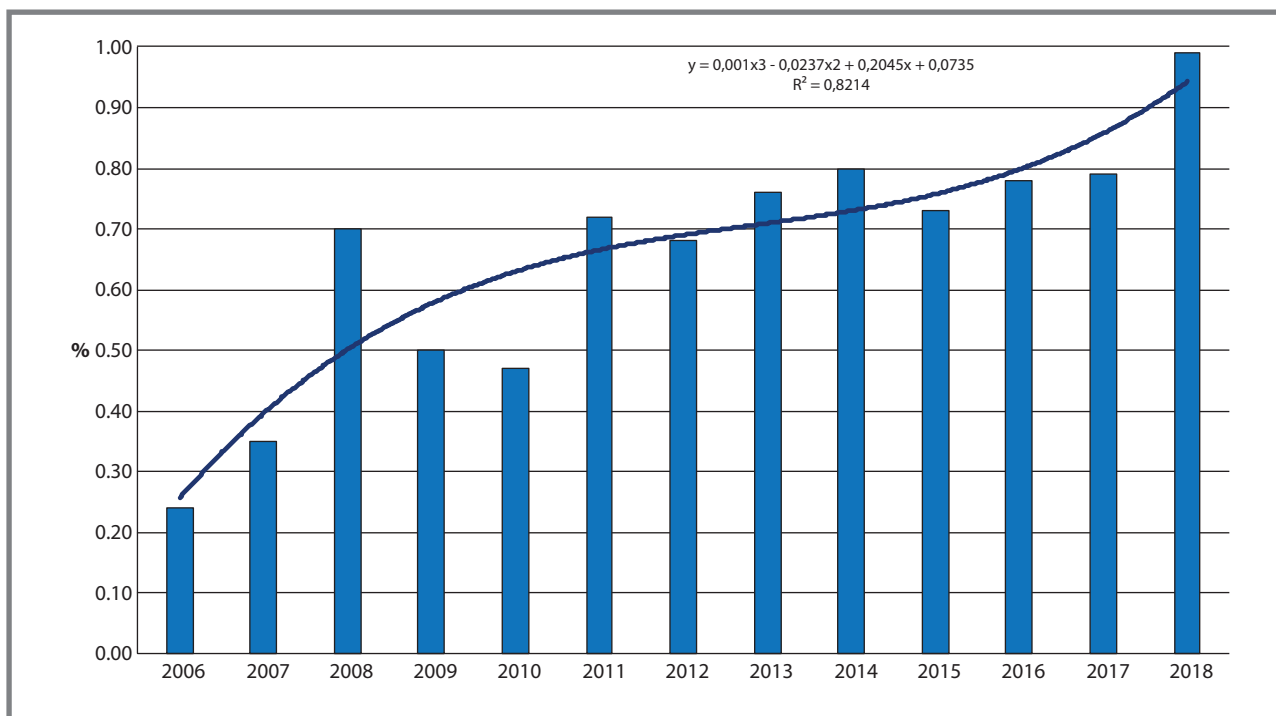
Между тем последствия отказа родителей от профилактических прививок весьма драматичны. Исследования, проведенные во Вьетнаме (2014 г.), показали, что распространенность HBsAg среди детей привитых в первые 24 часа жизни составила 1,52%, в то время как у детей, получивших первую дозу вакцины гепатита В позднее 7 дня после рождения, распространенность HBsAg была в 2 раза выше и составила 3,2%. У каждого второго ребенка, инфицированного вирусом гепатита В до года, формируется хронический гепатит В с высоким риском развития цирроза и рака печени [2].

Отказы родителей от прививок против туберкулеза, мотивированные отсутствием профилактической эффективности БЦЖ-вакцины, беспочвенны. По данным ВОЗ (системный обзор и мета-анализ), дети, вакцинированные БЦЖ и подверженные воздействию инфекции в результате контакта с больным открытой формой ТБ легких, инфицируются на 19% реже, чем не вакцинированные дети (95% ДИ: 8–29). Микобактерии, входящие в состав БЦЖ-вакцины, размножаясь в организме, через 6–8 недель создают длительный иммунитет к туберкулезу, обеспечивая защиту от генерализованных форм у 64–78% при развитии первичного туберкулеза [4]. Исследования, проведенные в ряде стран, показали, что защита после первичной вакцинации БЦЖ младенцев может продолжаться до 15 лет. Более продолжительная защита была выявлена среди тех, у кого туберкулиновая проба перед вакцинацией была негативной, и тех, кто получил вакцинацию БЦЖ в неонатальном периоде жизни. Так, по данным ретроспективного исследования в Норвегии снижение защиты от ТБ отмечено через 20 лет. Аналогичные результаты получены в Англии. Исследование, проведенное на севере Северной Америки среди взрослых, вакцинированных при рождении, выявило защиту в отношении всех исходов ТБ спустя 50–60 лет [6]. Исследования, проведенные нами, показали, что заболеваемость туберкулезом среди привитых детей в 2,4 раз ниже, чем не привитых, а среди ревакцинированных в 4,4 раз по сравнению с теми, кто не был ревакцинирован [10].

Для оценки приверженности родителей к вакцинации в учреждениях родовспоможения нами

Рисунок 1. Количество непривитых против туберкулеза детей в возрасте 0–14 лет в Пермском крае (%). По данным отчетных форм.

Figure 1. Unvaccinated against tuberculosis children aged from 0 to 14 in Perm region (%). According to reporting forms.



проведено анкетирование беременных женщин. Выявлено, что абсолютное большинство респондентов принимают решение о вакцинации ребенка самостоятельно, на основании убеждений и личного опыта (80,8%), а также ориентируются на мнение врача (61,6%).

Следовательно, медицинские работники играют ведущую роль в формировании мнения населения о вакцинации и воспринимаются одним из достоверных источников информации. Взаимодействие врача и родителей (законных представителей ребенка) выступает ключевым элементом в принятии решения о вакцинации.

С утверждением, что вакцинация важна для детей были согласны только 72,6% опрошенных. По мнению 73,9% беременных вакцинация эффективна и способна защитить от той инфекции, против которой она предназначена. Как показали результаты исследования, наибольшее сомнение вызывает безопасность вакцин: только 50,6% респондентов убеждены в том, что вакцины безопасны, почти треть затруднились ответить (27,4%), считают, что вакцинация опасна 21,9% опрошенных женщин.

Корреляционный анализ позволил установить, что с увеличением возраста респондента возрастает его степень согласия с утверждениями «вакцины важны» и «вакцины безопасны» ($r = -0,26$, $p = 0,024$; и $r = -0,28$, $p = 0,014$ соответственно). Аналогичная связь установлена между количеством детей в семье и степенью согласия с утверждениями «вакцины безопасны», «вакцины важны»

и «вакцины эффективны» ($r = -0,28$, $r = -0,31$ и $r = -0,26$ соответственно, $p < 0,05$).

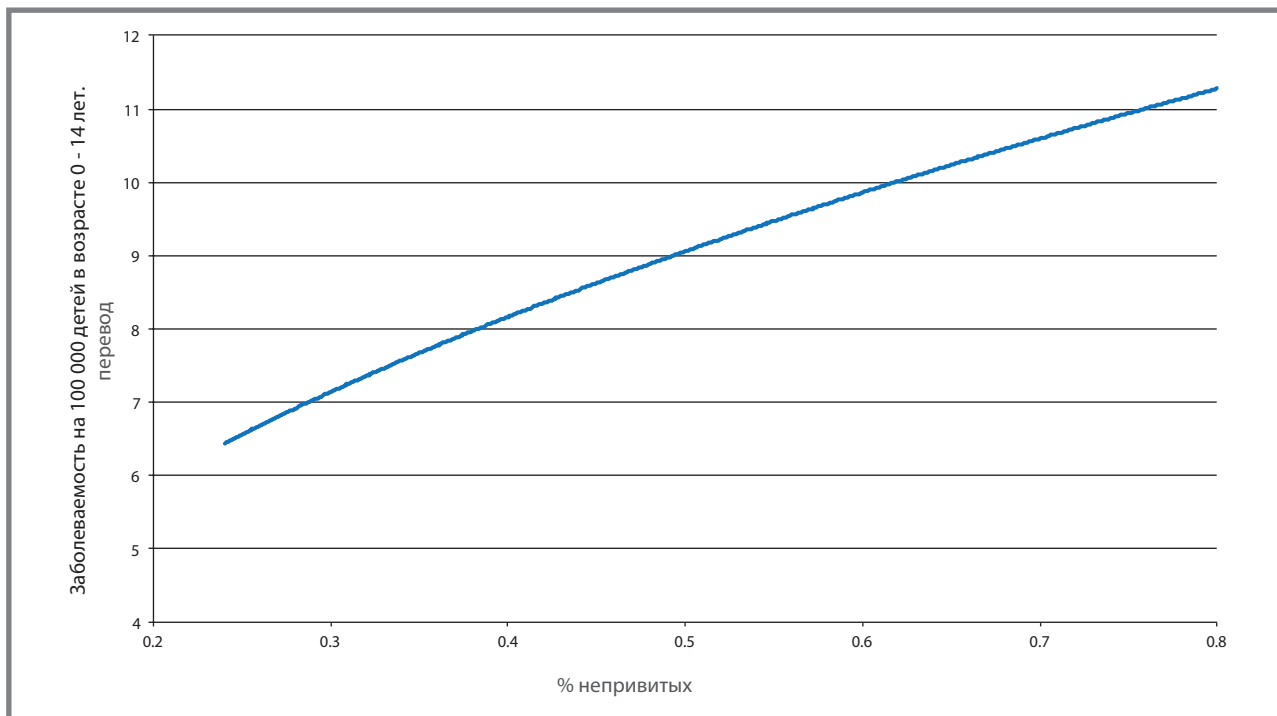
Приверженность к вакцинации против ТБ остается на достаточно высоком уровне, 78,1% респондентов подтвердили, что будут вакцинировать своих детей против данной инфекции. В то же время, только 69,9% поддерживают вакцинацию против гепатита В, 19,2% – высказали отрицательное мнение, 11% – затруднились ответить.

Между тем по результатам опроса, представленного в научно-популярном блоге о вакцинации [instagram.com/ninavaccina/](https://www.instagram.com/ninavaccina/), только 20% врачей в учреждениях родовспоможения пытаются переубедить молодую маму от отказа. Не проводится беседа о необходимости иммунизации, о последствиях отказа от нее, о частоте и характере поствакцинальных реакций и осложнений, возникающих после прививки и после перенесенной инфекции. Отказ от прививок воспринимается буднично, как норма и стандарт поведения родителей в обществе, не выясняется причина отказа. В 12% случаев медицинский персонал (чаще младший) не только не пытается повлиять на решение мамы об отказе, но и «подталкивает» ее к отказу от прививки.

По данным отечественных исследований? только 80% российских врачей относятся положительно к иммунопрофилактике [16]. В то же время, приверженность врачей европейских стран существенно выше, в среднем 97% из них согласны с тем, что вакцины важны, эффективны и безопасны для детей [17]. В качестве основных причин недоверия

Рисунок 2. Зависимость заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет от количества непривитых против туберкулеза в данной возрастной группе.

Figure 2. The relation between Incidence of tuberculosis and the number of unvaccinated against tuberculosis among children aged from 0 to 14.



вакцинации медицинские работники России отмечали профессиональный или личный негативный опыт и высокие риски серьезных осложнений [16]. Низкая приверженность значительного числа врачей к вакцинопрофилактике, сформировавшаяся на основе обыденных, а не профессиональных научных знаний: «Какой смысл делать прививку от гепатита В новорожденному, если заражение этой инфекцией происходит в результате внутривенного употребления наркотиков или полового контакта?», «Вы же не БОМЖ, зачем Вам делать прививку от туберкулеза?», «Вот не сделали бы прививку от гепатита В и желтухи бы у Вашего ребенка не было», закладывают у родителей основу сомнения о необходимости вакцинопрофилактики. Между тем все эти утверждения были опровергнуты исследованиями, выполненными на высоком научном и методическом уровне [2,4,6,11,13]. Неуважительное отношение медицинских работников к пациентам и нежелание дать полную исчерпывающую научную информацию отталкивают родителей от профилактических прививок и способствуют пополнению когорты «антипрививочников».

Выписка новорожденных из стационара без профилактических прививок диктует необходимость проведения этих прививок на врачебных участках в рамках «догоняющей» и «подчищающей» иммунизации. Однако, как показал проведенный нами анализ состояния привитости от туберкулеза и гепатита В в детской популяции в целом, отсутствие данных прививок при рождении является фактором риска недостаточного охвата

прививками более старших возрастных групп и детей в целом.

Так, анализ формы № 6 показал, что с 2006 г. идет непрерывное увеличение количества детей, не привитых против туберкулеза в возрастной группе от 0 до 14 лет. Если в 2006 г. количество таких детей составляло 0,22% от общего числа данной возрастной группы, то в 2018 г. оно составило уже 0,99% (рис. 1). Проведенный корреляционно-регрессионный анализ позволяет утверждать, что между количеством не привитых детей и заболеваемостью их туберкулезом существует прямая, средней силы, достоверная связь: коэффициент корреляции – 0,65, $r = 0,023$; коэффициент детерминации – 0,36, коэффициент регрессии – 7,13. График регрессионной зависимости представлен на рисунке 2.

Тревожные тенденции на фоне увеличения числа новорожденных, не привитых от гепатита В в роддоме, наблюдаются среди детей в целом. Так, в возрастной группе 6–12 месяцев, за счет догоняющей иммунизации на педиатрических участках, число детей, не получивших три прививки против гепатита В, колебалось от 13,5% (2007 г.) до 7,47% (2018 г.), В 2010 г. число детей, не имеющих законченного курса иммунизации против гепатита В в возрастной группе от 1 года до 14 лет составляло 0,67%, к 2018 г. доля таких детей достоверно увеличилась и составила 1,07% (рис. 3 и 4).

Заключение

Результаты наших исследований согласуются с результатами ретроспективного когортного

Original Articles

Рисунок 3. Количество непривитых против вирусного гепатита В в возрасте 1–14 лет в Пермском крае (%)
Figure 3. Unvaccinated against hepatitis B children aged from 1 to 14 in Perm region (%).

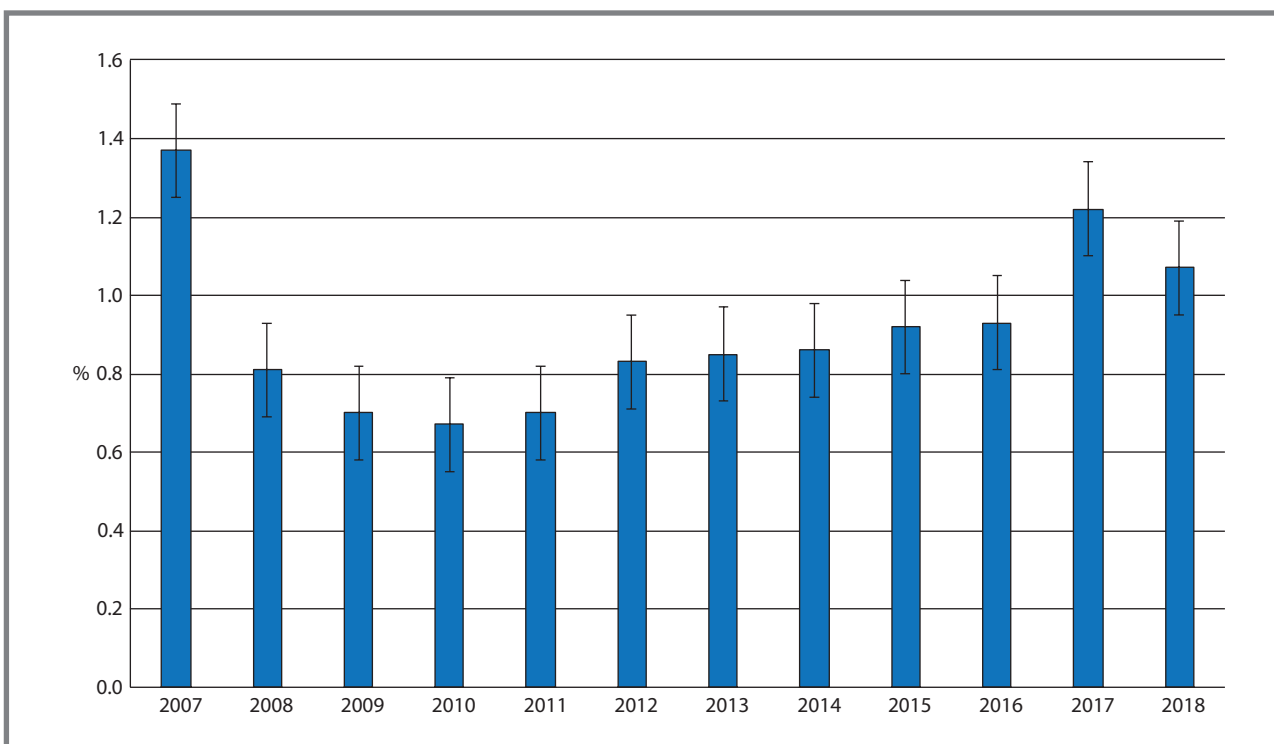
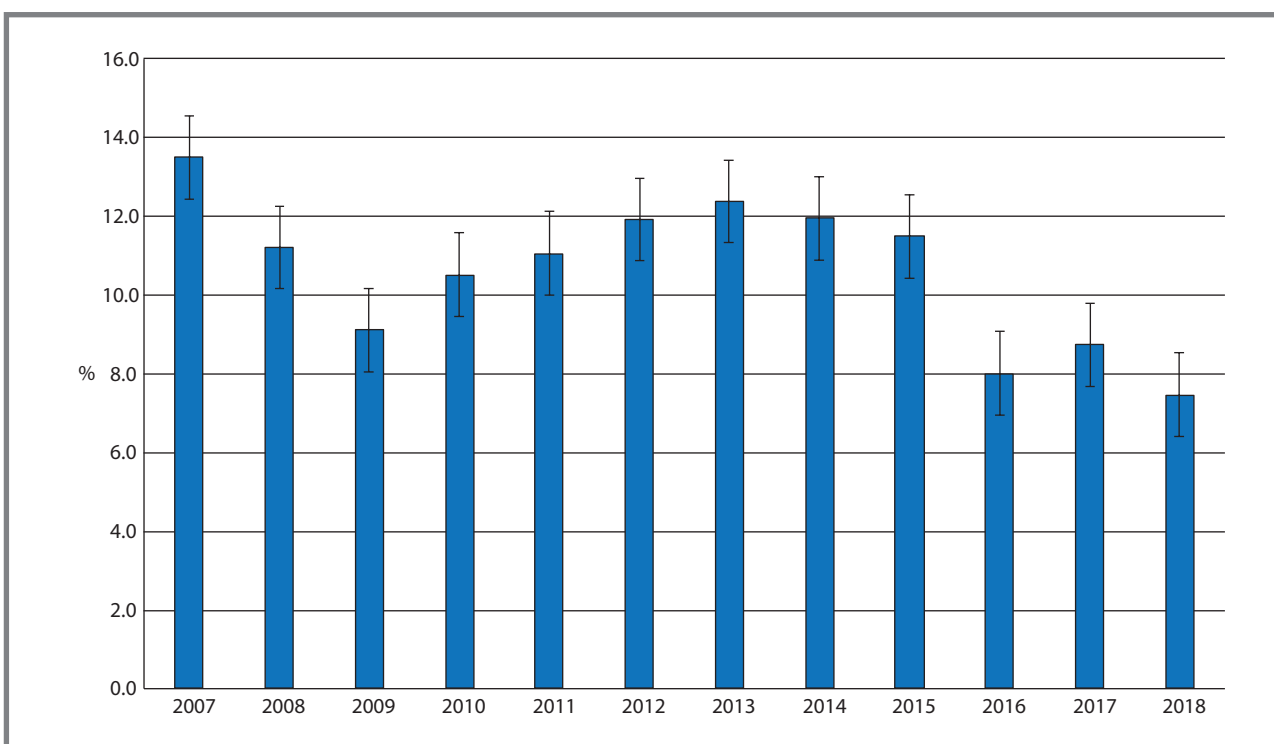


Рисунок 4. Количество непривитых против вирусного гепатита В в возрасте 6–12 месяцев в Пермском крае (%)
Figure 4. Unvaccinated against hepatitis B children aged from 6 to 12 months in Perm region (%)



исследования, проведенного в США (Северная Каролина), согласно которому, только 23% младенцев, не вакцинированных от ГВ при рождении, имели к 18 месяцам законченный курс иммунизации, в то время как среди вакцинированных при рождении 44% детей были привиты по полной схеме [14].

Таким образом, иммунизация новорожденных детей в отделениях неонатологии является важным фактором, определяющим в дальнейшем риски инфицирования детей вирусом гепатита В и микобактериями туберкулеза и низкого охвата прививками детей в целом,

Выше изложенное позволяет заключить, что иммунизацию новорожденных против гепатита В и туберкулеза следует рассматривать как один

из показателей качества оказания медицинской помощи и обеспечения эпидемиологического благополучия.

Литература

1. Nguyen T.H., Vu M.H., Nguyen V.C., et al. A reduction in chronic hepatitis B virus infection prevalence among children in Vietnam demonstrates the importance of vaccination. // *Vaccine*. 2014. Vol. 32, № 2. P. 217–222. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.004.
2. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика): монография. М.: ВУНМЦ; 2003.
3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 гг.: на пути к ликвидации вирусного гепатита. 2016. Доступно на: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>.
4. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А. Иммунопрофилактика-2018: справочник, 13-е издание, расширенное. Москва: Боргес; 2018.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019; 2019. Доступно на: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
6. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России; 2017. Доступно на: <https://mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza>.
7. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень «Туберкулез в Европейском регионе ВОЗ»; 2019. Доступно на: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/397446/Factsheet_WHO_WTBD_2019_RUSS.pdf?ua=1.
8. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России; 2018. Доступно на: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf.
9. Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Белюловский Е. М. Вакцинопрофилактика туберкулеза в мегаполисе: ее эффективность и возникающие проблемы. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15 (3): 49–59.
10. Nitsch-Osuch A., Pawlus B., Pawlak M., et al. Decreasing Vaccination Coverage Against Hepatitis B and Tuberculosis in Newborns // *Trends in Biomedical Research*. 2019. Vol. 1251. P. 99–105. doi:10.1007/5584_2019_446.
11. Трофимов Д. М., Ершов А. Е., Никифорова А. Н., и др. Оценка профилактической эффективности и безопасности вакцин БЦЖ и БЦЖ-М у детей и подростков до 18 лет // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. Т. 90, № 6, С. 91–92.
12. Gilmartin C. E., Daley A. J., Leung L. The hepatitis B birth-dose immunisation: Exploring parental refusal. // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020. Vol. 60, № 1. P. 93–100. doi: 10.1111/ajog.13008.
13. Фельдблюм И. В., Павроз К. А., Исаева Н. В. и др. Является ли вакцинация против гепатита В потенциальным фактором риска развития конъюгационных желтуху новорожденных // *Вопросы практической педиатрии*. 2015. Т. 10, № 1. С. 54–57.
14. Wilson P., Taylor G., Knowles J. et al. Missed hepatitis B birth dose vaccine is a risk factor for incomplete vaccination at 18 and 24 months. // *Journal of Infection*. 2019. Vol. 78, № 2. P. 134–139. doi: 10.1016/j.jinf.2018.09.014
15. Марамыгина И. В., Аверьянова Н. И. Охват вакцинацией против туберкулеза и вирусного гепатита новорожденных в роддоме. В сб.: *В Пичугинские чтения. Актуальные проблемы современной педиатрии Материалы российской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 95-летию пермской педиатрической школы*. 2017. С. 295–299.
16. Галина Н. П. Отношение к иммунопрофилактике врачей различных специальностей // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17, № 3. С. 74–79. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79.
17. Larson H., de Figueiredo A., Karafillakis E. et al. The State of Vaccine Confidence in the EU 2018. A Report for the European Commission. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. doi:10.2875/241099

References

1. Nguyen T.H., Vu M.H., Nguyen V.C., et al. A reduction in chronic hepatitis B virus infection prevalence among children in Vietnam demonstrates the importance of vaccination. *Vaccine*; 2014; 32(2): 217–222. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.004.
2. Shahgil'djan I.V., Mihajlov M.I., Onishhenko G.G. Parenteral'nye virusnye gepatity (epidemiologija, diagnostika, profilaktika): monograph. Moscow: VUNMC; 2003.
3. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. 2016. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>.
4. Tatchenko V.K., Ozereckovskij N.A. Immunoprofilaktika-2018: handbook, 13th ed., Moscow: Borges; 2018.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2019. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
6. The epidemic situation of tuberculosis in Russia; 2017. Available at: <https://mednet.ru/informatizatsiya/tsentr-monitoringa-tuberkuleza> (In Russ)
7. World Health Organization. Fact sheet, Tuberculosis in the WHO European Region; 2019. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/397446/Factsheet_WHO_WTBD_2019_RUSS.pdf?ua=1. (In Russ)
8. The epidemic situation of tuberculosis in Russia; 2018. Available at: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf. (In Russ).
9. Sevostyanova T.A., Aksanova V.A., Belilovsky E.M. Vaccine prophylaxis of tuberculosis in the Metropolis: Its Efficiency and Emerging Issues. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(3): 49–59 (In Russ).
10. Nitsch-Osuch A., Pawlus B., Pawlak M., et al. Decreasing vaccination coverage against hepatitis B and tuberculosis in newborns. *Trends in Biomedical Research*. 2019; 1251:99–105. doi:10.1007/5584_2019_446 (In Russ)
11. Trofimov D.M., Ershov A.E., Nikiforova A.N., et al. Ocenka profilakticheskoy jeffektivnosti i bezopasnosti vakcin BCZh i BCZh-M u detej i podrostkov do 18 let. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013; 90(6): 91–92. (In Russ)
12. Gilmartin C. E., Daley A. J., Leung L. The hepatitis B birth-dose immunisation: Exploring parental refusal. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 60(1):93–100. doi: 10.1111/ajog.13008.
13. Fel'dbljum I.V., Pavroz K.A., Isaeva N.V., et al. Is vaccination against hepatitis B a potential risk factor for development of conjugated jaundices of neonates. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2015; 10 (1): 54–57 (In Russ).
14. Wilson P., Taylor G., Knowles J., et al. Missed hepatitis B birth dose vaccine is a risk factor for incomplete vaccination at 18 and 24 months. *Journal of Infection*. 2019; 78(2):134–9. doi: 10.1016/j.jinf.2018.09.014.
15. Maramygina I.V., Averyanova N.I. Newborn vaccination coverage for tuberculosis and viral hepatitis in the hospital. In: *V Pichugin Readings. Actual problems of modern pediatrics Materials of the Russian scientific-practical conference with international participation dedicated to the 95th anniversary of the Perm Pediatric School*. 2017. P. 295–299. (In Russ).
16. Galina N. P. Analysis of the Attitude Towards Immunization of Doctors of Various Specialties. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (3): 74–79. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79 (In Russ).
17. Larson H., de Figueiredo A., Karafillakis E. et al. The State of Vaccine Confidence in the EU 2018. A Report for the European Commission. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. doi:10.2875/241099/

Об авторах

- Ирина Викторовна Фельдблюм – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. +79128853236, irinablum@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>.
- Михаил Юрьевич Десятков – к/ м. н., доцент кафедры эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. +79128875990, epidem2005@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8985-6822>.
- Мая Ходжамурадовна Алыева – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера. +79082772658, alyeva.mx@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-4707>.

Поступила: 25.01.2020. Принята к печати: 20.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Irina V. Feldblum – Dr. Sci. (Med.) Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after E.A. Wagner. +79128853236, irinablum@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>
- Mikhail Yu. Devyatkov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after E.A. Wagner. +79128875990, epidem2005@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8985-6822>
- Maya Kh. Alyeva – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Epidemiology and Hygiene of Perm State Medical University named after E.A. Wagner. +79082772658, alyeva.mx@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-4707>

Received: 25.01.2020. Accepted: 20.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции в Москве

М. И. Грицай*¹, М. А. Королева¹, Н. Н. Фомкина², И. С. Королева¹

¹ ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

² Управление Роспотребнадзора по городу Москве, Москва

Резюме

Актуальность. Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой общественного здравоохранения из-за высокого уровня летальности и частых осложнений после перенесенной инфекции. **Целью** настоящего исследования явилось выявление современных эпидемиологических особенностей менингококковой инфекции в Москве. **Материалы и методы.** Проведен анализ случаев менингококковой инфекции, зарегистрированных в Москве с 2014 г. по 2018 г., и результатов исследований биоматериала от больных ГФМИ. **Результаты.** В Москве выявлены особенности течения эпидемического процесса менингококковой инфекции: рост показателя заболеваемости с вовлечением в эпидемический процесс подростков и молодых взрослых; увеличение доли штаммов менингококка серогрупп W и A в серогрупповом пейзаже *Neisseria meningitidis*; высокий уровень летальности. **Вывод.** Представляется целесообразным рассмотреть вопрос о внесении изменений в тактику вакцинопрофилактики менингококковой инфекции, заключающихся в расширении контингента, нуждающегося в специфической защите: подростки, молодые взрослые и лица старше 65 лет.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококк, эпидемиология, менингит, менингококцемия, вакцинация. Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Грицай М. И., Королева М. А., Фомкина Н. Н. и др. Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции в Москве. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 56–62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-56-62>.

Epidemiological Characteristics of Meningococcal Infection in Moscow

MI Gritsay**¹, MA Koroleva¹, NN Fomkina², IS Koroleva¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Direction of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Invasive meningococcal disease continue to be a serious problem of public health due to the high mortality rate and frequent complications after the infection. **Aims.** The purpose of this study was to identify current epidemiological features of meningococcal infection in Moscow. **Materials and methods.** Cases of invasive meningococcal disease in Moscow from 2014 to 2018 and the biomaterial from patients with an invasive meningococcal disease were analyzed. **Results.** The features of the epidemic process of meningococcal disease in Moscow were revealed: increasing in the incidence rate involving teenagers and young adults into the epidemic process; meningococcal strains of serogroups W and A increased in the etiology of the invasive meningococcal disease; high mortality rate. **Conclusions.** It seems reasonable to recommend vaccination against meningococcal disease by including adolescents, young adults and persons over 65 years old.

Key words: meningococcal disease, meningococcus, epidemiology, meningitis, meningococemia, vaccination.

No conflict of interest to declare.

For citation: Gritsay MI, Koroleva MA, Fomkina NN et al. Epidemiological Characteristics of Meningococcal Infection in Moscow. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 56–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-56-62>.

Введение

Грамотрицательная бактерия *Neisseria meningitidis* является основной причиной менингита и молниеносной септицемии в большинстве стран. [1] Высокие уровни летальности, наблюдаемые даже

при своевременно диагностированном заболевании и терапии антибактериальными препаратами, частые осложнения после перенесенной инфекции (более 10%) делают генерализованную форму менингококковой инфекции (ГФМИ) серьезной

* Для переписки: Грицай Мария Игоревна, аспирант лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (910)1451098. maria-griz@mail.ru. © Грицай М. И. и др.

** For correspondence: Gritsay Maria, postgraduate student at the Laboratory of the Epidemiology of Meningococcal Infection and Bacterial Meningitis of the Central Research Institute of Epidemiology. st. Novogireevskaya, 3a, Moscow 111123, Russia. +7 (910)1451098. maria-griz@mail.ru. © Gritsay MI et al.

медико-социальной проблемой общественного здравоохранения [2].

N. meningitidis встречается в виде бессимптомного носительства с частотой 5–10% среди общей популяции и в отдельных случаях может стать причиной потенциально опасных для жизни сепсиса и менингита и других заболеваний (пневмония, артрит, уретрит, конъюнктивит и др.). Предполагаемое бремя ГФМИ составляет приблизительно один миллион случаев в год во всем мире [3] с летальностью от 4% до 20%, в зависимости от вирулентности штамма и возраста человека [4].

Менингококковая инфекция встречается в виде отдельных случаев в популяции или вызывает эпидемии, подобные тем, которые наблюдаются в африканском поясе менингита [5]. Наиболее восприимчивыми группами являются дети в возрасте до 1 года, подростки и молодые взрослые [6].

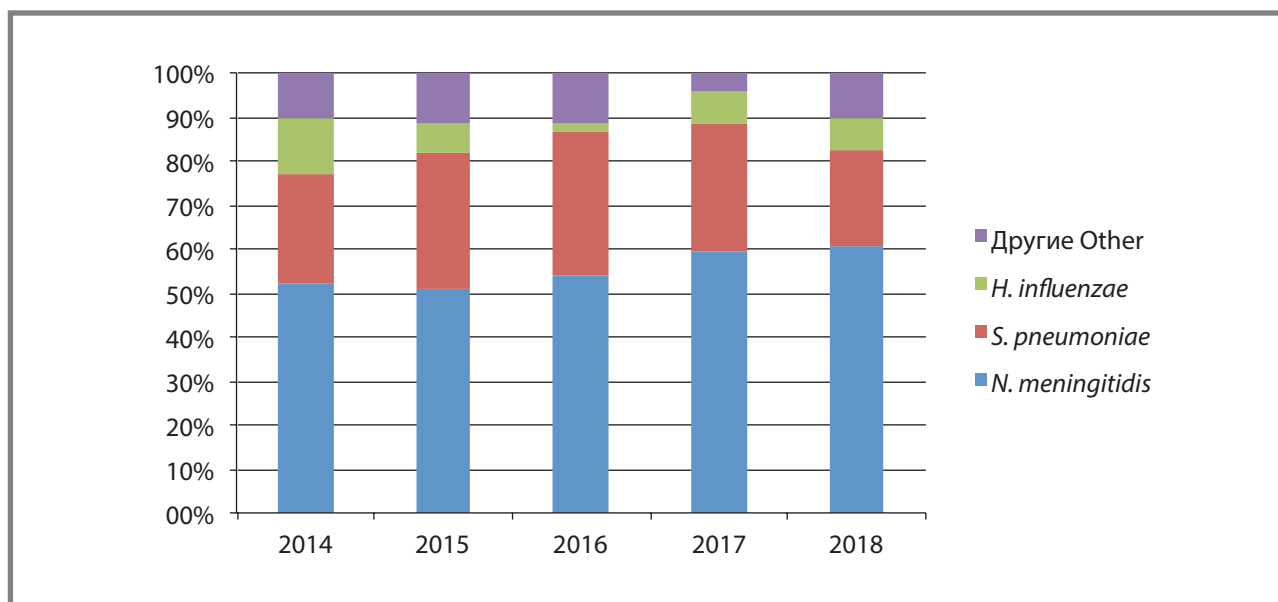
К основным серогруппам, которые отвечают почти за все случаи заболевания во всем мире, относятся серогруппы A, B, C, W, X и Y [7]. Заболеваемость, вызванная различными серогруппами, постоянно меняется, как во времени, так и географически, что, возможно, связано с изменением иммунного статуса населения [8]. Крупные эпидемии были вызваны менингококком серогруппы A. Однако с 1970-х гг. в экономически развитых странах эпидемии, вызванные менингококком серогруппы A, прекратились, тогда как в странах Африки к югу от Сахары заболеваемость продолжала быть на высоком уровне – 800 на 100 тыс. населения [9]. После успешного внедрения в 2010 г. в странах менингитного пояса широкомасштабной кампании вакцинации моновалентной конъюгированной вакциной против *N. meningitidis* серогруппы A (MenAfriVac), вспышки, вызванные менингококком серогруппы A, в вакцинированных областях не регистрировались [10]. В большинстве экономически развитых стран Северной Америки, Южной Америки, Западной Европы, Австралии и Новой Зеландии, менингококк серогруппы B был причиной эндемических и гиперэндемических заболеваний во второй половине XX века, а менингококк серогруппы C вызывал спорадические вспышки и эпидемии [11].

После введения эффективных конъюгированных вакцин в национальные программы вакцинации в ряде стран заболеваемость ГФМИ, вызванной менингококком серогруппой C, за последнее десятилетие снизилась [12]. В последние годы увеличилось количество случаев ГФМИ, вызванных менингококком серогруппы Y (в США, а затем в Западной Европе), а также серогруппы W, главным образом в Африке, Южной Америке и Европе [13]. Эпидемический процесс менингококковой инфекции в Российской Федерации протекает в условиях отсутствия массовой вакцинации, характеризуется спорадической заболеваемостью, которая регистрируется во всех федеральных округах страны.

Цель настоящего исследования – выявление современных эпидемиологических особенностей менингококковой инфекции в Москве.

Материалы и методы

Проведен анализ случаев ГФМИ и гнойного бактериального менингита (ГБМ) неменингококковой этиологии, который основан на данных отчетных форм № 1 и № 2, ежегодно пересылаемых Управлением Роспотребнадзора по г. Москве и Федеральным бюджетным учреждением здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве» в Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ). В исследование были включены случаи ГФМИ, зарегистрированные в Москве с 2014 г. по 2018 г. Работа РЦБМ осуществляется на базе ЦНИИ эпидемиологии. Система учета заболеваний регламентирована информационными письмами Роспотребнадзора от 29.06.2010 № 01/9620-0-32 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с РЦБМ» [14] и от 13.06.2018 № 01/7608-2018-32 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации» [15]. Письма, кроме учета заболеваний, регулируют работу по пересылке с территорий РФ в РЦБМ биопроб (культур, клинического и аутопсийного материала) от больных ГФМИ и ГБМ с целью тестирования и ретестирования биопроб, а также изучения биологических свойств возбудителя. Образцы бактериальных культур, выделенных из стерильных локусов, и биоматериал от больных ГФМИ или при подозрении на этот диагноз из лечебно-профилактических организаций Москвы за пятилетний период, были исследованы в РЦБМ на предмет обнаружения *N. meningitidis*. Всего изучен биоматериал от 377 больных. Тестирование биоматериала для подтверждения или исключения менингококковой инфекции проводилось в соответствии с МУК 4.2.1887-04 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» [16]. Идентификация возбудителя осуществлялась на основе культуральных методов: культуры *N. meningitidis* из пробирок со скошенным питательным агаром или из транспортной среды «Amies» для идентификации пересевали на шоколадный агар на основе триптиказо-соевого агара с добавлением дефибрированной крови барана. Инкубация пересевов осуществлялась в течение 24 часов при 37 °C в присутствии 5% CO₂. Окончательное заключение по росту культуры давалось через 48 часов. Рост культуры в виде нежных полупрозрачных сероватых колоний с идеально ровными краями, с блестящей поверхностью, с маслянистой консистенцией свидетельствовал о подозрении на *N. meningitidis*. Подтверждение видовой характеристики проводили с использованием тест-системы API NH (Био Мерье, Франция).

Рисунок 1. Этиологическая структура ГФМИ и ГБМ в Москве в 2014–2018 гг.**Figure 1. Etiological structure of invasive meningococcal disease and bacterial meningitis, Moscow, 2014–2018**

ДНК *N. meningitidis* выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® *N. meningitidis*/*H. influenzae*/*S. pneumoniae*-FL» (ЦНИИ эпидемиологии), а также методики ПЦР-РВ для определения серогрупп менингококка А, В, С, W (ЦНИИ эпидемиологии).

Результаты и обсуждение

За пятилетний период (2014–2018 гг.) в Москве зарегистрировано 1577 случаев ГБМ. Из них лабораторно подтверждены 840 случаев, из которых 759 (90% от числа расшифрованных случаев) вызвали *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (рис. 1). В течение изучаемого периода наблюдался

рост доли *N. meningitidis* в этиологической структуре ГБМ в Москве. Так, в 2014 г. на менингококк приходилось 52,1% от числа всех расшифрованных случаев ГБМ, а в 2018 г. – 60,7%.

Всего за период наблюдения в Москве было зарегистрировано 560 случаев ГФМИ, показатель заболеваемости 0,62–1,22 на 100 тыс. населения (рис. 2). С 2017 г. наблюдается рост заболеваемости как в Москве, так и в целом по стране. Следует отметить, что в 2014 г. и 2015 г. заболеваемость в Москве почти в два раза превышала общероссийскую, а в 2018 г. – в 2,4 раза. Средний показатель заболеваемости за пятилетний период составил 0,91 на 100 тыс. населения.

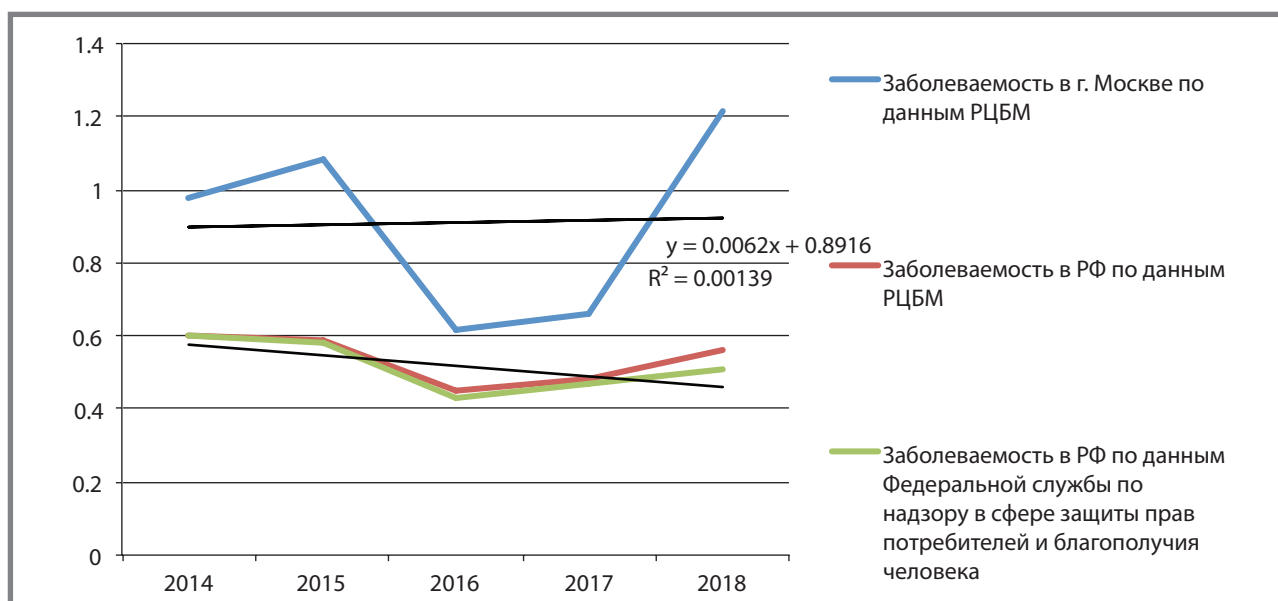
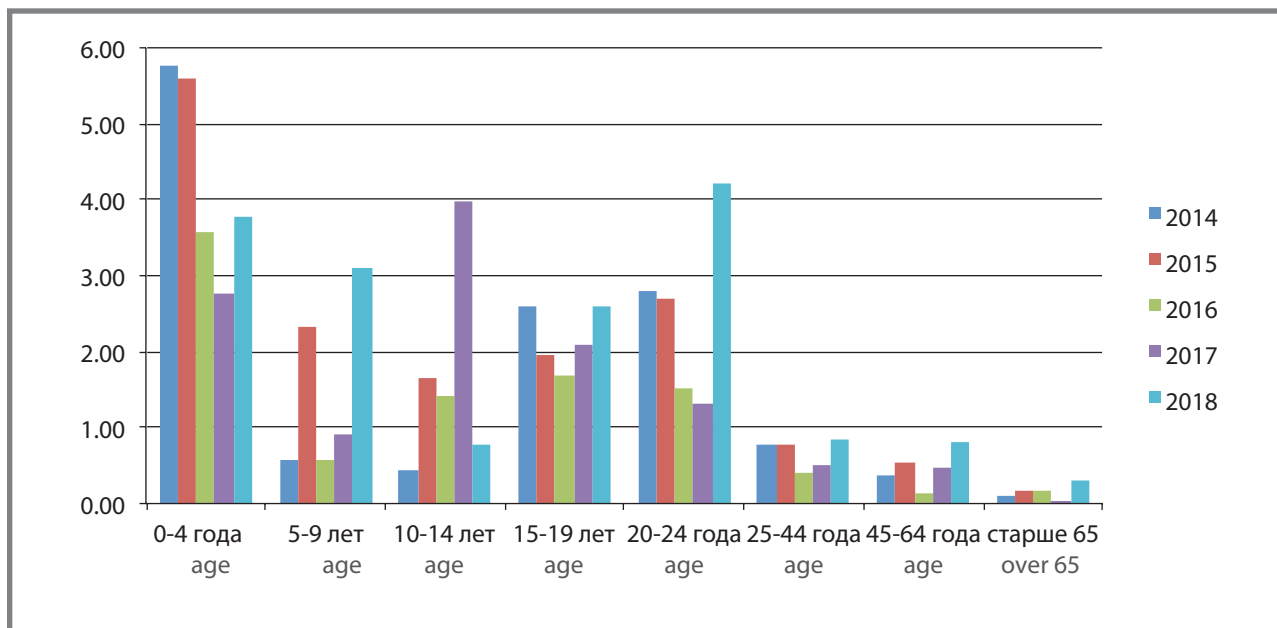
Рисунок 2. Заболеваемость ГФМИ в Москве и РФ**Figure 2. The incidence rate of Invasive Meningococcal Disease in Moscow and Russian Federation, 2014–2018**

Рисунок 3. Возрастное распределение случаев ГФМИ в Москве**Figure 3. Age distribution of invasive meningococcal disease, Moscow, 2014–2018**

Процент лабораторного подтверждения диагноза ГФМИ за исследуемый период увеличился с 75% (2014 г.) до 94% (2018 г.).

Максимальный уровень заболеваемости отмечен в возрастной группе 0–4 года: 2,8–5,8 на 100 тыс. контингента (рис. 3). Заболеваемость в возрастной группе 10–14 лет резко повысилась в 2017 г. до 3,9 на 100 тыс. контингента с последующим снижением до 0,8 в 2018 г. Самый высокий показатель заболеваемости среди молодых взрослых наблюдался в возрастной группе 20–24 года (1,3–4,2 на 100 тыс. этого контингента). Выявлен рост показателя заболеваемости в возрастных группах 5–9 лет, 20–24 года в 3 раза в 2018 г. по сравнению с предыдущим.

Внутригодовое распределение по месяцам случаев ГФМИ в Москве за изучаемый период года демонстрирует регистрацию заболеваний на протяжении всего года, с преимуществом в январе, марте и октябре.

Распределение заболевших ГФМИ по социальному положению показало, что преобладала группа неработающих взрослых (30,5%), доля неорганизованных детей составила 22,5%, учащиеся и пенсионеры – 10,1% и 7,8% соответственно.

Заболеваемость ГФМИ среди мужского населения составляла 0,7–1,4 на 100 тыс. мужчин, среди женщин – 0,4–1,1 на 100 тыс. женщин. Гендерное распределение случаев ГФМИ, в зависимости от серогруппы, показало, что серогруппы B, C, W, Y встречаются с одинаковой частотой как среди мужчин, так и среди женщин, при этом менингококк серогруппы A чаще поражает мужчин (63,8% против 36,2% женщин).

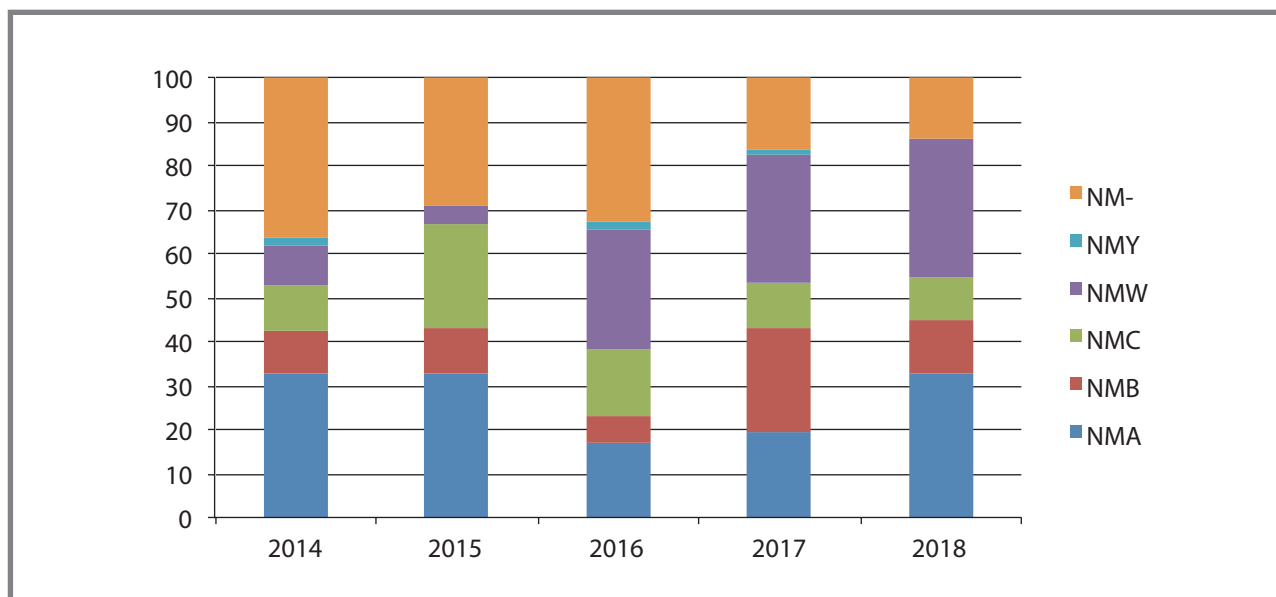
Среди клинических форм ГФМИ 50% приходилось на смешанную, которая сочетала

менингококковый менингит и менингококцемию, менингококковый менингит – 29,5%, а менингококцемию – 16,8%. Доля летальных случаев среди смешанных форм составила 9,2%, менингита – 15,8%, менингококцемию – 17,0%.

На основе данных лабораторных исследований изолятов, выделенных от больных ГФМИ, показано динамическое изменение серогруппового распределения штаммов (рис. 4). Так, если в 2014–2015 гг. серогруппа A была доминирующей среди штаммов менингококка с установленной серогруппой (32,5–32,6% случаев инвазивных форм), то в 2016 г. – серогруппа W. Процент вызванных этой серогруппой ГФМИ в 2016 г. и 2017 г. составил соответственно 27,8% и 29,4%. Однако в 2018 г. произошло увеличение доли серогрупп A до 32,8% (в 2017 г. – 19,3%). Доля серогруппы W составила 31,9%. Самый высокий уровень летальности отмечен от ГФМИ, обусловленных менингококком серогруппы W – 27%. Показатель летальности от ГФМИ, вызванной серогруппой A, составил 8%, B – 19%, C – 13%.

Летальность от ГФМИ находится на высоком уровне и за пятилетний период составила в среднем 12,8%. Самый высокий уровень летальности наблюдался в возрастной группе 65 лет и старше – средний показатель 33,3%. Несмотря на высокие показатели заболеваемости среди детей в возрасте 0–4 года, летальность в этой возрастной группе оказалась самой низкой: в 2014–2017 гг. – 2,8–5,5%, но в 2018 г. резко увеличился до 19,2%.

Уровень смертности от ГФМИ в Москве в рассматриваемый период значительно не менялся. Однако в 2018 г. он увеличился в 2,5 раза по сравнению с исходным уровнем, достигнув показателя 0,26 на 100 тыс. населения. Наибольший вклад

Рисунок 4. Серогрупповое распределение штаммов, выделенных от больных ГФМИ в Москве**Figure 4. Serogroup distribution of strains isolated from patients with invasive meningococcal disease in Moscow**

в смертность от ГФМИ внесли возрастные группы 0–4 года (0,14–0,72 на 100 тыс. населения), 15–19 лет (0,21–0,43 на 100 тыс. населения) и 20–24 года (0,12–0,81 на 100 тыс. населения).

Заключение

Отмечен рост заболеваемости ГФМИ с 2017 г. как в Москве, так и в целом по стране. Превышение общероссийских показателей заболеваемости ГФМИ в 2014–2018 гг. подчеркивает, по-видимому, особый характер эпидемического процесса менингококковой инфекции в Москве. Вероятно, это обусловлено активностью миграционных процессов, высокой плотностью населения и разнообразием циркулирующих штаммов.

Процент лабораторного подтверждения диагноза «ГФМИ» повышается, и за 5-летний период вырос на 19%.

Самые высокие показатели заболеваемости ГФМИ характерны для детей, что прослеживалось и в Москве в 2014–2016 гг. Однако в 2017 г. наивысший показатель заболеваемости был среди подростков 10–14 лет, а в 2018 г. – среди молодых взрослых 20–24 лет.

В общей структуре клинических форм ГФМИ преобладала смешанная форма, которая составила половину всех зарегистрированных случаев.

Серогрупповое распределение изолятов, выделенных от больных ГФМИ в изучаемый период, показало увеличение доли серогруппы W: с 4,8% (2015 г.) до 31,9% (2018 г.). Такая динамика наблюдается в ряде стран: в Нидерландах [17], в Великобритании [18], Канаде [19] и др. В Австралии в 2015 г. доля серогруппы W составила около 20%, а в 2016 г. – 46% [20], в Центральной Африканской Республике – 82% в 2015 г. и 97,7% в 2016 г. [21]. Данные эпидемиологического

надзора за ГФМИ в Москве показывают, что серогруппа W наиболее часто ассоциировалась с самым высоким уровнем летальности. Кроме того, необходимо отметить рост числа штаммов менингококка серогруппы A в этиологии ГФМИ, с 2016 г. по 2018 г. их доля увеличилась в 2 раза.

Показатель летальности в Москве за наблюдаемый период составил 12,8%. Наблюдается рост уровня летальности с увеличением возраста заболевших. Самый высокий уровень летальности у пожилых пациентов может быть связан с наличием сопутствующих патологий.

В мире сообщается о более высоких уровнях летальности при менингококковом сепсисе и более низком при менингококковом менингите [2]. Такая же тенденция прослеживалась в Москве в наблюдаемый период.

Таким образом, в Москве выявлены особенности течения эпидемического процесса менингококковой инфекции: рост показателя заболеваемости с вовлечением в эпидемический процесс подростков и молодых взрослых; увеличение доли штаммов менингококка серогрупп W и A в серогрупповом пейзаже *N. meningitidis*; высокий уровень летальности.

В настоящее время в РФ вакцинация от менингококковой инфекции осуществляется согласно СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции». В Москве в соответствии с постановлением главного государственного санитарного врача по городу Москве от 9 января 2018 года № 1 «О проведении профилактических прививок отдельным группам граждан против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям и дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятиях по менингококковой инфекции в городе Москве»

проводится вакцинация детей с 1 года до 6 лет. Проведение плановой вакцинации детей в возрасте от 3 до 6 лет также регламентировано приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 18 ноября 2019 г. № 75 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

В 2019 г. в Москве от менингококковой инфекции было привито 66 тыс. человек, в том числе 50 тыс. детей, что на 50% больше, чем в 2018 г. Вакцинация проводится конъюгированной вакциной, которая содержит А, С, Y и актуальный для

Москвы штамм менингококка серогруппы W. В 2020 г. в Москве планируется увеличение закупки вакцины за счет средств Правительства Москвы до 200 тыс. доз.

В период возможного эпидемического подъема заболеваемости ГФМИ вакцинация и осуществление соответствующих профилактических мер в уязвимых группах населения имеют важное значение для предотвращения возможных вспышек ГФМИ. Представляется целесообразным рассмотреть вопрос о расширении перечня контингента, подлежащего вакцинации, за счет подростков, молодых взрослых и лиц старше 65 лет.

Литература

- Nadel S., Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. // *Frontiers in Pediatrics*. 2018. N 6. P. 321.
- Cabellos C., Pelegrin I., Benavent E., et al. Invasive Meningococcal Disease: What We Should Know, Before It Comes Back. // *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. Vol. 3, N 6. Ofz059.
- Jafri R.Z., Ali A., Messonnier N.E., et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. // *Population Health Metrics*. 2013. Vol. 11, N 1. P. 11–17.
- Wang B., Santoreneos R., Giles L., et al. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: a systematic review and meta-analysis. // *Vaccine*. 2019. Vol. 37, N 21. P. 2768–2782.
- Hollingshead S., Tang C.M. An Overview of *Neisseria meningitidis*. // *Methods in Molecular Biology*. 2019. N 1969. P. 1–16.
- Winstanley F.P., Blackwell C.C., Weir D.M. Factors influencing host susceptibility to meningococcal disease. // *Biomed Pharmacother*. 1985. Vol. 39, N 4. P. 167–170.
- Harrison O.B., Claus H., Jiang Y. Description and Nomenclature of *Neisseria meningitidis* Capsule Locus. // *Emerging Infectious Diseases*. 2013. Vol. 19, N 4. P. 566–573.
- Tzeng Y.L., Stephens D.S. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. // *Microbes Infect*. 2000. Vol. 2, N 6. P. 687–700.
- Frasch C.E. Recent developments in *Neisseria meningitidis* group A conjugate vaccines. // *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2005. Vol. 5, N 2. P. 273–280.
- Diomandé F.V., Djingarey M.H., Daugla M.D., et al. Public health impact after the introduction of PsA-TT: the first 4 years. // *Clin. Infect. Dis*. 2015. N 61. P. 467–472.
- Stephens D.S., Greenwood B., Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. // *Lancet*. 2007. Vol. 369, N 9580. P. 2196–2210.
- Borrow R., Alarcón P., Carlos J., et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. // *Expert Rev. Vaccines*. 2007. Vol. 16, N. 4. P. 313–328.
- Caugant D.A., Brynildsrud O.B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. // *Nature Reviews Microbiology*. 2019. Vol. 18, N 2. P. 84–96.
- Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека N 01/9620-0-32 от 29 июня 2010 г. «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/902225656>. Ссылка активна на 10 февраля 2020.
- Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека №01/7608-2018-32 от 13.06.2018 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации».
- Методические указания МУК 4.2.1887-04 от 4 марта 2004 г. «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов». Доступно по: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293846/4293846549.htm>.
- Loenenbach A.D., van der Ende A., de Melker H.E., et al. The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015–2018. // *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Ciz578.
- Ladhani S.N., Beebejaun K., Lucidarme J., et al. Increase in Endemic *Neisseria meningitidis* Capsular Group W Sequence Type 11 Complex Associated With Severe Invasive Disease in England and Wales. // *Clinical Infectious Diseases*. 2015. Vol. 60, N 4. P. 578–585.
- Tsang R.S.W., Hoang L., Tyrrell G.J., et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016. // *Canada Communicable Disease Report*. 2017. Vol. 43, N 7/8. P. 144–149.
- Veitch M.G.K., Owen L.R. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia 2013–2015. // *Communicable Diseases Intelligence*. 2016. Vol. 40, N 4. P. 451–453.
- Frank T., Hong E., Mbecko J.R., et al. Emergence of *Neisseria meningitidis* Serogroup W, Central African Republic, 2015–2016. // *Emerging Infectious Diseases*. 2018. Vol. 24, N 11. P. 2080–2083.

References

- Nadel S., Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6: 321.
- Cabellos C., Pelegrin I., Benavent E et al. Invasive Meningococcal Disease: What We Should Know, Before It Comes Back. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019; 3 (6). Ofz059.
- Jafri R.Z., Ali A., Messonnier NE et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population Health Metrics*. 2013; 11 (1): 11–17.
- Wang B., Santoreneos R., Giles L et al. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019; 37, (21): 2768–2782.
- Hollingshead S, Tang CM. An Overview of *Neisseria meningitidis*. *Methods in Molecular Biology*. 2019; 1969: 1–16.
- Winstanley FP, Blackwell CC, Weir DM. Factors influencing host susceptibility to meningococcal disease. *Biomed Pharmacother*. 1985; 39 (4): 167–170.
- Harrison OB, Claus H, Jiang Y. Description and Nomenclature of *Neisseria meningitidis* Capsule Locus. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19 (4): 566–573.
- Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. // *Microbes Infect*. 2000; 2 (6): 687–700.
- Frasch CE. Recent developments in *Neisseria meningitidis* group A conjugate vaccines. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2005; 5 (2): 273–280.
- Diomandé FV, Djingarey MH, Daugla MD et al. Public health impact after the introduction of PsA-TT: the first 4 years. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 61: 467–472.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007; 369 (9580): 2196–2210.
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev. Vaccines*. 2007; 16 (4): 313–328.
- Caugant DA, Brynildsrud OB. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 18 (2): 84–96.
- Information letter of Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare N 01/9620-0-32 of 29 June 2010. «O vzaimodejstvii territorial'nykh organov i uchrezhdenij Rospotrebнадзора s Referens-centrom po monitoringu za bakterial'nymi meningitami». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902225656>. Accessed: 10 Feb 2020 (In Russ).
- Information letter of Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare №01/7608-2018-32 of 13 June 2018 «rezul'tatah monitoringa za zabolevaemost'yu meningokokkovoj infekciej i bakterial'nymi meningitami v Rossijskoj Federacii» (In Russ).
- Methodological guidelines MUK 4.2.1887-04 of 4 March 2004. «Laboratornaya diagnostika meningokokkovoj infekcii i gnojnykh bakterial'nykh meningitov». Available at: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293846/4293846549.htm> (In Russ).
- Loenenbach AD, van der Ende A, de Melker HE et al. The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015–2018. *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Ciz578.
- Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J et al. Increase in Endemic *Neisseria meningitidis* Capsular Group W Sequence Type 11 Complex Associated With Severe Invasive Disease in England and Wales. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60 (4): 578–585.
- Tsang RSW, Hoang L, Tyrrell GJ et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016. *Canada Communicable Disease Report*. 2017; 43 (7/8): 144–149.

20. Veitch MGK, Owen LR. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia 2013–2015. *Communicable Diseases Intelligence*. 2016; 40 (4): 451–453.

21. Frank T, Hong E, Mbecko JR et al. Emergence of *Neisseria meningitidis* Serogroup W, Central African Republic, 2015–2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24 (11): 2080–2083.

Об авторах

- **Мария Игоревна Грицай** – аспирант лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (910) 1451098. maria-griz@mail.ru.
- **Мария Александровна Королёва** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (916) 3638248, korolevamarina389@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2714-1191>.
- **Нона Николаевна Фомкина** – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по городу Москве, 129626, г. Москва, Графский переулок, д.4, корп. 2. +7 (903) 6864813, fomkina.nona@mail.ru.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. irina-korol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0578-146X>.

Поступила: 13.02.2020. Принята к печати: 14.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria I. Gritsay** – postgraduate student at the Laboratory of the Epidemiology of Meningococcal Infection and Bacterial Meningitis of the Central Research Institute of Epidemiology. st. Novogireevskaya, 3a, Moscow 111123, Russia. +7 (910) 1451098. maria-griz@mail.ru.
- **Maria A. Koroleva** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the Laboratory of the Epidemiology of Meningococcal Infection and Bacterial Meningitis of the Central Research Institute of Epidemiology. st. Novogireevskaya, 3a, Moscow 111123, Russia. +7 (916) 3638248, korolevamarina389@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2714-1191>.
- **Nona N. Fomkina** – Head of the Department of Epidemiological Surveillance of the Office of Rospotrebnadzor in Moscow, Grafsky Lane, 4, building. 2, Moscow 129626, Russia. +7 (903) 6864813, fomkina.nona@mail.ru.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of the Epidemiology of Meningococcal Infection and Bacterial Meningitis of the Central Research Institute of Epidemiology. st. Novogireevskaya, 3a, Moscow 111123, Russia. irina-korol@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0578-146X>.

Received: 13.02.2020 Accepted: 14.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

ВОЗ предупреждает: если приостановить оказание важных медицинских услуг, достигнутые успехи вакцинации могут уйти в прошлое

В преддверии Всемирной недели иммунизации (24–30 апреля) ВОЗ заявила, что без оказания услуг в области иммунизации из-за пандемии COVID-19 будет трудно предотвратить угрозу нового витка распространения болезней, предупреждаемых с помощью безопасных и эффективных вакцин.

Приостановка оказания услуг в области вакцинации даже на короткий промежуток времени в связи с чрезвычайной ситуацией повышает риск возникновения вспышек болезней, предупреждаемых с помощью вакцин, таких как корь или полиомиелит. Необходимо, чтобы предоставление важных услуг в области здравоохранения, таких как иммунизация, не прекращалось даже в период чрезвычайных ситуаций, о чем наглядно свидетельствует пример Демократической Республики Конго, в которой от смертоносной вспышки кори, разразившейся в прошлом году на фоне крупнейшей вспышки Эболы, умерли более 6000 человек. Кроме того, вспышки новых болезней способны вызвать перегрузку систем здравоохранения, которые заняты ликвидацией последствий COVID-19.

Совместно с партнерами из разных стран мира ВОЗ работает над ускорением исследований и разработок безопасной и эффективной вакцины, а также обеспечением равноправного доступа к ней для миллионов нуждающихся людей.

Впрочем, прежде чем вакцина будет создана, должно пройти определенное время, даже при высоких темпах работы. Чтобы обезопасить себя от заболеваний, в том числе тех, против которых существуют взрослые и детские вакцины, в настоящее время необходимо соблюдение мер профилактики.

Многие люди по-прежнему не имеют доступа к преимуществам вакцинации

До начала пандемии COVID-19 в мире были достигнуты значительные успехи в области вакцинации детей. В 2018 г. 86% детей в возрасте до пяти лет во всем мире получили три прививки против дифтерии, столбняка и коклюша (КДС3) и одну против кори, тогда как в 2000 г. – 72%, а в 1980 г. – 20%. Число случаев паралича вследствие полиомиелита у детей удалось сократить на 99,9% в глобальном масштабе. Тем не менее, глобальный охват иммунизацией все еще далек от уровня в 95%, необходимого для полноценной защиты общества от вспышек этой болезни, предупреждаемой с помощью вакцин.

В 2018 г. около 20 млн детей во всем мире, то есть больше 1 из 10, не были охвачены жизненно важными прививками против кори, дифтерии и столбняка. Порядка 13 млн детей не были вакцинированы, что создает риск заболевания и смерти как для них самих, так и для окружающих их людей. Большинство этих детей

проживают в странах со слабыми системами здравоохранения, и это, в свою очередь, еще больше ограничивает их доступ к основным услугам здравоохранения в случае заболевания.

Корь по-прежнему представляет угрозу, в особенности на фоне слабого охвата вакцинацией. По имеющимся расчетам, в 2019 г. корью могли быть заражены порядка 800 000 людей во всем мире. Вызывает все больше опасений риск возникновения нового витка заболевания в 2020 г., в особенности в случае отсрочки или временной приостановки плановой иммунизации с последующим снижением уровня охвата.

Как свидетельствует опыт реагирования на чрезвычайные ситуации в предыдущие годы, например на вспышку полиомиелита в Сирии в 2013 г., вспышки полиомиелита, дифтерии и желтой лихорадки вызывают не меньшую обеспокоенность, особенно в странах, в которых оперативное развертывание мер для ликвидации новой вспышки затруднено.

Постоянное оказание услуг в области иммунизации во время пандемии COVID-19

С тем чтобы свести к минимуму количество вспышек заболеваний и спасти жизни, одновременно с ликвидацией последствий COVID-19 страны должны незамедлительно предпринять шаги для обеспечения бесперебойного оказания услуг по иммунизации населения. Имеется в виду, в том числе, организация намерстающих мероприятий по иммунизации в районах, в которых оказание услуг было приостановлено, с задействованием надежных систем снабжения и эпиднадзора, а также с привлечением подготовленных медико санитарных работников.

В новом документе ВОЗ в отношении иммунизации и COVID-19 правительствам стран рекомендуется при отсутствии в данный момент вспышки болезни, предупреждаемой с помощью вакцин, временно приостановить кампании по профилактической вакцинации. Тем не менее, в нем содержится призыв к тому, чтобы в приоритетном порядке решить вопрос о непрерывной плановой иммунизации детей в рамках оказания жизненно важных услуг, а также взрослых, например в случае вакцинации от гриппа людей, подвергающихся наибольшему риску. При вынужденной необходимости приостановить услуги в области иммунизации следует как можно раньше организовать намерстающие мероприятия и уделить приоритетное внимание людям, подвергающимся наибольшему риску.

Источник: <https://www.who.int/news-room/detail/23-04-2020-hard-fought-gains-in-immunization-coverage-at-risk-without-critical-health-services-warns-who>

18.03.2020. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-63-69>

Особенности эпидемиологии ветряной оспы на отдельно взятой территории

А. Н. Каира^{*1,2}, В. Ф. Лавров^{1,2}, О. А. Свитич¹, Т. В. Соломай³, А. В. Волосникова⁴¹ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва² ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Минздрава России, Москва³ Межрегиональное управление № 1 ФМБА России, Москва⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Московской области», г. о. Мытищи

Резюме

Актуальность проблемы ветряной оспы определена высокими показателями заболеваемости, тяжелыми осложнениями и вероятностью летальных исходов. **Цель работы** – анализ эпидемиологических особенностей ветряной оспы на отдельно взятой территории, расположенной в непосредственной близости от мегаполиса. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ с использованием данных официальной статистики. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что на рассматриваемой территории в 2009–2018 гг. сложилась неблагоприятная эпидемическая обстановка по ветряной оспе. Наиболее уязвимыми по заболеваемости группами населения являются дети младших возрастов, особенно посещающие детские учреждения. В последние годы наметилась тенденция роста заболеваемости среди взрослых. Проводимые профилактические мероприятия не оказывают существенного влияния на снижение заболеваемости ветряной оспой. **Выводы.** Проведенный анализ показал высокую актуальность организации надежной системы профилактики ветряной оспы, в основе которой должна лежать разработка и внедрение в практику здравоохранения отечественного вакцинного препарата против данной инфекции.

Ключевые слова: ветряная оспа, эпидемиология, Varicella Zoster, заболеваемость, эпидемиологическая обстановка, профилактические мероприятия, вакцинация
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Каира А. Н., Лавров В. Ф., Свитич О. А. и др. Особенности эпидемиологии ветряной оспы на отдельно взятой территории Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 63–69. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-63-69>.

Features of the Epidemiology of Chickenpox in a Single Territory

AN Kaira^{*1,2}, VF Lavro^{1,2}, OA Svitich¹, TV Solomay³, AV Volosnikova⁴¹ Research Institute of vaccines and sera them. I. I. Mechnikova, Moscow² Russian medical Academy of continuing professional education, Moscow³ Interregional Department № 1 of the FMBA of Russia, Moscow⁴ Center of hygiene Interregional and epidemiology in the Moscow region, Mytishchi urban district

Abstract

Relevance. The urgency of the problem of chickenpox is determined by the high incidence, severe complications and the possibility of deaths. **The aim** of the work is to analyze the peculiarities of the epidemiology of chickenpox in a single territory located in the immediate vicinity of a large metropolis. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis was carried out using official statistics. **Results and discussion.** It is established that in the study area in 2009–2018 there was an unfavorable epidemic situation for chickenpox. The most vulnerable groups in terms of morbidity are young children, especially those who attend children's organized institutions. In recent years, there has been a trend of increasing morbidity among the adult population. Preventive measures do not have a significant impact on reducing the incidence of chickenpox. **Conclusions.** The analysis showed the high relevance of the organization of a reliable system of prevention of chickenpox, which should be based on the development and implementation in the practice of health care of domestic vaccine against this infection.

Key words: chicken pox, epidemiology, Varicella Zoster, morbidity, epidemic situation, preventive measures, vaccination
No conflict of interest to declare.

For citation: Kaira AN, Lavro VF2, Svitich OA et al. Features of the Epidemiology of Chickenpox in a Single Territory. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 63–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-63-69>.

* Для переписки: Каира Алла Николаевна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики вирусных инфекций НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7-977 455 88 30.; allakaira@inbox.ru. © Каира А. Н. и др.

** For correspondence: Kaira Alla N., Dr. med. Sciences, leading researcher of the Laboratory Diagnosis of Viral Infections of I. I. Mechnikova Scientific-research Institute of vaccines and sera, Professor of Epidemiology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Maly Kazenny lane, 5a. Moscow, 105064, Russia. +7-977 455 88 30.; allakaira@inbox.ru. ORCID 0000-0002-9378-6414. © Kaira AN et al.

Введение

Высокий уровень заболеваемости, случаи тяжелых осложнений, вероятность летального исхода и, как следствие, значительные экономические потери делают ветряную оспу в РФ медико-социальной проблемой. Заражение вирусом *Varicella Zoster* (VZV), обычно в детском возрасте, приводит к пожизненной латентной персистенции возбудителя в организме переболевшего ветрянкой человека с высокой вероятностью, часто через много лет, его эндогенной реактивации и развития такого тяжёлого, изнурительного заболевания, как опоясывающий герпес (опоясывающий лишай). В эпидемиологическом аспекте опоясывающий герпес играет не менее важную роль, чем первичная VZV-инфекция, поскольку страдающие от него больные могут служить источниками инфекции для не иммунных к VZV лиц.

Отдельную проблему представляет первичная VZV-инфекция у взрослых, у которых риск тяжелых осложнений и летальных исходов в 10–20 раз выше, чем у детей [1]. В последние годы отмечена тенденция «взросления» данной нозологии [2]. Следует также отметить актуальность вертикальной передачи инфекции от беременной женщины плоду, определяющей риск развития врожденной патологии («врождённой ветряной оспы») и в отдельных случаях гибели плода [3].

По данным Роспотребнадзора (государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018, 2017 гг. и др.), в России ежегодно выявляется более 800 тыс. случаев заболевания ветряной оспой.

Цель настоящей работы – анализ эпидемиологических особенностей ветряной оспы на отдельно взятой территории РФ, расположенной

в непосредственной близости от мегаполиса, необходимый для корректировки профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых против данной инфекции.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ заболеваемости ветряной оспой по данным официальных статистических форм отчетности Центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, Центра гигиены и эпидемиологии в Московской области, лечебно-профилактических учреждений Министерства здравоохранения Московской области, г.о. Мытищи, (ф. № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по РФ за 2009–2018 гг., ф. № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в г.о. Мытищи в 2009–2018 гг., ф. 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний» в 2009–2018 гг. по РФ, ф. 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний» в г.о. Мытищи, формы 1 Росстата «Сведения об инфекционных заболеваниях» в 2009–2018 гг. в Московской области). Анализ состояния иммунизации проводился на основании данных, полученных из ф. № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Московской области», государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», размещенных на официальном сайте Роспотребнадзора, центров гигиены и эпидемиологии РФ и Московской области.

Для изучения особенностей эпидемических процессов использовались методы вариационной

Рисунок 1. Динамика заболеваемости ветряной оспой в г.о. Мытищи и Российской Федерации в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1. Dynamics of chicken pox incidence in Mytishchi and the Russian Federation in 2009–2018 (per 100 ths population)

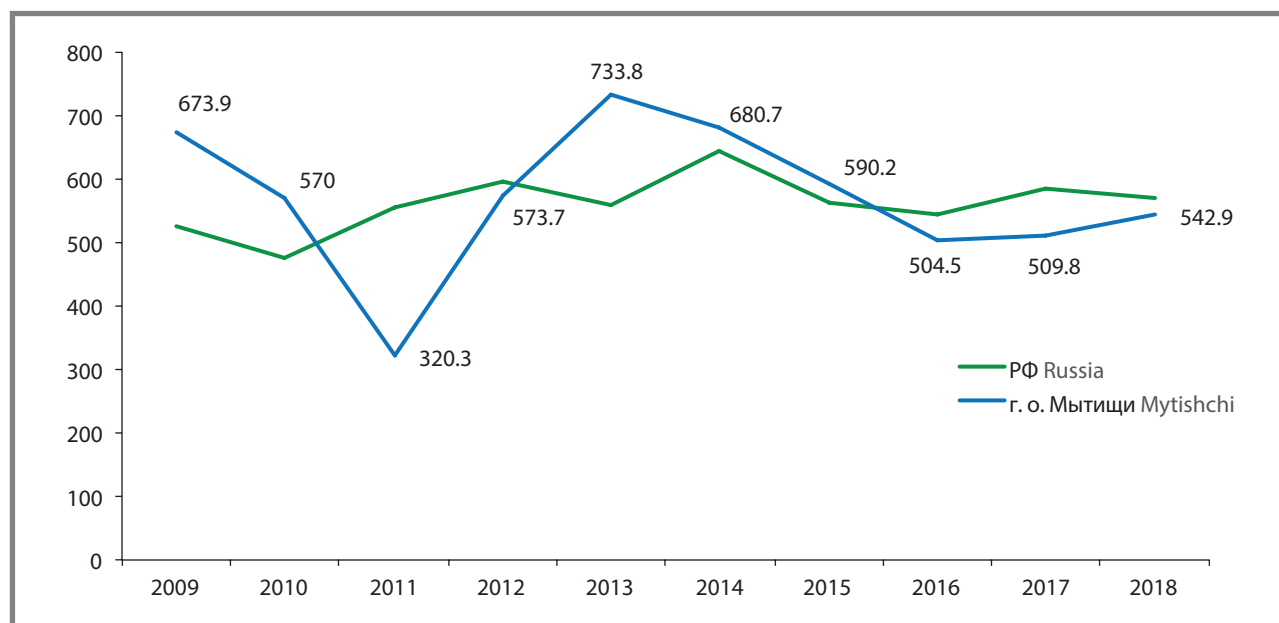
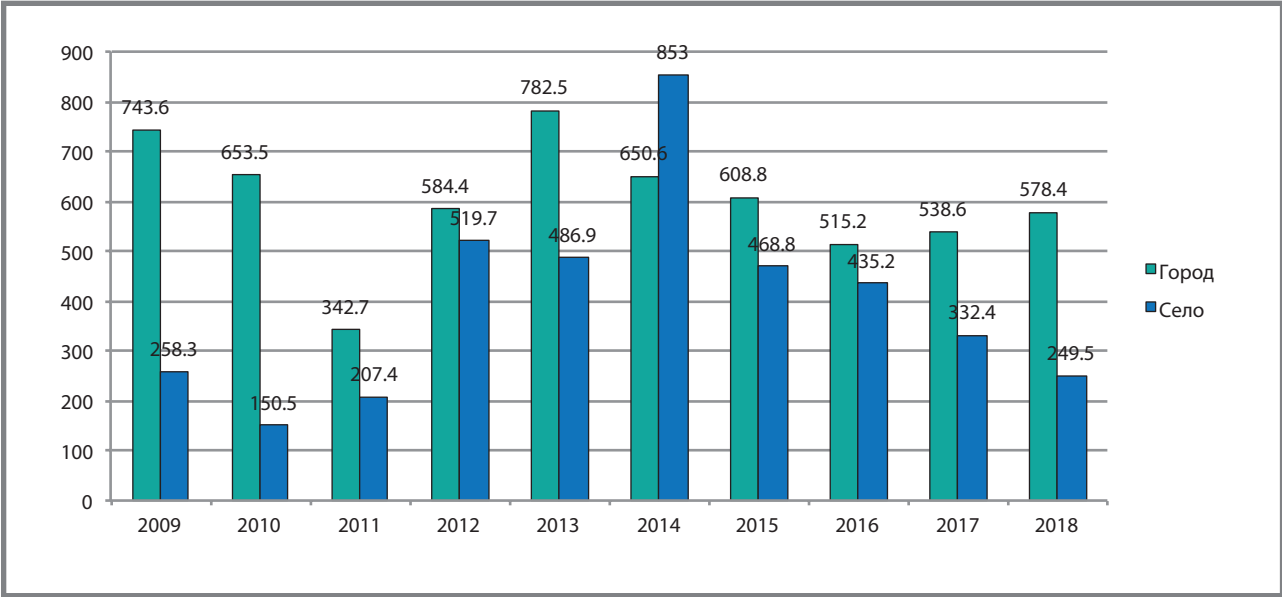


Рисунок 2. Заболеваемость ветряной оспой городского и сельского населения г.о. Мытищи в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. населения)
Figure 2. incidence of chickenpox in urban and rural populations of Mytishchi in 2009–2018 (per 100 ths population)



статистики (определение средних многолетних значений). Обработка материала проведена с использованием таблиц Excell.

Результаты и обсуждение

Городской округ Мытищи граничит с Москвой и по состоянию на 2019 г. его население составляет 244 101 человек. В структуре населения преобладают городские жители. Непосредственная близость мегаполиса и развитое транспортное сообщение определяют эпидемиологические особенности распространения отдельных инфекций, в том числе,

ветряной оспы на данной территории. Динамика заболеваемости ветряной оспой на территории указанного городского округа (г. о.) за исследуемый период (2009–2018 гг.) имела волнообразный характер с 2-х и 3-х годичными периодами подъема и спада заболеваемости, что явилось следствием формирования у населения адаптивного иммунитета к вирусу, в основном, вследствие заболеваний ветряной оспой (рис. 1). В отдельные годы показатель заболеваемости ветрянкой в Мытищах превышал аналогичный показатель в РФ, в частности, в 2009, 2010, 2013, 2014, 2015 гг. – в 1,05–1,3 раза.

Таблица 1. Заболеваемость ветряной оспой детей по возрастам в 2009–2018 гг. (на 100 тыс. контингента)
Table 1. Incidence of chickenpox in children by age in 2009–2018 (per 100 ths of the contingent)

Годы Years	Показатель заболеваемости (на 100 тыс. контингента) Incidence rate (per 100 ths contingent)				
	До 1 года Up to 1 year	1–2 года 1–2 years	3–6 лет 3–6 years old	7–14 лет 7–14 years ol	15–17 лет 15–17 years old
2009	1465,0	3254,9	9699,4	1705,7	422,2
2010	1561,8	2627,3	7278,8	1551,2	561,2
2011	999,2	1565,5	3316,7	1001,8	224,2
2012	1594,7	2216,7	7260,6	1230,7	367,3
2013	1094,1	2784,3	9396,4	1736,6	661,0
2014	2435,9	2435,9	6948,3	1663,5	561,8
2015	1567,3	1862,2	5782,9	1127,1	459,7
2016	1977,9	2920,8	4747,4	1028,6	316,2
2017	1203,5	1513,6	5204,4	1215,5	554,5
2018	1311,4	1630,1	5364,0	1132,3	645,4
Средняя многолетняя Average long-term	1521,08	2281,1	6499,9	1339,3	477,3

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 2. Средняя многолетняя (2009–2018 гг.) заболеваемость организованных и неорганизованных детей на 100 тыс. контингента**Table 2. The average long-term (2009–2018) incidence of organized and unorganized children per 100 ths contingent**

	Организованные Organized	Неорганизованные Unorganized
Дети 3–6 лет Children 3–6 years old	7879,6	3319,9
Школьники 7–14 лет School children 7–14 years old	1339,3	–

Заболеваемость ветряной оспой городского населения во все годы, за исключением 2014 г., превышала таковую среди сельских жителей (рис. 2).

В структуре заболеваемости ветряной оспой на отдельно взятой территории (г.о. Мытищи) в 2009–2018 гг. удельный вес детей до 14 лет составил 92,6%, подростков 15–17 лет – 2,5% и взрослых – 4,9%. При детальном рассмотрении структуры заболеваемости среди детей в возрасте до 14 лет установлено, что в этой категории больных преобладали лица 3–6 лет, их доля составляла 65,1%. Это подтверждается данными ряда авторов указывающих, что самые высокие цифры заболеваемости также наблюдались у детей 3–6 лет. В эту группу входят, преимущественно дети, посещающие дошкольные образовательные учреждения. В г. о. Мытищи заболеваемость детей в данной возрастной группе варьировала в диапазоне от 9699,4 (2009 г.) до 3316,7 (2011 г.) на 100 тыс. детей данного возраста и превышала показатели заболеваемости в других возрастных группах. Традиционное второе место по заболеваемости занимали дети в возрасте 1–2 лет, затем дети до 1 года, далее школьники и подростки (табл. 1).

Заболеваемость ветряной оспой (в 2009–2018 гг.) детей, проживающих в г.о. Мытищах и посещающих организованные коллективы, в 2,4 раза превышала заболеваемость среди неорганизованных детей (табл. 4).

При анализе заболеваемости взрослого населения г. о. Мытищи в 2009–2018 гг. отмечен рост интенсивных показателей в некоторых группах (18–19, 20–20, 30–39 и 40–49 лет) в 2015, 2016 и в 2018 гг. В возрастной группе 60 лет и старше регистрировались единичные случаи ветряной оспы в отдельные годы (2013, 2014, 2015). Основная заболеваемость среди взрослых была сконцентрирована в возрастных группах 18–19 и 20–29 лет. В группе 18–19 лет к 2018 г. заболеваемость ветрянкой выросла более чем в 2,3 раза. Это самый высокий показатель за все годы наблюдения. Обращает на себя внимание возрастная группа 40–49 лет. В ней заболеваемость можно характеризовать, как крайне нестабильную. При среднем многолетнем показателе 9,2 на 100 тыс. контингента установлен значительный рост заболеваемости в 2012 г. – 15,6, в 2015 г. – 25,9 и в 2018 г. – 11,9 на 100 тыс. контингента. Болели в основном лица, не посещавшие в детстве дошкольные образовательные учреждения и, таким образом, непроэпидемичные и не вакцинированные против ветряной оспы (табл. 3). Невысокие показатели в виде спорадической заболеваемости регистрировались в возрастной группе 50–59 лет. Болели, как правило, люди, ранее не встречавшиеся с VZV и не привитые против ветряной оспы.

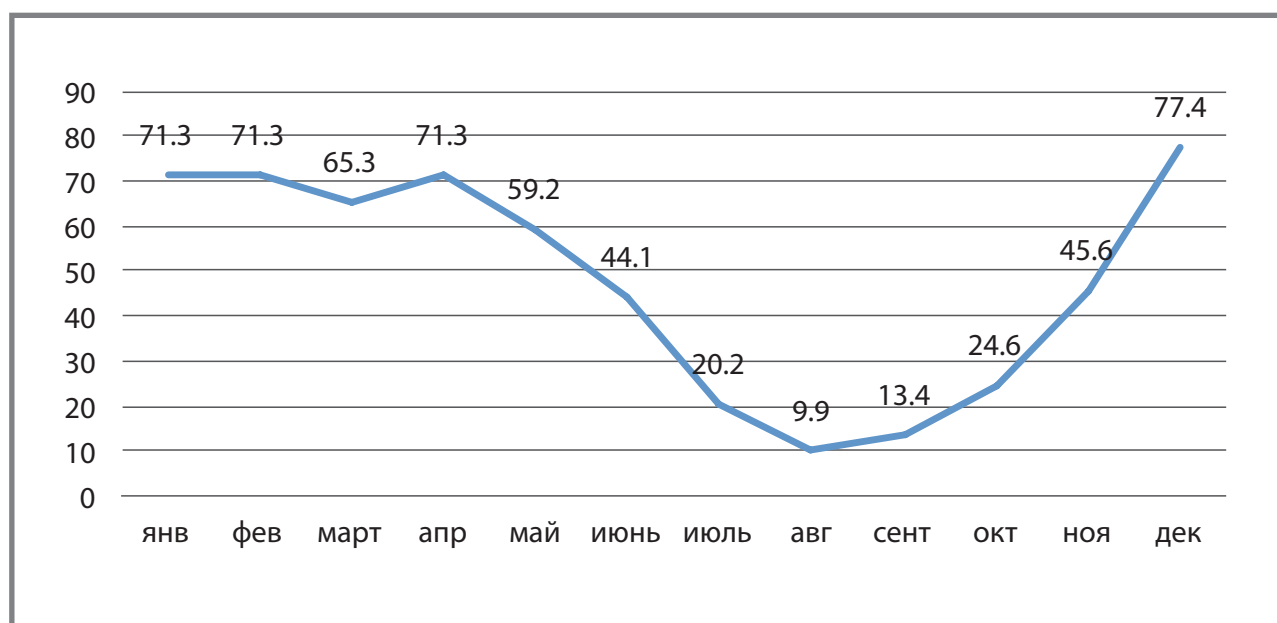
В г.о. Мытищи за весь период наблюдения отмечалась выраженная осенне–зимне–весенняя

Таблица 3. Заболеваемость ветряной оспой лиц в возрасте 18 лет и старше (на 100 тыс. контингента) в г. о. Мытищи**Table 3. Incidence of chickenpox in persons aged 18 years and older (per 100 ths contingent) in the city of Mytishchi**

Возраст, лет Age, years	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Средняя многолетняя. Long-term average.
18–19	122,6	133,3	96,04	89,1	107,0	150,9	196,5	203,5	144,9	285,8	152,9
20–29	160,7	111,5	84,3	124,5	119,1	123,2	132,1	139,7	139,4	107,2	124,2
30–39	13,1	54,6	45,2	35,1	42,3	64,8	63,2	54,7	35,6	55,6	46,4
40–49	2,6	5,3	2,6	15,6	4,9	6,0	25,9	11,3	5,9	11,9	9,2
50–59	3,04	2,9	0,00	2,8	5,4	5,9	3,1	5,6	3,0	0,00	3,2
Старше 60 лет Over 60 years old	0,00	0,00	0,00	0,00	2,4	2,0	2,07	0,00	0,00	0,00	0,64

Рисунок 3. Внутригодовая динамика заболеваемости ветряной оспой на территории г.о. Мытищи на 100 тыс. населения (средние многолетние данные за 2009–2018 гг.)

Figure 3. Intra-Annual dynamics of chickenpox incidence in the territory of the city of Mytishchi per 100 ths population (average long-term data for 2009–2018)



сезонность заболеваемости (рис. 3), с подъемом в сентябре. Высокий уровень заболеваемости отмечался также в апреле, мае и июне, что связано с отпускным периодом, когда в детских образовательных учреждениях практикуют объединение детей в связи с неукомплектованностью групп и отпускным периодом персонала.

Необходимо отметить, что за анализируемый период в г. о. Мытищи смертельных случаев, связанных с ветряной оспой зафиксировано не было.

Значительный уровень заболеваемости ветряной оспой, как правило, связан с высокой контагиозностью возбудителя болезни, а также с воздушно-капельным путём его передачи. Риск инфицирования не иммунных лиц повышается при посещении ими организованных детских коллективов (дошкольные образовательные учреждения, школы, различные кружки, спортивные секции и т. д.). Установлено, что уровни заболеваемости ветряной оспой среди городских и сельских жителей в разных регионах РФ имеют существенные различия [4].

Анализ заболеваемости на исследуемой территории показал, что заболеваемость городского населения на протяжении всего периода наблюдений была достоверно выше заболеваемости среди жителей села. В отдельные годы они различались в 2,9–4,3 раза, что можно объяснить высокой плотностью проживания городского населения и более тесными социально-производственными контактами, жителей сельской местности, которые обычно проживают более разобщено и в меньшей степени обращаются за медицинской помощью, особенно, если заболевание протекает легко и доброкачественно. В то же время, в 2014 г. заболеваемость

сельского населения превысила таковую среди городских жителей в 1,3 раза. Это связано, вероятно, с тем, что исследуемая нами территория находится в зоне непосредственного влияния мегаполиса с сильно развитыми миграционными процессами, которые оказывают непосредственное влияние на уровень заболеваемости.

Ветряную оспу относят к категории детских вирусных инфекций в связи с тем, что ею, главным образом, болеют дети до 14 лет. В структуре общей заболеваемости первичной VZV-инфекцией они составляют более 90%. К 15-летнему возрасту ветрянкой переболевает от 70 до 90% детей [5,6]. В нашем исследовании, так же, как и в целом по стране, наиболее высокие показатели заболеваемости отмечались у детей в возрасте до 14 лет, затем у подростков 15–17 лет и далее в возрастной группе 18 лет и старше. При этом дети 3–6 лет составляют основную группу болеющих ветрянкой, определяющую интенсивность эпидемического процесса.

Роль взрослого населения в эпидемическом процессе ветряной оспы в целом невелика. В то же время, ряд авторов отмечает, что в последнее время в некоторых регионах РФ в структуре заболеваемости произошло снижение удельного веса детей с увеличением доли взрослого населения [1,2,7]. По данным Роспотребнадзора (государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации за 2016–2018 гг.), заболеваемость взрослого населения ветряной оспой в стране с 2016 по 2018 гг. выросла незначительно: с 40,2 до 41,2 на 100 тыс. В нашем исследовании также отмечено небольшое увеличение заболеваемости

среди взрослого населения, как в целом, так и в отдельных возрастных группах. Определённый интерес представляет заболеваемость лиц в возрасте 40–49 лет, имевшая более выраженную тенденцию к росту по сравнению с другими возрастными группами взрослых. Это связано с вовлечением в эпидемический процесс лиц, не посещавших в детстве дошкольных образовательных учреждений. Особенностью ветряной оспы, характерной для большинства инфекций с воздушно-капельным путем передачи возбудителя, является сезонность [8–10]. Вклад в сезонную компоненту вносят как спорадические случаи заболевания, так и формирующиеся в различных коллективах очаги [4,9,10]. Как правило, крупные очаги, расцениваемые как вспышки, возникают при формировании коллективов детей и взрослых после длительных каникул, отпусков, праздничных мероприятий, обычно в холодное время года, когда людям долго приходится находиться в закрытых, плохо проветриваемых помещениях. Ежегодно в организованных детских коллективах регистрируется до 57,0% очагов с числом случаев заболевания от 2-х до 30 и более человек. На исследуемой территории начало сезонного подъема совпадает с моментом формирования детских коллективов. Развитию эпидпроцесса в организованных коллективах способствует последовательное возникновение первых случаев с интервалом в инкубационный период, который при данной инфекции достаточно длительный. Кроме того, даже при разобщении в детских коллективах дети могут контактировать дома, на одних игровых площадках и в других подобных местах по месту жительства. Доброкачественное течение ветряной оспы определяет низкую летальность при этом заболевании. Однако, в отдельных случаях, особенно у взрослых, исход заболевания может быть неблагоприятным в виду развития осложнений в виде гнойно-септических бактериальных процессов, пневмоний, поражения ЦНС (менингит, энцефалит). Несвоевременная терапия в этих случаях может привести к смертельному исходу. По данным государственных докладов Роспотребнадзора за 2014–2018 гг., всего в стране было зарегистрировано 16 летальных случаев, ассоциированных с ветряной оспой, в том числе, у детей и подростков до 17 лет – 12 случаев (75,0%). В г. о. Мытищи за анализируемый период смертельных исходов зафиксировано не было.

Таким образом, высокая интенсивность эпидемического процесса и возникновение вспышек ветряной оспы в организованных коллективах указывают на необходимость проведения плановой иммунопрофилактики данного заболевания. В настоящее время профилактические

и противоэпидемические мероприятия в отношении ветряной оспы на исследуемой территории, так же, как и в других регионах РФ осуществляются в соответствии с СП 3.1.3525—18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая». Суть этих правил сводится к недопущению заноса инфекции в детские и лечебные учреждения, своевременному выявлению и изоляции первых заболевших, организации и проведению противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции, а также осуществлению вакцинации населения против ветряной оспы по эпидемическим показаниям. Таким образом, профилактика ветряной оспы в РФ проводится в соответствии с Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утверждённого приказом Минздрава России от 21. 03. 2014 года № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и Календаря прививок по эпидемическим показаниям», в который включена вакцинация детей и взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, ранее не привитых и не болевших ветряной оспой, В г. о. Мытищи активная специфическая профилактика ветряной оспы имеет весьма ограниченный характер и проводится в основном при купировании вспышечной заболеваемости в организованных коллективах. С 2013 г. по 2018 г. в округе было вакцинировано всего 343 человека, что явно недостаточно и никоим образом не оказывает позитивного влияния на купирование эпидемического процесса ветряной оспы.

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что на исследуемой территории в последние годы сложилась неблагоприятная эпидемическая обстановка по ветряной оспе. Наиболее уязвимыми по заболеваемости группами населения являются дети младших возрастов, особенно посещающие детские организованные учреждения. В последние годы наметилась тенденция роста заболеваемости среди взрослого населения. Проводимые профилактические мероприятия не оказывают существенного влияния на снижение заболеваемости ветряной оспой. Актуализировалась проблема вакцинопрофилактики инфекции, проводимой в настоящее время в крайне ограниченных объёмах из-за отсутствия отечественной вакцины.

Проведенный анализ показал высокую важность организации надежной системы профилактики ветряной оспы, в основе которой должна лежать разработка и внедрение в практику здравоохранения отечественного препарата против данной инфекции.

Литература

1. Кузьмина Т. Ю., Тихонова Ю. С., Тихонова Е. П. и др. Особенности течения ветряной оспы у взрослых. //Сибирское медицинское обозрение. 2013; 2 (80): 72–76.
2. Ситник Т. Н., Штейнке Л. В., Габбасова Н. В. Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2018; 18 (5): 54–59.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

3. Казанова А. С., Лавров В. Ф., Кузин С. Н. и др. Выявление восприимчивости к заражению вирусом ветряной оспы и опоясывающего герпеса у беременных. // Санитарный врач. 2013; 7: 27–30.
4. Чистенко Г. Н., Гузовская Т. С. Эпидемиологические особенности заболеваемости ветряной оспой в Беларуси. // Санитарный врач. 2015; 4: 30–37.
5. Mohsen AH, McKendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 886–891.
6. Lolekha, S, Tanthiphabha W, Sornchai P et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2001; 64: 131–136.
7. Гузовская Т. С., Чистенко Г. Н. Ветряная оспа: эпидемиологические особенности. // Военная медицина. 2014; 1 (30): 115–118.
8. Дружинина Т. А. Ветряная оспа в Ярославской области. Экономическая эффективность вакцинации одной возрастной группы детей против ветряной оспы. // Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 14–21.
9. Михеева И. В., Лыткина И. Н., Воронин Е. М. Основные закономерности эпидемического процесса ветряной оспы в Москве. // Вакцинация. 2009; 1: 6–8.
10. Дружинина Т. А., Шошин А. А., Коваль М. В. Особенности ветряной оспы в Ярославской области. // Санитарный врач. 2017; 3: 22–27.

References

1. Kuzmina Tyu, Tikhonova YuS, Tikhonova EP et al. Features of the course of chickenpox in adults. *Siberian medical review.* 2013; 2 (80): 72–76 (In Russ.).
2. Sitnik T. N., Steinke L. V., Gabbasova N. V. Chicken pox: a «grown-up» infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 18 (5): 54–59 (In Russ.).
3. Casanova AS, Lavrov VF, Kuzin SN et al. Detection of susceptibility to infection with chickenpox virus and herpes zoster in pregnant women. *Sanitary doctor.* 2013; 7: 27–30 (In Russ.).
4. Chistenko GN, Guzovskaya TS. Epidemiological features of chicken pox incidence in Belarus. *Sanitary doctor.* 2015; 4: 30–37 (In Russ.).
5. Mohsen AH, McKendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 886–891.
6. Lolekha, S, Tanthiphabha W, Sornchai, P et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2001; 64: 131–136.
7. Guzovskaya TS, Chistenko GN. Chicken pox: epidemiological features. *Military medicine.* 2014; 1 (30): 115–118 (In Russ.).
8. Druzhinina, TA. Chicken pox in the Yaroslavl region. Cost – effectiveness of vaccination of one age group of children against chickenpox. *Pediatric pharmacology.* 2012; 9 (5): 14–21 (In Russ.).
9. Mikheeva IV, Lytkina IN, Voronin EM. The main regularities of the epidemic process of chicken pox in Moscow. *Vaccination.* 2009; 1: 6–8 (In Russ.).
10. Druzhinina TA, Shoshin AA, Koval MV. Features of chicken pox in the Yaroslavl region. *Sanitary doctor.* 2017; 3: 22–27 (In Russ.).

Об авторах

- **Алла Николаевна Каира** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики вирусных инфекций НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7-977 455 88 30.; allakaira@inbox.ru. ORCID 0000-0002-9378-6414
- **Вячеслав Федорович Лавров** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией диагностики вирусных инфекций НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования. v.f.lavrov@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-7006-506X
- **Татьяна Валерьевна Соломай** – к. м. н., заместитель руководителя, Межрегионального управления №1 ФМБА России. solomay@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-7040-7653
- **Оксана Анатольевна Свитич** – д. м. н., член-корр. РАН, директор НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. mech.inst@mail.ru. ORCID 0000-0003-1757-8389
- **Александра Владимировна Волосникова** – врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии в Московской области, г. Мытищи. centr@cgeo.ru.

Поступила: 20.02.2020. Принята к печати: 18.03.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alla N. Kaira** – Dr. Sci. (Med.), leading researcher of the Laboratory Diagnosis of Viral Infections of I. I. Mechnikova Scientific-research Institute of vaccines and sera, Professor of Epidemiology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Maly Kazenny lane, 5a. Moscow, 105064, Russia. +7-977 455 88 30, allakaira@inbox.ru. ORCID 0000-0002-9378-6414.
- **Vyacheslav F. Lavrov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of the Laboratory Diagnosis of Viral Infections of I. I. Mechnikova Scientific-research Institute of vaccines and sera, Professor of Epidemiology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education. v.f.lavrov@inbox.ru ORCID 0000-0001-7006-506X.
- **Tatiana V. Solomay** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Head of Interregional Department No. 1 of the FMBA of Russia. solomay@rambler.ru ORCID 0000-0002-7040-7653.
- **Oksana A. Svitich** – Dr. Sci. (Med.), Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Director of I. I. Mechnikov Scientific-research Institute of vaccines and sera. mech.inst@mail.ru. ORCID 0000-0003-1757-8389.
- **Alexandra V. Volosnikova** – doctor-epidemiologist in Center of hygiene and epidemiology in the Moscow region, city Mytishchi, M. O. centr@cgeo.ru.

Received: 20.02.2020. Accepted: 18.03.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Безопасность и иммуногенность 4-валентной конъюгированной менингококковой вакцины (MenACWY-D) для детей в возрасте от 9 до 23 месяцев в Российской Федерации: результаты российской части международного исследования в России и Индии¹

О. А. Перминова¹, В. В. Романенко², В. Ю. Родникова³, С. М. Харит⁴, Й. Толлот⁵, В. Бош-Кастеллс⁶, А. В. Гольдштейн⁷

¹ Детская городская поликлиника № 5, Пермь, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Частный медицинский центр «Губернский лекарь», Мурманск, Россия

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санофи Пастер, Лион, Франция

⁶ Санофи Пастер, Марси л'Этуаль, Франция

⁷ Санофи Пастер, Москва, Россия

Резюме

Задача. Оценка переносимости, безопасности и иммуногенности 4-валентной конъюгированной менингококковой вакцины MenACWY-D, вводимой 2-кратно детям 1–2 года жизни в Российской Федерации. **Участники исследования.** 100 детей в возрасте 9–17 месяцев, ранее не привитых против менингококковой инфекции. **Методы.** Осуществлялось внутримышечное введение двух доз вакцины MenACWY-D с интервалом в 3–6 месяцев. Титры антител к менингококкам серогрупп А, С, W и Y определяли с помощью теста бактерицидной активности сыворотки в присутствии человеческого комплемента до 1-й вакцинации и через 28 дней после 2-й вакцинации. Участники с титрами $\geq 1:8$ считались защищенными от менингококковой инфекции, вызванной соответствующей серогруппой менингококков. **Результаты.** После двукратной вакцинации уровень серопротекции в отношении указанных четырех серогрупп менингококков был достигнут у 92,9–99,0% привитых детей. Не сообщалось о немедленных нежелательных явлениях после любой из 2-х доз изучаемой вакцины. Частота местных и общих ожидаемых нежелательных реакций после любой из 2-х доз вакцины составила 45% и 40% соответственно, по выраженности они были преимущественно слабыми и исчезали в течение 3 дней. В целом не отмечено увеличения реактогенности вакцины после введения 2-й дозы по сравнению с 1-й дозой. Неожидаемые нежелательные явления были зарегистрированы у 10% участников исследования, из которых только одно (диарея, прекратившаяся в течение одного дня) по заключению врача-исследователя было причинно-обусловлено изучаемой вакциной. Ни одно из нежелательных явлений не привело к досрочному завершению участия в исследовании. Зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление, которое врач-исследователь определил как не имеющее причинно-обусловленной связи с изучаемой вакциной. **Выводы.** Двукратная иммунизация вакциной MenACWY-D у детей 1–2 года жизни в РФ была безопасной, хорошо переносилась и индуцировала выраженный бактерицидный гуморальный иммунный ответ против менингококков серогрупп А, С, W и Y.

Ключевые слова: менингококковая вакцина, безопасность, реактогенность, дети

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Перминова О. А., Романенко В. В., Родникова В. Ю. и др. Безопасность и иммуногенность 4-валентной конъюгированной менингококковой вакцины (MenACWY-D) для детей в возрасте от 9 до 23 месяцев в Российской Федерации: результаты российской части международного исследования в России и Индии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 70–78. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-70-78>.

¹ Суммарные результаты по двум странам опубликованы ранее (Javadekar B, Ghosh A, Kompithra RZ, Aswasthi S, Perminova O, Romanenko V, Rodnikova V, Kharit S, Thollot Y, Bosch-Castells V, Goldstein A, Dubey H. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. Indian Pediatr 2018; 55: 1050–1055)

* Для переписки: Гольдштейн Александр Валерьевич, ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санофи Пастер, Москва. alexander.goldstein@sanoﬁ.com. ©Перминова О. А. и др.

Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) in Children 9–23 Months of Age in Russian Federation: Results of Russian Part of International Study in Russia and IndiaOA Perminova¹, VV Romanenko², VYu Rodnikova³, SM Kharit Susanna⁴, Y Thollot⁵, B Bosch-Castells⁶, AV Goldstein*⁷¹ City Children's Polyclinic No 5, Perm, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia³ Private medical center "Gubernsky Lekar", Murmansk, Russia⁴ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia⁵ Sanofi Pasteur, Lyon, France⁶ Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile, France⁷ Sanofi Pasteur, Moscow, Russia**Abstract**

Aim. Assessment of tolerability, safety and immunogenicity of the 4-valent conjugated meningococcal MenACYW-D vaccine, administered 2 times to children 1–2 years of age in the Russian Federation. **Study participants.** 100 children aged 9–17 months not previously vaccinated against meningococcal infection. **Methods.** Two doses of the MenACYW-D vaccine were administered intramuscularly at intervals of 3–6 months. Antibody titers for meningococci of serogroups A, C, W, and Y were determined using a serum bactericidal assay in the presence of human complement before the 1st vaccination and 28 days after the 2nd vaccination. Participants with titers $\geq 1:8$ were considered protected from meningococcal infection caused by the corresponding serogroup of meningococci. **Results.** After two vaccinations, the level of seroprotection in relation to these four serogroups of meningococci was achieved in 92.9–99.0% of vaccinated children. No immediate adverse events were reported after any of the 2 doses of the vaccine studied. The frequency of local and general expected adverse reactions after any of the 2 doses of the vaccine was 45% and 40%, respectively, in terms of severity they were mostly weak and disappeared within 3 days. In general, there was no increase in the reactogenicity of the vaccine after administration of the 2nd dose compared to the 1st dose. Unexpected adverse events were recorded in 10% of the study participants, of which only one (diarrhea that stopped within one day) at the conclusion of the research physician was a causally related with the vaccine. None of the adverse events led to the early termination of participation in the study. One serious adverse event has been reported, which the physician has identified as not having a causal relationship with the vaccine being studied. **Conclusions.** Two dose immunization with the MenACWY-D vaccine in children 1–2 years of age in the Russian Federation was safe, well tolerated, and induced a pronounced bactericidal humoral immune response against meningococci of serogroups A, C, W, and Y. **Key words:** meningococcal vaccine, safety, reactogenicity, children

No conflict of interest to declare.

For citation: Perminova OA, Romanenko VV, Rodnikova VYu et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) in Children 9–23 Months of Age in Russian Federation: Results of Russian Part of International Study in Russia and India/ Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 70–78 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-70-78>.

Введение

Менингококковая инфекция вызывается грамотрицательным аэробным диплококком *Neisseria meningitidis*, который передается только от человека к человеку. Менингококки колонизируют носоглотку у 10–20% здоровых взрослых людей и передаются воздушно-капельным путем [1]. Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) характеризуются быстрым развитием и нарастанием тяжести клинической симптоматики и высокими показателями летальности. Чаще всего ГФМИ проявляются в виде менингита, с быстрым возникновением лихорадки, головной боли и ригидности затылочных мышц, нередко сопровождаемых светобоязнью, тошнотой, рвотой и нарушениями сознания различной степени тяжести. В 5–20% случаев ГФМИ развивается менингококковый сепсис (без менингита), который характеризуется внезапной лихорадкой, сыпью и зачастую гипотензией, шоком, острым

кровোизлиянием в надпочечники и полиорганной недостаточностью [2]. По имеющимся оценкам, несмотря на существующие методы лечения, ГФМИ приводят к смерти 10–15% заболевших; уровень же летальности при менингококковом сепсисе может достигать 40% [2]. Кроме того, ГФМИ могут приводить к необратимым осложнениям, в том числе, к потере слуха, нарушениям зрения, моторным дефектам, судорожному синдрому, ампутации конечностей и к поведенческим расстройствам у примерно 20% выживших пациентов [2,3].

Заболеваемость ГФМИ колебалась от 1–3 (во многих развитых странах) до 10–25 на 100 тыс. населения (в некоторых развивающихся странах) [4]. В Российской Федерации заболеваемость ГФМИ снизилась с 5,0 (1989 г.) до 1,9 на 100 тыс. населения (2007 г.), однако заболеваемость у детей младше 14 лет оставалась относительно стабильной с 1997 по 2007 гг., в пределах от 8 до 11 на 100 тыс. детей соответствующего возраста

* For correspondence: Goldstein Alexander, leading medical expert of Eurasia/Turkey region, Sanofi Pasteur, Moscow, Russia. alexander.goldstein@sanofi.com. © Perminova OA et al.

[5]. Кроме того, несмотря на то, что ГФМИ могут развиваться в любом возрасте, наиболее высокая заболеваемость наблюдается у детей в возрасте до 5 лет – в 2016 г. она составила около 4 на 100 тыс., что примерно в 27 раз выше, чем у взрослых (0,15 на 100 тыс.) [6].

Из 12 известных серогрупп менингококков шесть (A, B, C, W, X и Y) вызывают подавляющее большинство случаев ГФМИ в мире [7,8]. В Российской Федерации серогруппы A, B и C отвечают за большинство случаев ГФМИ инвазивной менингококковой инфекции [6]. Тем не менее, в России, как и в ряде других стран мира (Англия, Шотландия, Нидерланды, Испания, Швеция, Франция, Канада, Австралия, ЮАР, Чили и др.), в настоящее время наблюдается существенное нарастание доли ГФМИ, вызванных серогруппой W [9–17].

Конъюгированные вакцины являются более предпочтительными, чем полисахаридные, вследствие их более высокой иммуногенности (особенно у детей в возрасте младше 2 лет), более длительного сохранения иммунитета, формирования Т-клеток памяти, а также снижения частоты носительства менингококков на слизистых носоглотки. Последнее может (при достижении достаточного охвата вакцинацией) обеспечивать эффект популяционного иммунитета [8,18,19]. Менингококковая вакцина против серогрупп A, C, W и Y, конъюгированная с дифтерийным анатоксином (MenACYW-D; Менактра, Санофи Пастер, США) в настоящее время одобрена для активной иммунизации против ГФМИ более чем в 60 странах мира [20]. Впервые данная вакцина была зарегистрирована в США в 2005 г. и одобрена для использования у детей в возрасте 9–23 месяцев по схеме: две дозы вакцины, вводимые с интервалом не менее 3 месяцев, а также для лиц в возрасте от 2 до 55 лет в виде однократной вакцинации [21].

В настоящее время в Российской Федерации и Индии зарегистрированы одно-, двух- и четырехвалентные менингококковые вакцины против серогрупп A, AC и ACWY. На момент начала данного исследования в РФ и Индии вакцина MenACYW-D была зарегистрирована для лиц в возрасте 2–55 лет. В связи с этим было проведено исследование по оценке иммуногенности и безопасности вакцины MenACYW-D для детей в возрасте от 9 до 23 месяцев. Спонсором исследования являлась компания Санофи Пастер. Исследование было международным и проводилось одновременно в России и Индии. В настоящей публикации представлены результаты российской части исследования. Обобщенные результаты по двум странам были опубликованы ранее [22].

Материалы и методы

План исследования

С 25 июня 2013 г. по 9 апреля 2014 г. в четырех клинических центрах в РФ было

проведено открытое, простое, исследование фазы III (NCT01890759; универсальный номер исследования базы данных ВОЗ: U1111-1122-2171).

Исследование осуществлялось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и правилами Надлежащей клинической практики и утверждено Советом по этике МЗ РФ, а также этическими комитетами каждого исследовательского центра. Родитель/родители всех детей, участвовавших в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие своего ребенка в исследовании и присутствовали при каждом визите в исследовательский центр в рамках исследования.

Участники исследования

Критерии для включения детей в исследование: гражданство Российской Федерации, в возрасте 9–17 месяцев в момент отбора в исследование. Критерии для невключения детей в исследование: высокий риск развития менингококковой инфекции в анамнезе; острое заболевание/инфекция любой степени тяжести; повышение аксиллярной температуры тела $\geq 37,0$ °C в день вакцинации; нарушения гемостаза или применение антикоагулянтов в предшествующие три недели; тромбоцитопения или иммунодефицитные состояния. Кроме того, исключались дети, получавшие иммуносупрессивные препараты или другую вакцину в течение четырех недель до или после исследуемой вакцины, а также дети, ранее привитые против менингококковой инфекции.

Объем выборки из 100 участников в Российской Федерации был произвольным для того, чтобы гарантировать 90 подлежащих оценке участников из Российской Федерации, учитывая предполагаемый уровень отсева, составляющий 10%.

Вакцинация

Участники получали по две дозы вакцины MenACYW-D (объем одной дозы – 0,5 мл) посредством внутримышечной инъекции (в переднебоковую поверхность бедра или в дельтовидную мышцу (введение вакцины в дельтовидную мышцу могло использоваться только у детей в возрасте ≥ 12 мес.). Вторую дозу вакцины вводили через 3–6 месяцев после 1-й дозы. Каждая доза вакцины была приготовлена в изотоническом растворе хлорида натрия, забуференном фосфатом натрия, и содержала менингококковые капсульные полисахариды (A, C, Y, и W: 4 мкг каждый) конъюгированные с ~48 мкг дифтерийного анатоксина.

Оценка иммуногенности и безопасности

Пробы крови брали непосредственно перед введением 1-й дозы и через 28–35 дней после введения 2-й дозы, замораживали и хранили при температуре -20 °C до анализа на иммуногенность в центральной лаборатории компании-спонсора исследования (Глобальная клиничко-иммунологическая

лаборатория, Санофи Пастер, Свифтуотер, США). Титры антител к серогруппам менингококков А, С, W и Y определяли с помощью теста бактерицидной активности сыворотки в присутствии человеческого комплемента (SBA-HC), выраженные среднегеометрическим титров (СГТ) SBA-HC, как описано ранее [23]. В данном исследовании титры $\geq 1:8$ считались серопротективными, несмотря на имеющиеся данные о том, что титр 1:4 может считаться протективным, более высокий титр был выбран в качестве критерия серологической защиты [24].

Безопасность оценивали с помощью мониторинга нежелательных реакций (НР) или явлений (НЯ). Мониторинг участников проводили в течение 30 минут после каждой инъекции на предмет регистрации НР или НЯ немедленного типа. Кроме того, в течение первых семи дней после каждой дозы родители ребенка регистрировали в стандартизованных дневниках наблюдения ожидаемые (т.е. по определению считающиеся причинно-обусловленными исследуемым препаратом и указанные в дневниках наблюдения), общие (лихорадка, рвота, необычный плач, вялость, потеря аппетита и раздражительность) и местные (болезненность, покраснение и уплотнение в месте инъекции) нежелательные реакции. Неожидаемые НЯ и НР регистрировали в течение первых 28 дней после каждой дозы. Неожидаемыми НЯ считали любые нежелательные явления, не указанные в дневниках наблюдения и возникшие в первые 28 дней после введения каждой дозы вакцины, вне зависимости от предположительной причинно-следственной связи между вакцинацией и развитием нежелательного явления. В том случае, если, по мнению врача-исследователя, имелись основания предполагать наличие такой причинно-следственной связи, нежелательное явление классифицировалось как нежелательная реакция. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) регистрировали на всем протяжении периода исследования.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS Версии 9.2 или более поздней версии (Институт SAS, Кэри, Северная Каролина, США).

Все запланированные анализы были описательными, без проверки гипотез. Популяция для

полного анализа (ППА) состояла из всех участников, которые получили как минимум 1 дозу исследуемой вакцины; популяция для анализа безопасности состояла из всех участников из ППА с имеющимися данными по безопасности. Для каждой серогруппы (А, С, W и Y), количество и доля участников с титрами $\geq 1:8$ (серопротекция) до 1-й вакцинации и через 28–35 дней после 2-й вакцинации рассчитывалась при 95% доверительном интервале с помощью точного биномиального метода Клоппера-Пирсона.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики участников исследования

В 4 исследовательских центрах в Российской Федерации было включено 100 детей. Демографические характеристики включенных в исследование участников представлены в таблице 1. Все набранные российские участники получили первую дозу вакцины MenACYW-D, 98 участников получили обе дозы вакцины MenACYW-D и завершили исследование. Два ребенка прекратили участие в исследовании до получения 2-й вакцинации по решению родителей. В обоих случаях выбывание из исследования не было связано с развитием нежелательных явлений или нежелательных реакций после вакцинации.

Иммуногенность

До вакцинации показатели серопротекции (титр SBA-HC $\geq 1:8$) против серогруппы А менингококка (40%) были выше, чем показатели для остальных серогрупп (диапазон 4–7% в обеих странах) (рис. 1). После 2-кратной вакцинации у 92,9–99,0% детей (в зависимости от серогруппы) отмечена серопротекция в отношении четырех серогрупп менингококка, входящих в вакцину. Кроме того, у 80,6–90,8% участников отмечалось ≥ 4 -кратное увеличение титров SBA-HC после 2-й вакцинации в сравнении с исходным уровнем.

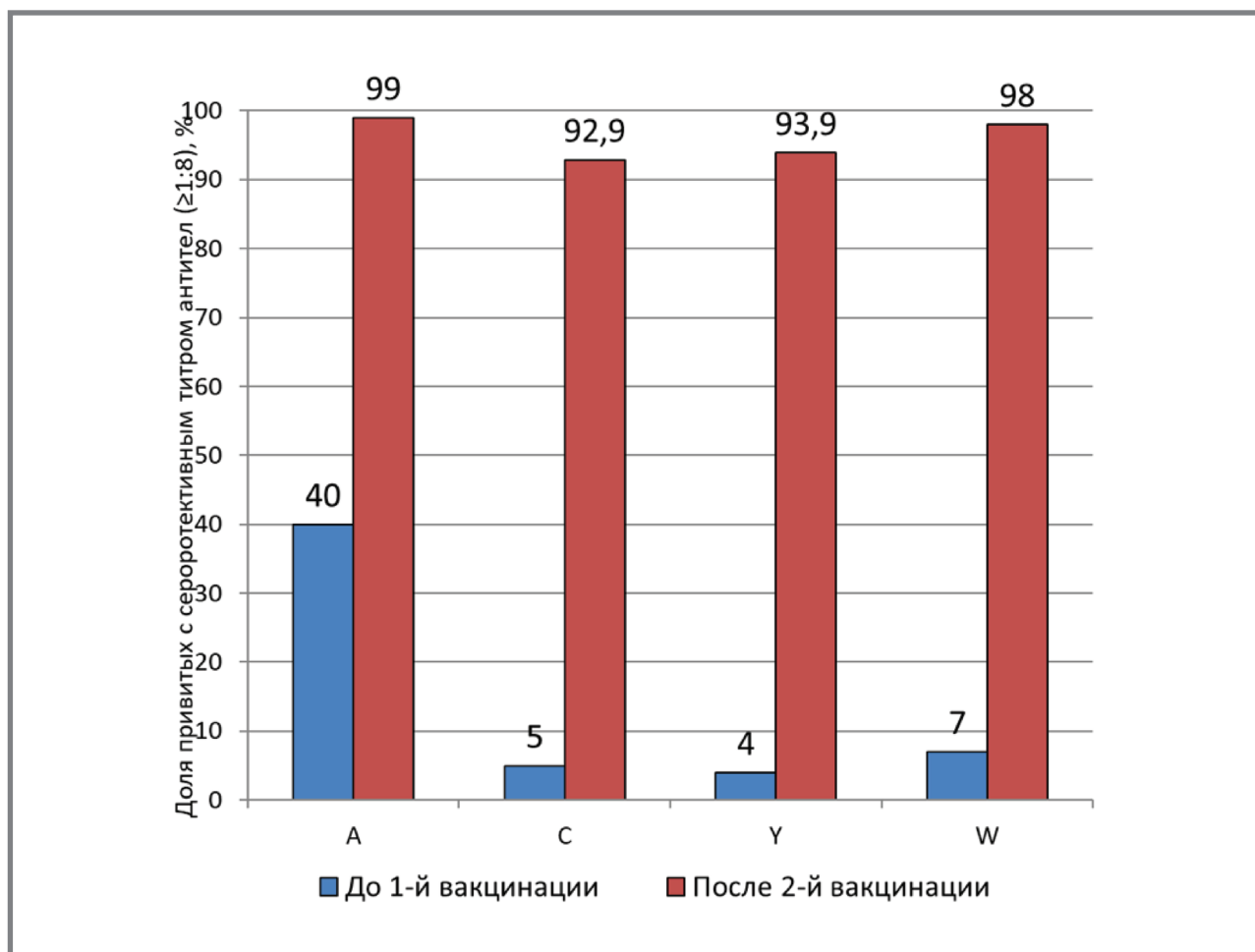
Значение среднегеометрического титров SBA-HC после 2-кратной вакцинации было значительно выше, чем до вакцинации, в отношении всех четырех серогрупп (табл. 2). До вакцинации среднегеометрическое титров (в единицах обратных

Таблица 1. Демографические характеристики участников исследования, n = 100
Table 1. Demographic characteristics of study participants, n=100

Пол/Sex М (%) /Ж (%) Males (%) /Females (%)	41,0/59,0
Соотношение по полу (М/Ж) Males:Females ratio	0,69
Возраст на момент набора в исследование, мес. Age at the time of study enrollment, months Средний (SD) / Mean (SD) Медиана (диапазон) Median (range)	13,5 (2,7) 13,9 (9,0–17,9)

Примечание: SD – стандартное отклонение
Note: SD – standard deviation

Рисунок 1. Серопротекция (доля участников с титром SBA-HC $\geq 1:8$) до вакцинации и после 2-кратной вакцинации
Figure 1. Seroprotection (percentage of participants with SBA-HC titer $\geq 1:8$) at baseline and after dose 2



разведению) составляло в отношении серогруппы А 5,43 (95% ДИ 4,76–6,18); серогруппы С – 2,39 (95% ДИ 2,19–2,62), серогруппы Y – 2,30 (95% ДИ 2,05–2,57), серогруппы W – 2,46 (95% ДИ 2,14–2,83), увеличившись после 2-й вакцинации до 142 (95% ДИ 108–188), 59,6 (95% ДИ 42,7–83,2), 55,6 (95% ДИ 42,7–72,3) и 99,9 (95% ДИ 79,9–125) соответственно. Кратность нарастания титра антител относительно исходного уровня после 2-й вакцинации колебалась – в 24,1 раза (95% ДИ 17,9–32,5 – серогруппа Y) до в 40,4 раза (95% ДИ 30,7–53,3 – серогруппа W).

Безопасность

Частота возникновения нежелательных явлений и нежелательных реакций после любой из двух введенных доз вакцины представлена в таблицах 3–5. После введения какой-либо из доз вакцины MenACYW-D не отмечалось нежелательных явлений и нежелательных реакций немедленного типа (см. табл. 3). Как минимум одна ожидаемая поствакцинальная реакция (местная или общая; после любой из 2-х доз вакцины) регистрировались в общей сложности у 61% участников. Среди ожидаемых нежелательных реакций наиболее часто

отмечались покраснение в месте инъекции (у 35% привитых после любой из 2-х доз вакцины), раздражительность (у 29% привитых) и уплотнение в месте инъекции (у 24% привитых) (см. табл. 4). Большинство ожидаемых реакций в месте инъекции и ожидаемых общих реакций отмечались в течение первых трех дней после инъекции, по выраженности относились к степени 1 (слабые) и исчезали в течение трех дней. В целом не отмечалось увеличения реактогенности вакцины после введения 2-й дозы. Лихорадка после введения любой из 2-х доз вакцины отмечалась у 6% привитых.

Неожидаемые нежелательные явления были зарегистрированы у 10% детей (см. табл. 3). Не ожидаемые НЯ в месте инъекции зарегистрированы не были. Только одно не ожидаемое НЯ было серьезным (назофарингит, см. ниже). Также только одно неожиданное несерьезное НЯ по заключению врача-исследователя имело причинно-связанным с вакцинацией (диарея).

Наиболее частые неожиданные нежелательные явления отмечались с частотой, $\leq 5\%$ (табл. 5). Только одно неожиданное нежелательное явление (диарея степени 3, которая прекратилась в течение одного дня) связывалось врачом-исследователем

Таблица 2. Среднегеометрическое титров (СГТ) антител до и после вакцинации и кратность нарастания титров
Table 2. Geometric mean titer (GMT) of antibodies before and after vaccination and geometric mean titer ratio

	СГТ до 1-й вакцинации (n=100) GMT before 1st vaccination (n=100)	СГТ после 2-й вакцинации (n=98) GMT after 2nd vaccination (n=98)	Кратность прироста титра (n=98) GMT ratio (n=98)
Серогруппа А Serogroup A	5,43 95% ДИ 4,76–6,18 95% CI 4,76–6,18	142,0 95% ДИ 108–188 95% CI 108–188	25,9 95% ДИ 19,1–35,1 95% CI 19,1–35,1
Серогруппа С Serogroup C	2,39 95% ДИ 2,19–2,62 95% CI 2,19–2,62	59,6 95% ДИ 42,7–83,2 95% CI 42,7–83,2	24,8 95% ДИ 17,6–34,9 95% CI 17,6–34,9
Серогруппа Y Serogroup Y	2,30 95% ДИ 2,05–2,57 95% CI 2,05–2,57	55,6 95% ДИ 42,7–72,3 95% CI 42,7–72,3	24,1 95% ДИ 17,9–32,5 95% CI 17,9–32,5
Серогруппа W Serogroup W	2,46 95% ДИ 2,14–2,83 95% CI 2,14–2,83	99,9 95% ДИ 79,9–125 95% CI 79,9–125	40,4 95% ДИ 30,7–53,3 95% CI 30,7–53,3

Таблица 3. Доля участников с ≥ 1 нежелательной реакцией или явлением после введения любой из 2-х доз вакцины, n = 100

Table 3. Proportion of study participants with ≥ 1 adverse reaction or adverse event after administration of any of 2 vaccine doses, n = 100

Немедленные НР/НЯ, n (%) Immediate ARs/AEs, n (%)	0
Ожидаемые нежелательные реакции, n (%) Solicited adverse reaction, n (%)	61 (61,0)
Местные реакции, n (%) Local reactions, n (%)	45 (45,0)
Общие реакции, n (%) Systemic reactions, n (%)	40 (40,0)
Не ожидаемые НЯ, n (%) Unsolicited AEs, n (%)	10 (10,0)
Несерьезные общие НЯ, n (%) Non-serious systemic AEs, n (%)	9 (9,0)
Не ожидаемые НР, n (%) Unsolicited ARs, n (%)	1 (1,0)
Несерьезные местные реакции, n (%) Non-serious local ARs, n (%)	0
Несерьезные общие реакции, n (%) Non-serious systemic ARs, n (%)	1 (1,0)
Серьезные нежелательные явления, n (%) Serious AEs, n (%)	1 (1,0)
Смерть, n (%) Death, n (%)	0

Примечание: НР – нежелательные реакции, НЯ – нежелательные явления
Note: AR –adverse reaction, AE – adverse event

с исследуемой вакциной и, таким образом, было переквалифицировано как неожиданная нежелательная реакция. Ни одно несерьезное нежелательное явление не привело к досрочному выбыванию из исследования.

Четырнадцать неожиданных несерьезных НЯ (в основном относящихся к инфекционным заболеваниям) было зарегистрировано у 8 привитых (8%). Среди этих 14 неожиданных несерьезных НЯ было отмечено 5 случаев назофарингита (у 4 участников), 3 случая респираторной инфекции (у 2 участников), 2 случая респираторной вирусной инфекции (у 1 участника), 2 случая ринита (у 2 участников),

1 случай фарингита (у 1 участника) и 1 случай синусита (у 1 участника). Два неожиданных несерьезных НЯ (диарея и ринит) были отнесены к степени 3 по выраженности. Частота развития неожиданных НЯ и их природа были сходны после 1-го и 2-го введения вакцины.

Зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление: назофарингит, потребовавший госпитализации. Данное явление не было врачом-исследователем признано в качестве имеющего связь с исследуемым препаратом. В ходе проведения исследования не было зарегистрировано случаев со смертельным исходом.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 4. Доля участников с ≥ 1 ожидаемой нежелательной реакцией после введения любой из 2-х доз вакцины, $n = 100$

Table 4. Proportion of study participants with ≥ 1 solicited adverse reaction after administration of any of 2 vaccine doses, $n = 100$

Местные реакции, n (%) Local reactions, n (%)	45 (45,0)
Уплотнение, n (%) Induration, n (%)	24 (24,0)
Покраснение, n (%) Redness, n (%)	35 (35,0)
Припухлость, n (%) Swelling, n (%)	13 (13,0)
Общие реакции, n (%) Systemic reaction, n (%)	40 (40,0)
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	6 (6,0)
Рвота, n (%) Vomiting, n (%)	2 (2,0)
Необычный плач, n (%) Abnormal crying, n (%)	15 (15,0)
Сонливость, n (%) Drowsiness, n (%)	22 (22,0)
Потеря аппетита, n (%) Loss of appetite, n (%)	21 (21,0)
Раздражительность, n (%) Irritability, n (%)	29 (29,0)

Таблица 5. Доля участников с ≥ 1 не ожидаемым нежелательным явлением после введения любой из 2-х доз вакцины, $n=100$

Table 5. Proportion of study participants with ≥ 1 unsolicited adverse event after administration of any 2 vaccine doses, $n=100$

Диарея, n (%) Diarrhea, n (%)	1 (1,0)
Рвота, n (%) Vomiting, n (%)	1 (1,0)
Пирексия, n (%) Pyrexia, n (%)	1 (1,0)
Назофарингит, n (%) Nasopharyngitis, n (%)	4 (4,0)
Респираторная инфекция, n (%) Respiratory infection, n (%)	2 (2,0)
Кашель, n (%) Cough, n (%)	1 (1,0)

Проведенное исследование продемонстрировало, что 2-кратная иммунизация вакциной MenACYW-D, вводимой с интервалом в 3–6 месяцев, хорошо переносится и индуцирует выработку бактерицидных антител в защитном уровне против каждой из четырех менингококковых серогрупп, входящих в вакцину, у $\geq 93\%$ российских детей в возрасте 9–17 месяцев. В целом, СГТ против четырех серогрупп менингококков после завершения курса вакцинации возросло в 24–40 раза от исходного уровня, а у $\geq 81\%$ участников отмечалось увеличение титров антител в 4 раза или более. Эти результаты хорошо согласуются с результатами других исследований вакцины MenACYW-D в той же возрастной группе [23,25] и в более старших возрастных группах [20,26].

Иммунизация вакциной MenACYW-D у детей 9–24 мес. жизни может стать важным дополнением к стратегии контроля менингококковой инфекции в РФ, поскольку самые высокие показатели ГФМИ в России регистрируются среди детей в возрасте до 5 лет [4–7]. Кроме того,

вакцинацию против менингококковой инфекции в данной возрастной группе проще организовать, поскольку вакцина MenACWY-D может вводиться одновременно с другими стандартными вакцинами Календаря прививок (например, с вакцинами против кори-паротита-краснухи, конъюгированной пневмококковой вакциной, комбинированной 5-компонентной вакциной), которые рутинно применяются в этой возрастной группе [23,25]. Необходимость дополнительных визитов родителей и ребенка в ЛПО в таком случае отсутствует. При одновременном введении с другими вакцинами MenACWY-D индуцирует выраженный иммунный ответ и, как правило, хорошо переносится; одновременное введение MenACWY-D с перечисленными выше вакцинами не оказывает негативного эффекта действия на их иммуногенность и профиль безопасности [23,25]. Расширение возрастных показаний вакцины MenACWY-D для детей 9–23 месяцев позволяет обеспечить прямую защиту детей этого возраста от тяжелых форм ГФМИ, вызванных менингококками серогрупп А, С, W и Y. В России

в 2016 г. доля указанных 4-х серогрупп среди всех случаев ГФМИ с установленной серогруппой у детей до 5 лет составила 57% (подсчитано на основании данных [26]). Вакцина MenACWY-D в настоящее время может быть использована у лиц в возрасте от 9 месяцев до 55 лет, обеспечивая возможность значительного влияния на заболеваемость менингококковой инфекцией в популяции в целом.

Ограничениями исследования является его не слепой и не сравнительный дизайн. Кроме того, в отсутствие контрольной группы, вполне возможно, что частота некоторых зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений (в особенности, общих) может отражать их фоновые показатели, отмечаемые в популяции без какого-либо вмешательства. Исследование не идентифицировало серьезных проблем, связанных с безопасностью вакцины. Кроме того, отсутствовали

случаи выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений/нежелательных реакций, а единственный случай серьезного нежелательного явления (назофарингит с госпитализацией) не был врачом-исследователем связан с вакциной.

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с результатами предыдущих клинических исследований вакцины MenACWY-D у детей 9–23 месяцев и подтверждают возможность ее применения в данной возрастной группе.

Заключение

В ходе проведенного исследования, проведенного в Российской Федерации, продемонстрирована безопасность, хорошая переносимость и высокая иммуногенность конъюгированной менингококковой вакцины MenACWY-D при введении ее детям в возрасте 9–23 месяцев.

Литература

- Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: *Vaccines*. 7th edn. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018: 619–643.
- Cohn A, Mootrey G. Meningococcal Disease. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 13th ed. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Centers for Disease Control and Prevention. Washington D.C., 2015. Доступно на: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/mening.pdf.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 2):B3–B9.
- Acevedo R, Bai X, Borrow R et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18: 15–30.
- Тимова Л. В., Самодова О. В., Бузинов П. В., Гордиенко Т. А. Эпидемиология менингококковой инфекции в Архангельской области. *Эпидемиол. и Зoonот.* – 2010. – Т. 11. № 1. – С. 10–15.
- Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2016 год». М., 2017.
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013; 11: 17.
- Borrow R, Alarcon P, Carlos J et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 313–328.
- Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Publ Health* 2017; 2: e473–e482.
- Tsang RSW, Hoang L, Tyrrell GJ et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016. *Can Dis Commun Rep* 2017; 43: 144–149.
- Bassi C, Taha MK, Merle C et al. A cluster of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W among university students, France, February to May 2017. *Euro Surveill* 2017; 22 (28): pii=30574.
- Lucidarme J, Scott KJ, Ure R et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill* 2016; 21 (45): pii=30395.
- von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C et al. Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis* 2008; 46:377–386.
- Araya P, Fernández J, Del Canto F et al. *Neisseria meningitidis* ST-11 clonal complex, Chile, 2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 339–341.
- Martin NV, Ong KS, Howden BP et al. Communicable Diseases Network Australia MenW Working Group. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia, 2013–2015. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016; 40: e454–e459.
- Abad R, Vázquez JA. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect* 2016; 73: 296–297.
- Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J et al. R. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 578–585.
- Pelton SI, Gilmet GP. Expanding prevention of invasive meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 717–727.
- Borrow R, Caugant DA, Ceyhan M et al. Global Meningococcal Initiative (GMI). Meningococcal disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative. *J Infect* 2017; 75: 1–11.
- Robertson CA, Greenberg DP, Hedrick J et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2016; 34:5273–5278.
- Sanofi Pasteur. Menactra®, Meningococcal (groups A, C, Y and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Highlights of Prescribing Information. 2016.
- Javadekar B, Ghosh A, Kompithra RZ et al. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. *Indian Pediatr* 2018; 55: 1050–1055.
- Pina LM, Bassily E, Machmer A et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1173–1183.
- Santos GF, Deck RR, Donnelly J et al. Importance of complement source in measuring meningococcal bactericidal titers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8: 616–623.
- Noya F, McCormack D, Reynolds DL et al. Safety and immunogenicity of two doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine or one dose of meningococcal group C conjugate vaccine, both administered concomitantly with routine immunization to 12- to 18-month-old children. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: 211–216.
- Yadav S, Manghani MV, Narayan DA et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine MenACYW-DT): a multicenter, open-label, non-randomized, phase III clinical trial. *Indian Pediatr*. 2014; 51: 451–456.

References

- Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: *Vaccines*. 7th edn. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018: 619–643.
- Cohn A, Mootrey G. Meningococcal Disease. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 13th ed. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Centers for Disease Control and Prevention. Washington D.C., 2015. Доступно на: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/mening.pdf.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 2):B3–B9.
- Acevedo R, Bai X, Borrow R et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18: 15–30.
- Тимова ЛВ, Самодова ОВ, Бузинов РВ, Гордиенко ТА. Эпидемиология менингококковой инфекции в Архангельской области. *Эпидемиол. и Зoonот.* 2010; 11 (1): 10–15 (In Russ.).
- Information and analytical review «Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation, 2016». Moscow. 2017 (In Russ.).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

7. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013; 11: 17.
8. Borrow R, Alarcon P, Carlos J et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines* 2017; 16: 313–328.
9. Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Publ Health* 2017; 2: e473–e482.
10. Tsang RSW, Hoang L, Tyrrell GJ et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016. *Can Dis Commun Rep* 2017; 43: 144–149.
11. Bassi C, Taha MK, Merle C et al. A cluster of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W among university students, France, February to May 2017. *Euro Surveill* 2017; 22 (28): pii=30574.
12. Lucidarme J, Scott KJ, Ure R et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill* 2016; 21 (45): pii=30395.
13. von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C et al. Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis* 2008; 46:377–386.
14. Araya P, Fernández J, Del Canto F et al. *Neisseria meningitidis* ST-11 clonal complex, Chile, 2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 339–341.
15. Martin NV, Ong KS, Howden BP et al. Communicable Diseases Network Australia MenW Working Group. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia, 2013–2015. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016; 40: e454–e459.
16. Abad R, Vázquez JA. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect* 2016; 73: 296–297.
17. Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J et al. R. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 578–585.
18. Pelton SI, Gilmet GP. Expanding prevention of invasive meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 717–727.
19. Borrow R, Caugant DA, Ceyhan M et al. Global Meningococcal Initiative (GMI). Meningococcal disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative. *J Infect* 2017; 75: 1–11.
20. Robertson CA, Greenberg DP, Hedrick J et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2016; 34:5273–5278.
21. Sanofi Pasteur. Menactra®, Meningococcal (groups A, C, Y and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Highlights of Prescribing Information. 2016.
22. Javadekar B, Ghosh A, Kompithra RZ et al. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. *Indian Pediatr* 2018; 55: 1050–1055.
23. Pina LM, Bassily E, Machmer A et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1173–1183.
24. Santos GF, Deck RR, Donnelly J et al. Importance of complement source in measuring meningococcal bactericidal titers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8: 616–623.
25. Noya F, McCormack D, Reynolds DL et al. Safety and immunogenicity of two doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine or one dose of meningococcal group C conjugate vaccine, both administered concomitantly with routine immunization to 12- to 18-month-old children. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: 211–216.
26. Yadav S, Manglani MV, Narayan DA et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine MenACYW-DT): a multicenter, open-label, non-randomized, phase III clinical trial. *Indian Pediatr*. 2014; 51: 451–456.

Об авторах

- **Ольга Александровна Перминова** – к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Городской детской клинической поликлиники № 5, Пермь. perminova20062006@yandex.ru.
- **Виктор Васильевич Романенко** – д. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург. romanenko.v47@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9977-8845.
- **Вера Юрьевна Родникова** – врач аллерголог-иммунолог в медицинский центр «Губернский лекарь», Мурманск. rodnikova.v@bk.ru.
- **Сусанна Михайловна Харит** – д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний, Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург. Kharit-s@mail.ru
- **Йэль Толлот** – менеджер по клиническим исследованиям, Санофи Пастер, Лион, Франция. Yael.Thollot@sanofi.com.
- **Валери Бош-Кастеллс** – биостатистик, Санофи Пастер, Лион, Франция. Valerie.BoschCastells@sanofi.com.
- **Александр Валерьевич Гольдштейн** – ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санофи Пастер, Москва. alexander.goldstein@sanofi.com.

Поступила: 15.07.2019. Принята к печати: 18.03.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga A. Perminova** – Cand. Sci. (Med.), medical deputy head of City Clinical Children's Polyclinic No 5, Perm, Russia. perminova20062006@yandex.ru.
- **Viktor V. Romanenko** – Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Epidemiology, Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia. romanenko.v47@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9977-8845.
- **Vera Yu. Rodnikova** – allergologist-immunologist of medical center «Gubernski Lekar», Murmansk, Russia. rodnikova.v@bk.ru.
- **Susanna M. Kharit** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Infectious Diseases Prevention of Children's Scientific and Clinical Center on Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia. Kharit-s@mail.ru.
- **Yael Thollot** – clinical trial manager, Sanofi Pasteur, Lyon, France. Yael.Thollot@sanofi.com.
- **Valerie Bosch-Castells** – biostatistician, Sanofi Pasteur, Lyon, France. Valerie.BoschCastells@sanofi.com.
- **Alexander V. Goldstein** – leading medical expert of Eurasia/Turkey region, Sanofi Pasteur, Moscow, Russia. alexander.goldstein@sanofi.com.

Received: 15.07.2019. Accepted: 18.03.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-79-86>

Коклюш в Воронежской области: эпидемиология и вакцинопрофилактика

Н. П. Мамчик¹, Н. В. Габбасова^{*1}, Т. Н. Ситник^{1,2}, Л. В. Штейнке^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

² БУЗ ВО «Воронежский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Воронеж

Резюме

Резюме. В последние годы, несмотря на высокий охват вакцинацией детского населения, наблюдается рост заболеваемости коклюшем во многих странах мира. **Целью работы** было изучение закономерностей эпидемиологического процесса коклюша в Воронежской области в 2008–2018 гг. **Материалы и методы.** В исследовании использовались данные форм федерального государственного статистического наблюдения № 2, 5, 6 за 2008–2018 гг. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. **Результаты и обсуждение.** Изучены эпидемиологические особенности коклюша в Воронежской области за длительный период (2008–2018 гг.). Несмотря на высокий охват профилактическими прививками детей первых лет жизни, в последние годы в области заболеваемость коклюшем имела выраженную тенденцию к росту и превысила среднероссийские показатели в 3,5 раза. В возрастной структуре заболевших отмечено увеличение доли школьников и взрослых. Анализ донесений о заболеваемости показал, что половина заболевших была привита в декретированном возрасте, однако интервал после прививки до болезни составил в среднем 9 лет. **Выводы.** В последние годы наметилась тенденция к росту заболеваемости коклюшем в Воронежской области. Заболеваемость привитых указывает на естественное угасание поствакцинального иммунитета к школьному возрасту и требует решения вопроса о введении ревакцинации школьников актуальными ацеллюлярными вакцинами, разработанными на основе циркулирующих штаммов возбудителя.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, вакцинация, охват прививками

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Мамчик Н. П., Габбасова Н. В., Ситник Т. Н. и др. Коклюш в Воронежской области: эпидемиология и вакцинопрофилактика. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 79–86. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-79-86>.

Pertussis in the Voronezh Region: Epidemiology and Vaccination

NP Mamchik¹, NV Gabbasova^{**1}, TN Sitnik^{1,2}, LV Steinke^{1,2}

¹ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko

² Voronezh Regional Clinical Center for the Prevention and Control of AIDS

Abstract

Relevance. In recent years, the increase in the incidence of pertussis has been observed in many countries despite high vaccination coverage of the child population. **Purpose:** was to study the epidemiological features of whooping cough in the Voronezh region for the period from 2008 to 2018 years. **Methods.** The research material was data the annual form No. 2, 5, 6 of Rosstat for 2008 through 2018. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2007. **Results.** The epidemiological features of pertussis in the Voronezh region for the period from 2008 to 2018 have been studied. Despite the high coverage of preventive vaccinations in children of the first years of life, in recent years, the incidence of pertussis increased the average Russian rates by 3.5 times. In the age structure of the diseased there was a tendency to increase the proportion of schoolchildren and adults. Analysis of the reports showed that half of the cases were vaccinated at the prescribed age, but the interval after vaccination before the illness was an average of 9 years. **Conclusions.** In recent years, there has been a tendency to an increase in the incidence of whooping cough in the Voronezh region. The incidence of vaccinated indicates the natural extinction of post-vaccination immunity to school age and requires a decision on the introduction of revaccination of schoolchildren with actual acellular vaccines.

Key words: pertussis, whooping cough, morbidity, vaccination, vaccination coverage

No conflict of interest to declare.

For citation: NP Mamchik, NV Gabbasova, TN Sitnik et al. Pertussis in the Voronezh Region: Epidemiology and Vaccination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 79–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-79-86>.

* Для переписки: Габбасова Наталья Вадимовна, д. м. н, доцент, профессор кафедры эпидемиологии ВГМУ им Н.Н. Бурденко, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. +(473)-252-37-13, natalia_gabb@mail.ru. ©Мамчик Н. П. и др.

** For correspondence: Gabbasova Nataliya V. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology of Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, г. Воронеж, ул. Studencheskaya str. 10, Voronezh, 394036 Russia. +7(473)-252-37-13, natalia_gabb@mail.ru. © Mamchik NP et al.

Введение

В довакцинальную эру коклюш занимал второе место среди детских воздушно-капельных инфекций по уровню заболеваемости и первое по уровню смертности. Показатель смертности от коклюша в начале XX столетия составлял 80,9 на 100 тыс. населения. Вплоть до середины XX столетия заболеваемость коклюшем в СССР регистрировалась на уровне 400–500 человек на 100 тыс. населения при летальности 0,25%. Достижение охвата прививками детей первого года жизни более 95% и поддержание его на этом уровне обеспечило снижение заболеваемости и ее стабилизацию в большинстве регионов страны [1]. До недавнего времени среднероссийские показатели заболеваемости коклюшем держались на значениях до 4 на 100 тыс. населения. По данным Роспотребнадзора, в 2015 г. в отдельных регионах России наблюдался 10-кратный рост заболеваемости по сравнению с 2014 г., в 2016 г. заболеваемость увеличилась еще на 27%. Наиболее высокая заболеваемость коклюшем отмечалась и в Воронежской области – 20,2 на 100 тыс. населения. В 2018 г. был зафиксирован максимальный за изучаемый период уровень заболеваемости – 7,1 на 100 тыс. населения, что переместило коклюш в рейтинге инфекционных заболеваний по величине экономического ущерба с 23 (в 2008 г.) на 14 место (в 2018 г.) [2,3].

В последние годы рост заболеваемости коклюшем наблюдается во многих странах мира (США, Австралии, Нидерландах, Канаде и др.). Это происходит несмотря на высокий охват вакцинацией детского населения и введения в ряде стран ревакцинации подростков и взрослых. Вплоть до 2003 г. единственной группой риска по коклюшу были дети

до года, с 2007 года второе место по рейтингу заняли дети школьного возраста – 7–10 лет [4,5].

Целью настоящей работы – изучение закономерностей эпидемиологического процесса коклюша в Воронежской области за 2008 по 2018 годы.

Материалы и методы

В работе использованы данные форм федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 5 «Сведения о профилактических прививках», № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» за 2008–2018 гг; сведения о численности населения области Воронежского медицинского информационно-аналитического центра. Проведен анализ внеочередных донесений о каждом случае коклюша в Воронежской области в 2016 г. Для обработки полученных данных применяли статистические методы с определением интенсивных (заболеваемость) и экстенсивных (структура, охват прививками) показателей. Темп прироста заболеваемости вычисляли по формуле $TP = (ПТП - ППП) / ППП \times 100 \%$, где ТП – темп прироста, ПТП – показатель текущего периода, ППП – показатель предыдущего периода. Для определения достоверности различий средних величин использовали параметрический t-критерий Стьюдента, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Ситуация по коклюшу в Воронежской области отражает общие тенденции в проявлении эпидемического процесса этой инфекции в Российской

Рисунок 1. Заболеваемость коклюшем в Воронежской области (ВО), г. Воронеж и в Российской Федерации в 2008–2018 годах

Figure 1. Incidence of pertussis in the, Voronezh region, Voronezh and Russian Federation in 2008–2018

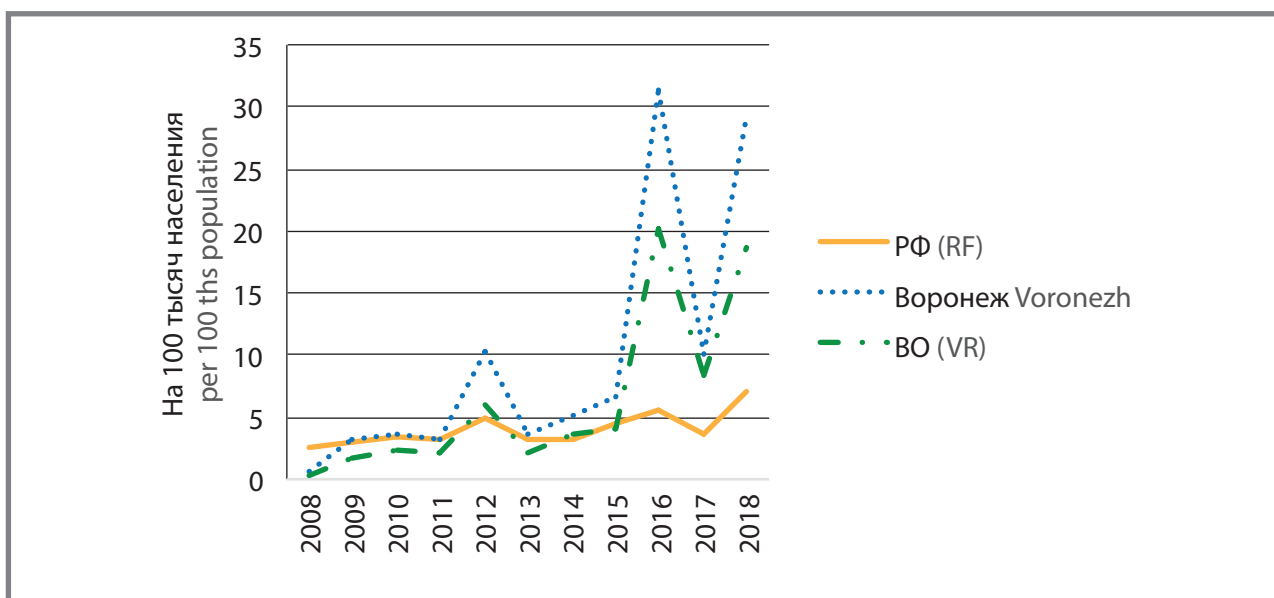


Таблица 1. Заболеваемость коклюшем в различных возрастных группах населения Воронежской области в 2008–2018 годах**Table 1. The incidence of whooping cough in different age groups of the Voronezh region in 2008–2018**

Год Year	Инцидентность, на 100 тыс. контингента Incidence, per 100 ths of contingent					
	до 1 г under 1 year old	1–2 г 1–2 years old	3–6 лет 3–6 years old	7–14 лет 7–14 years old	15–17 лет 15–17 years old	Взрослые Adults
2008	5,0	0,0	5,1	1,3	0,0	0,0
2009	43,2	2,4	12,5	10,1	2,7	0,0
2010	51,3	13,5	12,5	13,4	5,5	0,1
2011	50,6	26,5	15,8	8,9	0,0	0,0
2012	252,2	46,0	24,3	24,0	3,1	0,1
2013	64,8	13,0	14,3	9,3	1,7	0,1
2014	80,9	25,9	23,6	19,1	0,0	0,1
2015	121,4	60,9	14,5	14,8	1,9	0,1
2016	340,7	150,4	100,3	110,9	34,6	0,8
2017	90,9	59,4	49,5	51,6	8,8	0,4
2018	204,3	121,6	118,6	99,6	48,7	1,2
М	118,66	47,24	35,55	33,00	9,73	0,26
м	31,24	14,75	11,61	11,49	4,92	0,12
ТП (GR), %	141,25	98,62	89,13	155,62	195,84	85,00

Примечание: М – средняя арифметическая, м – ошибка средней арифметической, ТП – среднееголетний темп прироста.

Note: M – arithmetic mean, m – arithmetic mean error, GR – long-term average growth rate.

Федерации. За изученный период (2008–2018 гг.) заболеваемость коклюшем в области возросла с 0,31 до 18,65 на 100 тыс. населения, среднееголетний темп прироста составил 112,82% (рис. 1).

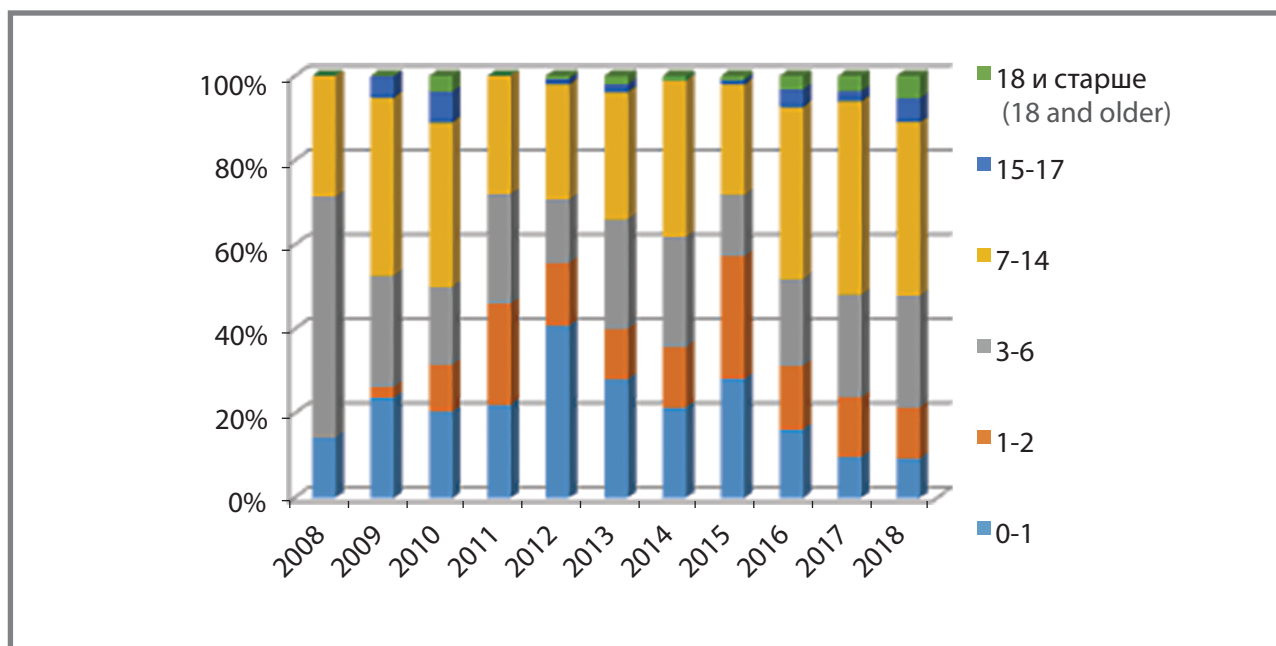
До 2015 г. заболеваемость коклюшем в Воронежской области практически не превышала федеральные значения, среднееголетний показатель заболеваемости составлял 2,8 на 100 тыс. населения. Подъемы заболеваемости отмечались в 2012, 2016 и 2018 гг., более выраженные в Воронеже по сравнению с областью в целом. За счет подъемов среднееголетний уровень заболеваемости по региону в 2008–2018 гг. составил $6,33 \pm 2,16$ на 100 тыс. населения, превысив общероссийский в 1,5 раза ($4,02 \pm 0,44$), без достоверных различий ($p = 0,31$). До 85% общей заболеваемости в области приходилось на г. Воронеж, где показатель заболеваемости с 2010 г. превышал федеральный в 1,5 раза и почти в 5 раз – в 2016 г. (31,3 на 100 тыс. населения, темп прироста к 2015 г. +374,2%). В 2017 г. показатель инцидентности по области составил 8,4 на 100 тыс. (темп убыли -58,4%), в г. Воронеже – 10,0 на 100 тыс. (темп убыли -68,1%). Однако в 2018 г. вновь был отмечен подъем до 18,6 на 100 тыс. населения в целом

по региону и практически 3-х кратный рост до 29,2 на 100 тыс. населения по областному центру. Заболеваемость сельского населения за изучаемый период составила $3,54 \pm 1,17$ на 100 тыс. населения и была в 2,2 раза ниже показателя по городскому населению ($7,69 \pm 2,65$), однако различия были статистически не значимы ($p = 0,168$).

Наиболее высокие среднееголетние показатели заболеваемости регистрировались в группе детей первого года жизни – 118,66 на 100 тыс. населения (от 5,0 до 340,7 на 100 тыс. детей), в 2,5 раза и более превышая показатели в других возрастных группах, различия были достоверны по сравнению со всеми возрастными группами ($p = 0,022$ и ниже), кроме детей 1–2 лет (47,24 на 100 тыс. населения, $p = 0,064$, табл. 1). Инцидентность в группах 3–6 лет и 7–14 лет – была практически одинаковой.

Частично резкий рост заболеваемости коклюшем в области в последние годы объясняется улучшением лабораторной диагностики. До 2014 г. включительно использовались преимущественно бактериологические и серологические (РПГА) методы лабораторного подтверждения и лишь в единичных случаях – ИФА и ПЦР. С 2015 г. в областном детском инфекционном стационаре

Рисунок 2. Возрастная структура заболеваемости коклюшем в Воронежской области в 2008–2018 годах.
Figure 2. Age structure of pertussis incidence in the Voronezh region in 2008–2018



современные методы стали использоваться как обязательные, в дополнение к традиционному бактериологическому посеву, и были рекомендованы для внедрения на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. В результате улучшилась этиологическая расшифровка диагноза у кашляющих детей. Так, в 2015 г. у 63% пациентов коклюш не являлся первичным диагнозом, и при отрицательных бакпосевах подтвержден методами ИФА/ПЦР. В 2016 г. в области лабораторно были подтверждены 98% случаев коклюша, из них серологически (ИФА и/или РПГА) – 74,7%, ПЦР – 24,3%, бактериологически – только 1,0%. Как известно, бактериологический метод имеет низкую диагностическую значимость, но его применение необходимо для изучения биологических свойств коклюшного микроба, актуализации вакцинных штаммов. В период наивысшего подъема заболеваемости (2016 г.) – при первичных диагнозах «ОРВИ», «бронхит», «пневмония» в 48,5% современная лабораторная диагностика позволила выявить коклюш.

Лабораторная диагностика коклюша приобретает особую значимость в связи с трудностью клинического распознавания коклюша у школьников и взрослых, в настоящее время являясь важным звеном в системе эпидемиологического надзора и в выборе противоэпидемических мероприятий. Значительный рост заболеваемости коклюшем после внедрения ИФА и ПЦР в клиническую практику, в том числе у подростков и взрослых, отмечен многими исследователями [6–8].

В отношении клинической диагностики коклюша можно отметить, что в 2016 г. у абсолютного большинства (75,3%) детей Воронежской области

диагноз «коклюш» был установлен при обращении, только у 21,2% заболевших коклюшем первичный диагноз был «ОРВИ» или «ОРВИ + бронхит». Более широкое обследование контактных в очагах привело к большему выявлению случаев коклюша во всех группах населения, особенно среди школьников 7–14 лет и подростков, именно в этих группах наблюдались наибольшие темпы прироста заболеваемости (соответственно +155,6% и +195,8%). Заболеваемость взрослых невысока и за исследованный период также имела выраженную тенденцию к росту – от полного отсутствия до 1,2 на 100 тыс. населения в 2018 г. (см. табл. 1). В возрастной структуре заболеваемости в Воронежской области за изученный период не менее половины случаев коклюша приходилось на детей до 7 лет (рис. 2).

Обращает на себя внимание тенденция в последние годы к увеличению доли в структуре заболевших коклюшем школьников 7–14 лет (40%) и подростков (до 5,8%). Полученные результаты не только свидетельствуют о снижении в популяции доли детей старше 7 лет, имеющих иммунитет к коклюшу, но и отражают улучшение качества диагностики этой инфекции в области.

Отсутствие стойкого иммунитета к коклюшу в сочетании с высоким индексом восприимчивости (70–90%) способствует заболеваемости взрослых людей. В 2008 г. взрослых в структуре заболеваемости Воронежской области не было, в 2017 г. их удельный вес составил уже 3,6%, в 2018 г. увеличился еще в 1,5 раза – до 5,3%. Гиподиагностика коклюша у взрослых подтверждена результатами выборочных зарубежных исследований, датированных концом XX – началом XXI века, которые показывают, что лабораторное обследование

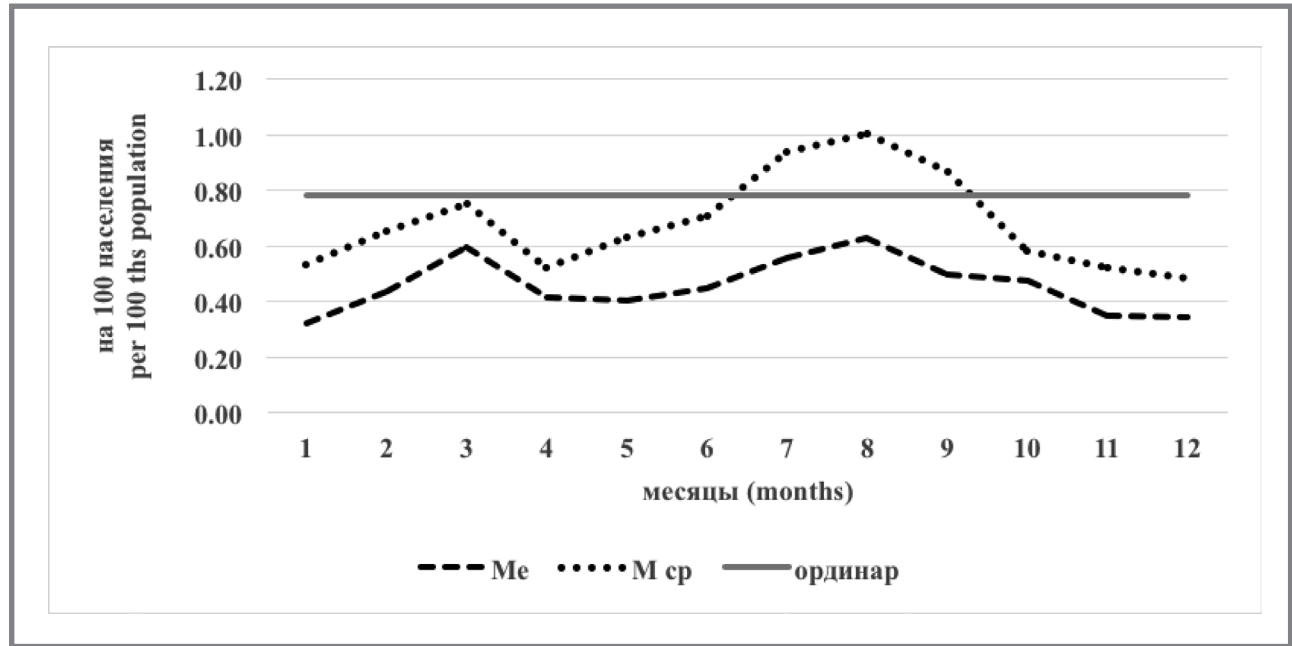
взрослых в очагах коклюша в nhtnb случаев подтверждает их вовлеченность в эпидемический процесс [9,10]. Коклюш протекает в виде типичной (у детей первого года жизни и у непривитых) и атипичной форм (у привитых детей, подростков и взрослых), в редких случаях наблюдается носительство. Учитывая тот факт, что поставить диагноз клинически можно только при типичной клинической картине, в области имеется значительный недоучет заболеваемости коклюшем за счет не диагностированных случаев инфекции, протекающей у взрослых и детей дошкольного и школьного возраста в атипичной форме.

С начала нового тысячелетия в Европе и Америке наблюдается существенный сдвиг заболеваемости коклюшем в сторону подростков и взрослых [11,12]. У взрослых и привитых детей (старше 3х лет) коклюш, как правило, протекает легко и диагностируется в основном серологически, ретроспективно и за годы специфической профилактики количество таких случаев увеличилось до 90–95% [13]. Именно школьники служат источниками инфекции не только для детей младшего возраста, но и для взрослых и подростков. К такому выводу пришли исследователи в Англии, подсчитав, что бытовой контакт с ребенком 10–14 лет увеличивает риск заболеваемости коклюшем в 2,6 раз. И наоборот, контакт с ребенком в возрасте до 1 года, в т.ч. профессиональный, оказывает превентивное действие. Исследование проведено в стране с высоким уровнем охвата прививками и проведением бустерной иммунизации в возрасте 4–5 лет [14]. В Нидерландах, стране с 96% показателем охвата прививками,

исследование противококлюшных антител показало, что уровень иммунной прослойки значительно увеличился. С помощью методов математического моделирования на основе динамики диагностических титров противококлюшных антител они оценили не только фактический уровень заболеваемости коклюшем среди населения старше 3х лет (3–79 лет) – от 1 до 6,6% в год, но и засвидетельствовали 10-кратную недооценку заболеваемости в возрасте 10–19 лет и 100-кратную для взрослых старше 60 лет [15]. Результаты отечественных исследований также подтверждают наличие скрытой циркуляции в популяции *Bordetella pertussis*, которая обуславливает высокий уровень иммунной прослойки у подростков (до 88%) [16].

До настоящего времени на территории Воронежской области, как и в Российской Федерации в целом, коклюш сохраняет свои особенности эпидемического процесса – сезонность, периодичность, очаговость на фоне высокого охвата прививками детей раннего возраста. Это объясняется как изменением биологических свойств возбудителя, так и естественными колебаниями иммунной прослойки [16,17]. В Воронежской области сезонные кривые (по среднеарифметическим данным) демонстрируют превышение ординарной заболеваемости только в июле–августе, что можно объяснить большей доступностью лабораторных исследований для школьников в каникулярный период (рис. 3). Показатели летних месяцев более приближены к реальной заболеваемости коклюшем в межсезонный период и еще ярче отражают низкий уровень как клинической, так и эпидемиологической диагностики заболевания.

Рисунок 3. Сезонные кривые коклюша в Воронежской области в 2011–2018 годах
Figure 3. Seasonal whooping cough curves in the Voronezh region in 2011–2018

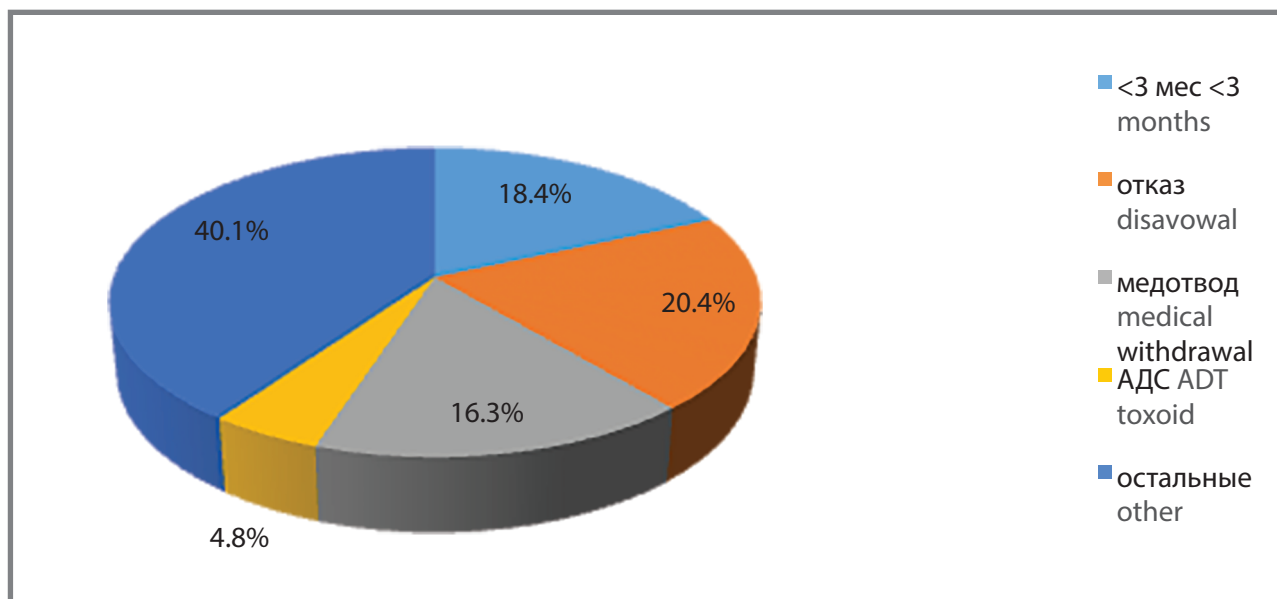


Примечание: М ср – по среднеарифметическим, Me – по медианам.
Note: M – by arithmetic mean, Me – by medians.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 4. Структура причин непривитости против коклюша среди заболевших в Воронежской области в 2016 году

Figure 4. The structure of causes of non-vaccination against pertussis among patients in the Voronezh region in 2016



В Воронежской области иммунопрофилактика против коклюша проводится только детям до трех лет. По итогам 2016–2018 гг. 99% детей региона, подлежащих вакцинации, были привиты против коклюша, своевременность иммунизации в декретированных возрастах составила более 97%. Анализ внеочередных донесений о каждом случае вакциноуправляемой инфекции за 2016 г. (в период эпидемического подъема) показал, что почти половина заболевших коклюшем были привиты (46,05%), 48,36% – непривиты, незначительное число (5,59%) детей находились с вакцинальной стадией. При этом у абсолютного большинства заболевших из привитых (85,94%) интервал от последней прививки до заболевания составил более трех лет, в среднем $9,15 \pm 3,37$ лет. Похожая ситуация наблюдается и в других регионах РФ [18]. По данным Басова А.А. с соавт. (2015), наиболее восприимчивой к коклюшу является возрастная группа 6–8 лет, как имеющая угасший поствакцинальный иммунитет и не имеющая постинфекционный [16].

Структура причин непривитости против коклюша заболевших детей Воронежской области свидетельствует о существующих проблемах иммунопрофилактики в регионе: в 40,1% случаев причину непривитости выявить не удалось, пятая часть (20,4%) оформили отказ от проведения прививок, только у 16,3% имелись медицинские противопоказания, 18,4% детей были младше 3х месяцев, 4,8% – были привиты вакциной АДС (без коклюшного компонента) (рис. 4).

Принимая во внимания, что основной группой риска по развитию тяжелого, осложненного течения коклюша являются дети первых месяцев жизни, во многих странах мира для профилактики коклюша рекомендуют вакцинировать женщин во время беременности. В этом случае

новорожденные уже будут иметь материнские антитела [19,20]. Активно в развитых странах мира внедряется стратегия вакцинопрофилактики по типу «кокона» – вакцинация всех членов семьи новорожденного, в связи с тем, что они являются потенциальными источниками инфекции для своих младенцев [21]. Однако до настоящего времени охват беременных прививками остается низким [22]. Но если вакцинация беременных против коклюша является поводом для дискуссии, то необходимость вакцинации и ревакцинации детей не вызывает сомнений [23].

Бустер-иммунизация дошкольников и школьников, детей с хронической соматической патологией стала возможной после создания ацеллюлярных коклюшных вакцин, обладающих низкой реактогенностью. В странах Европы, США, Австралии схемы ревакцинации разные, но в большинстве случаев ее проводят многократно [24–26].

С целью увеличения охвата противокклюшной иммунизацией за счет областной программы «Развитие здравоохранения» в Воронежской области закупаются современные вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом (Инфанрикс, Пентаксим). К сожалению, высокая стоимость не позволяет увеличить объемы закупок в ущерб другим закупаемым по областному бюджету вакцинам. Однако именно с внедрением в практику здравоохранения отечественных ацеллюлярных вакцин связаны перспективы профилактики коклюша в стране [27].

Коклюш остается одной из самых опасных детских инфекций, но управлять им можно только увеличив иммунную прослойку: обеспечив невосприимчивость к нему детей школьного возраста, которые не только болеют сами, но и являются основными источниками инфекции для не полностью

привитых или непривитых младенцев первого полугодия жизни и взрослых [28,29].

Заключение

Проведенное исследование показало, что в Воронежской области, несмотря на высокий охват детей первых лет жизни профилактическими прививками, заболеваемость коклюшем демонстрировала выраженную тенденцию к росту (среднегодовой темп прироста составил 112,82%), основными группами риска остаются дети первых двух лет жизни, наибольшие темпы прироста заболеваемости наблюдались у детей школьного возраста (7–17 лет). В последние годы имела место тенденция к увеличению в структуре заболевших школьников 7–14 лет, подростков и взрослых. Наблюдаемые изменения

показателей эпидемического процесса в регионе в большей степени обусловлены улучшением качества лабораторной диагностики, внедрением в рутинную практику современных методов ИФА и ПЦР диагностики.

Анализ случаев коклюша в 2016 г. показал, что почти половина заболевших была привита в декретированном возрасте, однако интервал между последней прививкой и болезнью составил в среднем 9 лет, что подтверждает угасание поствакцинального иммунитета. Тенденция к увеличению в возрастной структуре заболевших доли школьников и взрослых требует решения вопроса о введении ревакцинации младших школьников и групп риска актуальными ацеллюлярными вакцинами, разработанными на основе циркулирующих штаммов возбудителя.

Литература

1. Сухинин М. В. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005; 25 (6): 17–21.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2017; 220.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2019; 254.
4. Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Stanek G, et al. Impact of a pertussis booster vaccination program in adolescents and adults on the epidemiology of pertussis in Austria. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(9): 806–810. doi.org/10.1097/inf.0b013e318124a9dd.
5. Басов А. А., Цвиркун О. В., Герасимова А. Г. и др. Проблема коклюша в некоторых регионах мира. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 354–362. doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-354-362.
6. Прадед М. Н., Яцышина С. Б., Селезнева Т. С. и др. ПЦР-диагностика инфекций, вызванных *B. pertussis*, *B. paraptussis* и *B. bronchiseptica*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 1: 53–56.
7. Бабаченко И. В., Нестерова Ю. В., Чернышова Ю. Ю. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(2): 88–96. doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96.
8. Бахмутская Е. В., Миндлина А. Я., Степенко А. В. Коклюш – заболеваемость, тактика иммунизации и методы диагностики в различных Европейских странах. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17(2): 71–82. doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-71-82.
9. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, et al. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet*. 1995; 346 (8986): 1326–9.
10. König von CH, Halperin S, Riffelmann M, et al. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2(12): 744–750. doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00452-8.
11. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults-Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther*. 2006; 6(7): 685–697. doi.org/10.1517/14712598.6.7.685.
12. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24 (5): 10–18. doi.org/10.1097/01.inf.0000160708.43944.99.
13. Николаева И. В., Царегородцев А. Д. Коклюш: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(5): 162–167.
14. Wensley A, Hughes GJ, Campbell H, et al. Risk factors for pertussis in adults and teenagers in England. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(5): 1025–1036. doi.org/10.1017/s0950268816002983.
15. McDonald SA, Teunis P, van der Maas N, et al. An evidence synthesis approach to estimating the incidence of symptomatic pertussis infection in the Netherlands, 2005–2011. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 588. doi: 10.1186/s12879-015-1324-y.
16. Басов А. А., Цвиркун О. В., Герасимова А. Г. и др. Состояние специфического иммунитета к коклюшу в разных возрастных группах детей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14 (3): 84–88. doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-3-84-88.
17. Бажанова И. Г., Брицина М. В., Мерцалова Н. У. и др. Генетическая изменчивость *Bordetella pertussis* и ее роль в вакцинопрофилактике коклюша. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; 4: 98–105. doi.org/10.36233/0372-9311-2019-4-98-105.
18. Гасилина Е. С., Кутаичик С. М., Горелова И. А. и др. Коклюш у детей - клинико-эпидемиологическая характеристика в Самарской области. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(3): 54–60. doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-54-60.
19. Swamy GK, Wheeler SM. Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(9): 1107–14. doi: 10.1586/14760584.2014.944509.
20. Fallo AA, Neyro SE, Manonelles GV, et al. Prevalence of Pertussis Antibodies in Maternal Blood, Cord Serum, and Infants From Mothers With and Those Without Tdap Booster Vaccination During Pregnancy in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(1): 11–17. doi: 10.1093/jpids/piw069.
21. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 136(4): 635–641. doi: 10.1542/peds.2015-1120.
22. Böhm S, Röhl-Mathieu M, Scheele B, et al. Influenza and pertussis vaccination during pregnancy - attitudes, practices and barriers in gynaecological practices in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2019 Sep 2; 19(1): 616. doi: 10.1186/s12913-019-4437-y.
23. Миндлина А. Я., Полибин Р. В. О необходимости совершенствования иммунопрофилактики коклюша. *Пульмонология*. 2016; 26(5): 560 – 569. doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-560-569.
24. Munoz FM Bond NH, Maccato M. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants; a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(17): 1760–1769. doi: 10.1001/jama.2014.3633.
25. Fleurant-Ceelen A, Tunis M, House A. What is new in the Canadian Immunization Guide: November 2016 to November 2018. *Can Commun Dis Rep*. 2018; 44(12): 331–335. doi: 10.14745/ccdr.v44i12a06.
26. Brandon D, Kimmel M, Kuriyakose SO, et al. Antibody persistence and safety and immunogenicity of a second booster dose nine years after a first booster vaccination with a reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Tdap) in adults. *Vaccine*. 2018; 36(42): 6325–6333. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.051.
27. Михеева И. В., Салтыкова Т. С., Михеева М. А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(4): 14–23. doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-14-23.
28. Таточенко В. К. Коклюш – недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13(2): 78–82. doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975.
29. Брыко Н. И., Фельдблюм И. В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18(5): 4–13. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13.

References

1. Sukhinin M.V. Whooping cough. A new diagnostic and vaccine prevention strategy is required. *Epidemiology and vaccination*. 2005; 25 (6): 17 – 21 (in Russ.).
2. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2017; 220 (in Russ.).
3. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing . 2019; 254 (in Russ.).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

4. Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Stanek G, et al. Impact of a pertussis booster vaccination program in adolescents and adults on the epidemiology of pertussis in Austria. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26 (9): 806–810. doi.org/10.1097/inf.0b013e318124a9dd.
5. Basov A.A., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., et al. The problem of pertussis in some regions of the world. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019; 9(2): 354–362 (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-354-362>.
6. Praded M.N., Yatsyshina S.B., Selezneva T.S., et al. PCR diagnosis of infections caused by *B. pertussis*, *B. parapertussis* and *B. bronchiseptica*. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013; 1: 53–56. (In Russ.).
7. Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., et al. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylaxis. *Journal Infectology*. 2019; 11(2): 88–96 (In Russ.). doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96.
8. Bakhmutskaya E.V., Mindlina A.Y., Stepenko A.V. Pertussis – Morbidity, Immunization Tactics and Diagnostic Methods in Various European Countries. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(2): 71–82 (In Russ.). doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-71-82.
9. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bock HL, et al. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet*. 1995; 346 (8986): 1326–9.
10. König von CH, Halperin S, Riffelmann M, et al. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2 (12): 744–750. doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00452-8.
11. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults-Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. *Expert Opin Biol Ther*. 2006; 6(7): 685–697. doi.org/10.1517/14712598.6.7.685.
12. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24 (5): 10–18. doi.org/10.1097/01.inf.0000160708.43944.99.
13. Nikolaeva I.V., Tsaregorodtsev A.D. Pertussis: Topical issues of epidemiology, diagnosis, and prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015; 60 (5): 162–167 (In Russ.).
14. Wensley A, Hughes GJ, Campbell H, et al. Risk factors for pertussis in adults and teenagers in England. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(5): 1025–1036. doi.org/10.1017/s0950268816002983.
15. McDonald SA, Teunis P, van der Maas N, et al. An evidence synthesis approach to estimating the incidence of symptomatic pertussis infection in the Netherlands, 2005–2011. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 588. doi: 10.1186/s12879-015-1324-y.
16. Basov A.A., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., et al. Condition of Specific Immunity to Pertussis in Different Age Groups of Children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015; 14(3): 84–88 (In Russ.). doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-3-84-88.
17. Bazhanova I.G., Bricina M.V., Mertsalova N.U., et al. Genetic variability of *Bordetella pertussis* and its role in vaccine prophylaxis of whooping cough. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019 4: 98–105. (In Russ.) doi.org/10.36233/0372-9311-2019-4-98-105.
18. Gasilina E.S., Kitajchik S.M., Gorelova I.A., et al. Pertussis in children – clinical and epidemiological characteristics in the Samara region. *Journal Infectology*. 2018; 10(3): 54–60 (In Russ.). doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-54-60.
19. Swamy GK, Wheeler SM. Neonatal pertussis, cocooning and maternal immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(9): 1107–14. doi: 10.1586/14760584.2014.944509.
20. Fallo AA, Neyro SE, Manonelles GV, et al. Prevalence of Pertussis Antibodies in Maternal Blood, Cord Serum, and Infants From Mothers With and Those Without Tdap Booster Vaccination During Pregnancy in Argentina. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(1): 11–17. doi: 10.1093/jpids/piw069.
21. Skoff T.H., Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 136 (4): 635–641. doi: 10.1542/peds.2015-1120.
22. Böhm S, Röhl-Mathieu M, Scheele B, et al. Influenza and pertussis vaccination during pregnancy - attitudes, practices and barriers in gynaecological practices in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2019 Sep 2; 19(1): 616. doi: 10.1186/s12913-019-4437-y.
23. Mindlina A.Y., Polibin R.V. About the need to improve immunization against the whooping cough. *Russian Pulmonology*. 2016; 26(5): 560–569 (In Russ.). doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-560-569.
24. Munoz FM Bond NH, Maccato M. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants; a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(17): 1760–1769. doi:10.1001/jama.2014.3633.
25. Fleurant-Ceelen A, Tunis M, House A. What is new in the Canadian Immunization Guide: November 2016 to November 2018. *Can Commun Dis Rep*. 2018; 44(12): 331–335. doi: 10.14745/ccdr.v44i12a06.
26. Brandon D, Kimmel M, Kuriyakose SO, et al. Antibody persistence and safety and immunogenicity of a second booster dose nine years after a first booster vaccination with a reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (Tdap) in adults. *Vaccine*. 2018; 36(42): 6325–6333. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.051.
27. Mikheeva I.V., Saltykova T.S., Mikheeva M.A. Expediency and prospects of a vaccinal prevention of whooping cough without age restrictions. *Journal Infectology*. 2018; 10(4): 14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-14-23>.
28. Tatochenko V.K. Pertussis – infection not under complete control. *Current pediatrics*. 2014; 13(2): 78–82 (in Russ.). doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975.
29. Briko N.I., Feldblyum I.V. The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18(5): 4–13. (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13.

Об авторах

- **Николай Петрович Мамчик** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко. +7(473)-263-05-26, mamchik1949@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0650-5598; eLibrary SPIN: 7374-0575.
- **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(473)-252-37-13, natalia_gabb@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5042-3739; eLibrary SPIN: 6629-4401.
- **Тамара Николаевна Ситник** – зам. главного врача по эпидемиологии Воронежского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, ассистент кафедры эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко. +7(910)2427356, tnsitnik@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2470-4099; eLibrary SPIN: 7431-3504.
- **Людмила Васильевна Штейнке** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко, зав. отделом клинической эпидемиологии Воронежского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД. +7 (473)270-52-79, shteinke@aidsvrn.ru.

Поступила: 07.11.2019. Принята к печати: 18.03.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nikolai P. Mamchik** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology of Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. +79036516011, mamchik1949@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0650-5598; eLibrary SPIN: 7374-0575.
- **Nataliya V. Gabbasova** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology of Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, , г. Воронеж, ул. Студенческая str.10, Voronezh, 394036 Russia. +7(473)-252-37-13, natalia_gabb@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5042-3739; eLibrary SPIN: 6629-4401.
- **Tamara N. Sitnik** – deputy chief doctor of Voronezh Regional Clinical Center for the Prevention and Control of AIDS, assistant of the Department Epidemiology of Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. +79102427356, tnsitnik@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2470-4099; eLibrary SPIN: 7431-3504.
- **Lyudmila V. Steinke** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department Epidemiology of Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Head of the Department of Clinical Epidemiology of the Voronezh Regional Clinical Center for the Prevention and Control of AIDS. +7 (473) 270-52-79, shteinke@aidsvrn.ru.

Received: 07.11.2019. Accepted: 18.03.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Состояние заболеваемости ветряной оспой в исправительных учреждениях Липецкой области

С. В. Провоторова*

ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 48» ФСИН России, г. Липецк

Резюме

Актуальность. Ветряная оспа относится к числу наиболее распространенных инфекций в России и сохраняет стабильно 2–3 место в структуре инфекционной заболеваемости. Условия закрытого коллектива в учреждениях уголовно-исполнительной системы создают высокие риски для возникновения групповых заболеваний ветряной оспой, способной представлять угрозу для жизни взрослого контингента. **Цель.** Оценка заболеваемости ветряной оспой осужденных, содержащихся в исправительных учреждениях пенитенциарной системы Липецкой области в 2009–2018 гг для выбора эффективной тактики профилактики. **Материалы и методы.** На основе статистических данных филиала ЦГСЭН ФКУЗ МСЧ-48 ФСИН России проведен анализ заболеваемости ветряной оспой осужденных, отбывающих наказание в учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области с 2009 г. по 2018 г. При обработке данных использовали программы Microsoft Excel. **Результаты и обсуждение.** Ежегодно регистрируются случаи заболевания ветряной оспой среди взрослых, отбывающих наказание в местах лишения свободы Липецкой области. Показатели заболеваемости среди заключенных превышают таковые среди взрослого населения Российской Федерации в 2 раза. Источниками инфекции в исправительных учреждениях Липецкой области послужили родственники и осужденные, больные опоясывающим лишаем. Имеются статистически значимые различия в заболеваемости впервые и повторно осужденных ($p < 0,05$). Больше половины (73,6%) случаев заболевания ветряной оспой приходится на осенне-зимний период. С 2009–2018 гг. регистрировались групповые случаи заболевания с количеством вовлеченных в эпидемический процесс от 2 до 7 человек. Таким образом, в исправительных учреждениях имеются условия для эпидемического распространения ветряной оспы. **Выводы.** В целях профилактики возникновения и развития групповых случаев заболевания предлагается внедрение вакцинопрофилактики лиц, не болевших ветряной оспой в анамнезе.

Ключевые слова: ветряная оспа, осужденные, взрослое население, вакцинация
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Провоторова С. В. Состояние заболеваемости ветряной оспой в исправительных учреждениях Липецкой области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 87–94. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-87-94>.

The Incidence of Chickenpox in Penal Institution of the Lipetsk Region

SV Provotorova**

Medical part № 48, Lipetsk, Russia

Abstract

Relevance. Chickenpox is one of the most common infections in Russia and retains a stable 2–3 place in the structure of infectious morbidity. The conditions of the closed adult community in the institutions of the penal correction system pose high risks for the occurrence of group cases of Chickenpox, and this disease in adults can pose a threat to life. **Aims.** Incidence rate of chickenpox among convicts detained in correctional institutions of the prison system of Lipetsk region in 2009–2018. **Materials & Methods.** The statistical data of the branch CGSN of the Federal Penitentiary Institution MCH-48 of the Federal Penitentiary System of Russia were to analyse the incidence of chickenpox by prisons in the penitentiary system of the Lipetsk Region for the period from 2009 to 2018. The materials of the study were forms of federal state statistical observation for 2009–2018. The method of retrospective epidemiological analysis was used. statistical data processing was performed using Microsoft Excel. **Results.** Cases of chickenpox among adults serving sentences in places of deprivation of liberty of Lipetsk region are recorded annually. The incidence rates among prisoners are 2 times higher than among adults in the Russian Federation. Sources of infection were relatives and convicts, patients with herpes zoster. There are statistically significant differences in first-time and re-convicted morbidity ($p < 0.05$). More than half (73.6%) of the cases of chickenpox occur in autumn-winter. Between 2009 and 2018, group cases were recorded with 2 to 7 people involved in the epidemic process. Consequently, conditions exist in correctional facilities for the epidemic spread of chickenpox. **Conclusions.** In order to prevent the occurrence and development of group cases of disease, it is proposed to introduce vaccine prevention of persons who have not suffered from chickenpox in history.

Key words: chickenpox, prisoners, adults, vaccination

No conflict of interest to declare.

For citation: Provotorova SV. The Incidence of Chickenpox in Penal Institution of the Lipetsk Region. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 87–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-87-94>.

* Для переписки: Провоторова Светлана Васильевна, врач-эпидемиолог Медико-санитарной части № 48 ФСИН России, г. Липецк. +7-906-592-53-75, provotorovasy@yandex.ru. © Провоторова С. В.

** For correspondence: Provotorova Svetlana V., epidemiologist of Medical part № 48 of The Federal Penitentiary Service of Russia, Lipetsk. +7-906-592-53-75, provotorovasy@yandex.ru. © Provotorova SV

Введение

По оценке Всемирной организации здравоохранения, распространённость ветряной оспы в мире ежегодно выражается 60 млн случаев, из которых около 4,2 млн протекают в тяжелой или осложненной форме, требующей госпитализации [1].

В Российской Федерации в течение последнего десятилетия на долю ветряной оспы приходится 20–25% от всех зарегистрированных случаев инфекционных болезней (без учета гриппа и острых респираторных вирусных инфекций). Экономический ущерб в 2018 г. составил более 28,7 млрд рублей [2].

В современном мире меняется «лицо» ветряной оспы, растет уровень заболеваемости среди взрослого населения, что не может не отразиться и на осужденных, содержащихся в местах лишения свободы [3–6]. В исправительных учреждениях пенитенциарной системы ветряная оспа представляет особую опасность в силу специфичности контингента и условий, способствующих быстрому распространению инфекции, и по большей части неэффективности реализуемых на практике мер профилактики [3,7].

Все это определяет актуальность изучения и анализа состояния заболеваемости ветряной оспы среди взрослых лиц, отбывающих наказание в исправительных учреждениях, в частности, Липецкой области.

Цель – оценка заболеваемости ветряной оспой осужденных, отбывающих наказание в исправительных учреждениях Липецкой области в 2009–2018 гг., для выявления ее особенностей и выбора наиболее эффективных и реально выполнимых мер профилактики.

Материалы и методы

Анализировались данные форм № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и государственных докладов Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия населения Российской Федерации, ИНФ-12 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в учреждениях и органах уголовно-исполнительной системы» филиалам ФКУЗ МСЧ-48 ФСИН России и данные журнала Ф-60 «Учет инфекционных заболеваний» филиала ЦГСЭН ФКУЗ МСЧ-48 ФСИН России за 2009–2018 гг. о заболеваемости ветряной оспой среди лиц, отбывающих наказание в учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области с учетом типа исправительного учреждения. Все заболевшие – мужчины, что определяется видами исправительных учреждений, функционирующих в Липецкой области. Средний возраст лиц, отбывающих наказание в исправительных учреждениях, для впервые осужденных составил 34,6 лет, повторно – 39,7 лет, а на тюремном режиме – 36,9 лет.

Использован метод ретроспективного эпидемиологического анализа. Расчет показателей

заболеваемости лиц, отбывающих наказание в учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области, осуществлялся с учетом численности среднесписочного состава в текущем году в связи с отсутствием постоянного количества лиц и частой сменяемостью контингента. Среднемноголетнее число заболевших ветряной оспой (без учета случаев рецидивов опоясывающего герпеса), вычислялось как среднее арифметическое, среднемноголетние показатели как средневзвешенное (отношение суммы случаев заболеваний за весь период наблюдения к сумме среднесписочных составов по годам). Для оценки тенденции проводилось нахождение среднегодового темпа прироста [8]. Для оценки статистической значимости различий относительных величин применялся критерий Стьюдента, при $p < 0,05$. Все показатели заболеваемости даны в размерности на 100 тыс. населения. При статистической обработке использовалась программа Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

В последние годы значительно увеличилось число болеющих ветряной оспой среди взрослого населения [9–11]. Имеются сведения об увеличении заболеваемости ветряной оспой в закрытых коллективах военнослужащих Минобороны России [12].

Аналогичные тенденции выявляются и среди лиц, отбывающих наказание в учреждениях пенитенциарной системы. Ежегодно случаи ветряной оспы, в том числе и групповые, регистрируются и среди осужденных мужчин, отбывающих наказание в местах лишения свободы Липецкой области (табл. 1, рис. 1).

Среднемноголетний показатель заболеваемости ветряной оспой в исправительных учреждениях области составил 88,56 на 100 тыс. и превышает таковой в 2 раза среди взрослого населения по Российской Федерации (40,59 на 100 тыс.) и в 1,7 раза по Липецкой области (50,61 на 100 тыс.). Различия показателей заболеваемости взрослого населения Российской Федерации и осужденных отбывающих наказание в исправительных колониях Липецкой области статистически значимые ($t = 2,49$, $p = 0,0235$).

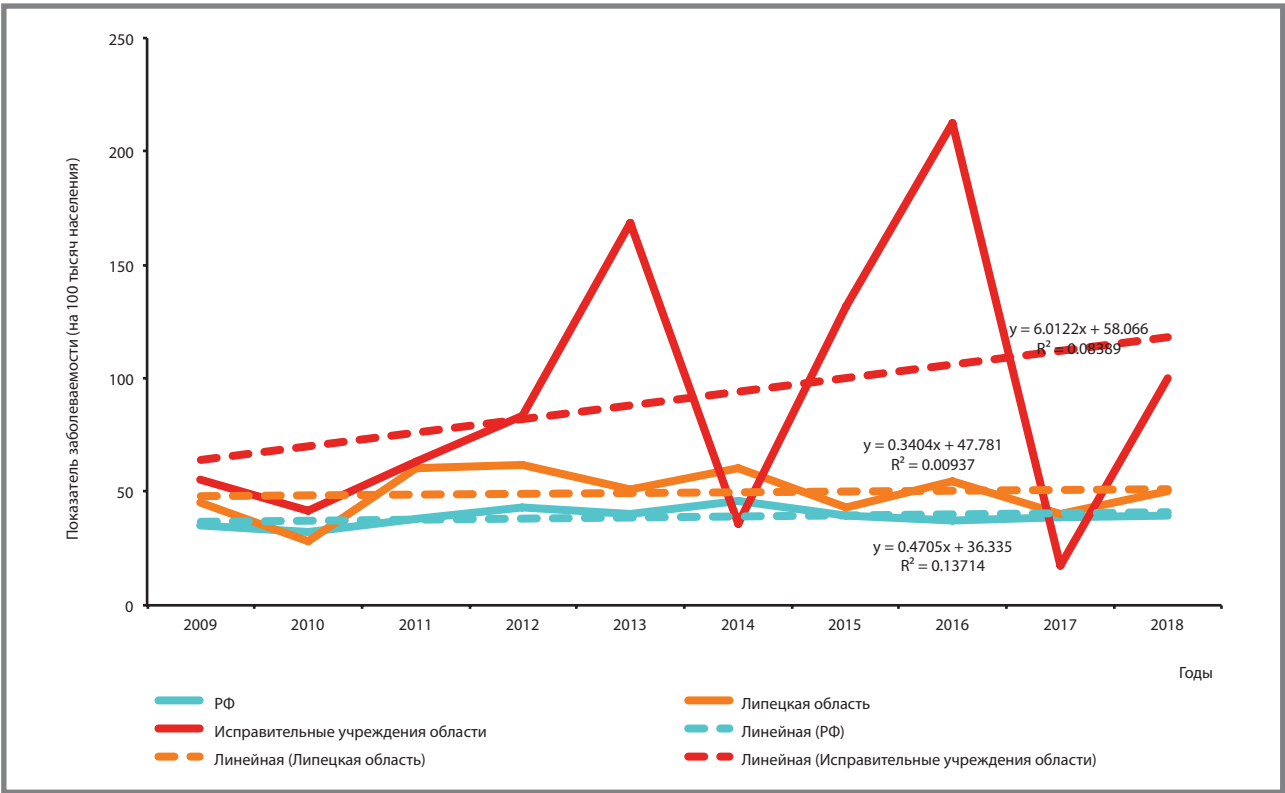
Учреждения уголовно-исполнительной системы Липецкой области представлены исправительными колониями для впервые осужденных, исправительными колониями для повторно отбывающих наказание и тюрьмой. При тюремной системе исполнения наказания в виде лишения свободы, осужденные проживают в камерах, что, соответственно, влияет на количество контактов между ними. В исправительных колониях (преимущественно практикуемые в пенитенциарной системе России) осужденные проживают по отрядам в общежитиях от 50 до 100 человек.

В ходе анализа заболеваемости ветряной оспой среди осужденных обращает на себя внимание, что болеют только лица, отбывающие наказание в колониях (табл. 2, рис. 2). Среди осужденных, отбывающих наказание в тюрьме ни спорадических, ни

Таблица 1. Заболеваемость ветряной оспой взрослого населения Российской Федерации, Липецкой области и лиц в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области в 2009–2018 гг.
Table 1. The incidence of chickenpox in the adult population of the Russian Federation, the Lipetsk region and persons in correctional institutions in Lipetsk region's penal system for the period 2009–2018

Годы Years	Взрослое население Российской Федерации Adult population of the Russian Federation		Взрослое население Липецкой области Adult population of Lipetsk region		Осужденные, содержащиеся в исправительных колониях Липецкой области Convicted contained in penal colonies Lipetsk region	
	абс. abs.	на 100 тыс. нас. per 100 ths population	абс. abs.	на 100 тыс. нас. per 100 ths population	абс. abs.	на 100 тыс. контингента per 100 ths contingent
2009	41719	34,85	444	45,14	4	55,74
2010	38283	31,99	277	28,24	3	41,4
2011	45749	38,29	590	60,78	4	63,17
2012	51495	43,19	597	61,90	5	83,81
2013	47784	40,17	491	51,18	10	168,92
2014	55147	45,74	576	60,30	2	36,01
2015	47308	39,36	506	53,24	7	132,03
2016	45180	37,68	519	54,93	12	212,43
2017	46329	38,73	382	40,58	1	17,48
2018	46827	39,23	469	50,24	5	100,34

Рисунок 1. Заболеваемость ветряной оспой взрослого населения Российской Федерации, Липецкой области и осужденных в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области в 2009–2018 гг. (относительные показатели)
Figure 1. The incidence of chickenpox in the adult population of the Russian Federation, Lipetsk region and prisons of the correctional institutions of the Lipetsk region's penal system in 2009–2018 (relative indicators)



групповых случаев ветряной оспы в 2009–2018 гг. не зарегистрировано.

При анализе заболеваемости ветряной оспой в различных группах осужденных, отмечается, что

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

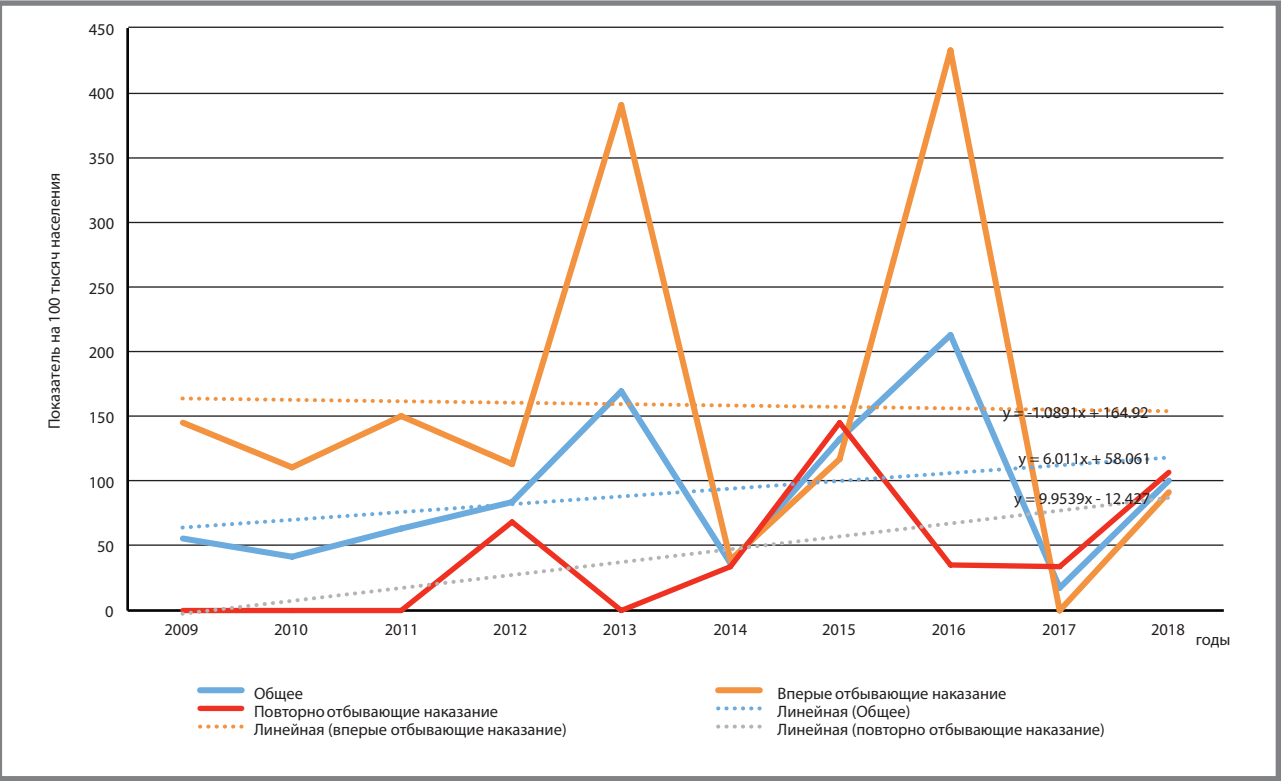
Таблица 2. Заболеваемость ветряной оспой осужденных в разрезе учреждений уголовно-исполнительной системы Липецкой области в 2009–2018 гг.

Table 2. The incidence of chickenpox in convicts in the context of the penitentiary system of the Lipetsk region 2009–2018

Год Years	Впервые отбывающие наказание First time serving punishment		Повторно отбывающие наказание Re-serving punishment		Всего Total	
	абс. abs.	на 100 тыс. контингента per 100 ths contingent	абс. abs.	на 100 контингента per 100 ths contingen	абс. abs.	на 100 контингента per 100 ths contingen
2009	4	145,03	0	0,00	4	65,97
2010	3	110,95	0	0,00	3	49,68
2011	4	149,70	0	0,00	4	73,79
2012	3	116,37	2	68,00	5	90,60
2013	10	390,32	0	0,00	10	182,38
2014	1	38,52	1	33,96	2	36,09
2015	3	116,46	4	142,10	7	129,85
2016	11	433,07	1	33,23	12	216,26
2017	0	0,00	1	31,21	1	17,48
2018	2	91,95	3	106,84	5	100,34
Скорость тенденции Trend rate		-1,15		9,71		4,65
Темп прироста (%) Rate of increase		-0,72		23,38		4,83

Рисунок 2. Заболеваемость ветряной оспой осужденных в разрезе учреждений уголовно-исполнительной системы Липецкой области в 2009–2018 гг. (в относительных показателях)

Figure 2. The incidence of chickenpox in convicts in the context of the penitentiary system of the Lipetsk region in 2009–2018 (in relative terms)



в основном болели осужденные, впервые отбывающие наказание в местах лишения свободы. Различия в заболеваемости в группах впервые и повторно отбывающих наказание в исправительных колониях статистически значимые ($t = 3,56$, $p = 0,0004$).

При этом средний возраст заболевших ветряной оспой лиц, впервые отбывающих наказание, составил 24,9 лет, а повторно – 31 год.

Темп прироста заболеваемости среди осужденных, отбывающих наказание повторно в исправительных учреждениях, имеет положительную направленность и составляет 23,38%, а для осужденных, впервые отбывающих наказание отрицательную и равен -0,72%, при общем темпе прироста 4,83%. Однако оценка достоверности тенденции указывает на статистически незначимые изменения показателей заболеваемости ветряной оспой в обеих группах осужденных (во всех случаях $t < 1,96$, значение $p > 0,05$).

Анализ помесечной заболеваемости ветряной оспой среди осужденных уголовно-исполнительной системы Липецкой области в 2009–2018 гг. указывает на осенне–зимнюю сезонность (рис. 3).

73,6% случаев заболевания ветряной оспой осужденных приходится на период с октября по февраль, что возможно связано с возрастающей в этот период активности аэрозольного механизма передачи инфекции в условиях ограниченного пребывания вне закрытого помещения.

Групповые случаи заболевания за изучаемый период регистрировались в основном среди осужденных, впервые отбывающих наказание, и составили от 2 до 7 человек в очаге, в среднем индекс очаговости – 2,93. В то время, как среди лиц, повторно находящихся в местах лишения свободы, отмечен только один очаг ветряной оспы в 2015 г. с четырьмя пострадавшими, индекс очаговости составил 1,5.

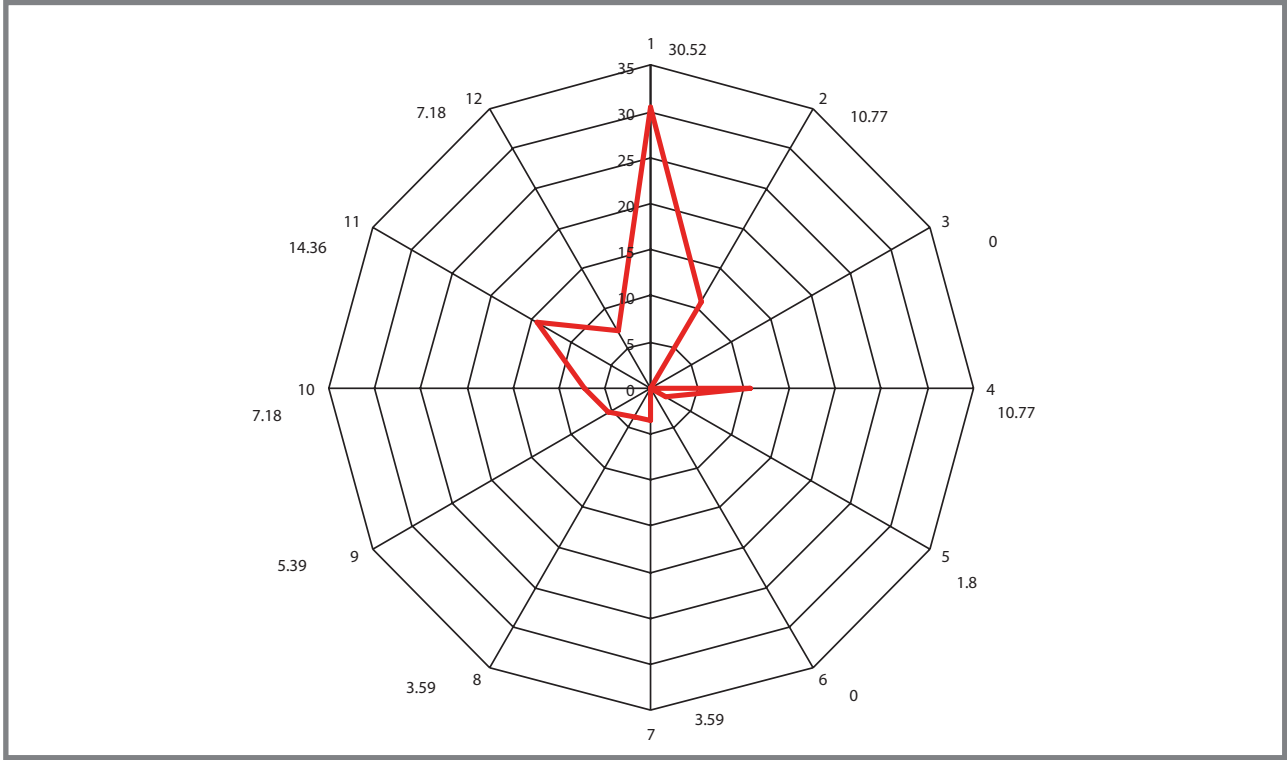
При этом различий в материально-бытовых условиях проживания осужденных в исправительных колониях для повторно и впервые отбывающих наказание не имеется.

Источниками инфекции для осужденных, могут быть персонал, работающий в исправительном учреждении, родственники, посещающие осужденных на длительном свидании и, конечно, сами осужденные [3,4,6].

Только по результатам двух эпидемиологических исследований удалось достоверно установить источники инфекции:

- трехлетний ребенок больной ветряной оспой в период высыпаний, прибывший с родственником на длительное свидание. Через 14 дней был зарегистрирован сначала один осужденный больной ветряной оспой, а спустя 20 дней еще двое;
- больной опоясывающим герпесом осужденный, проживающий в общежитии, в котором были установлены случаи ветряной оспы. В этом

Рисунок 3. Сезонность заболеваемости ветряной оспой осужденных, отбывающих наказание в исправительных учреждениях Липецкой области в 2009–2018 гг. (среднегодовые показатели по месяцам на 100 тыс. контингента)
Figure 3. Seasonal incidence of chickenpox in convicts serving sentences in correctional institutions in the Lipetsk region in 2009–2018 (monthly average per 100 ths contingent).



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

очаге было зарегистрировано 5 больных одновременно.

Информация о распространении вируса *Varicella zoster* от больных опоясывающим герпесом в условиях закрытого коллектива имеется и в работах других авторов [5,6,13].

Результаты анализа заболеваемости осужденных ветряной оспой указывают на необходимость совершенствования профилактических мероприятий.

Представленные данные свидетельствуют о том, что случаи заболевания ветряной оспой осужденных, отбывающих наказание в исправительных учреждениях Липецкой области, регистрируются ежегодно.

В ходе проведенного анализа заболеваемости ветряной оспой установлено:

- заболеваемость ветряной оспой отбывающих наказание в учреждениях уголовно-исполнительной системы Липецкой области достоверно выше, чем среди взрослого населения Российской Федерации, и достоверно не отличается от таковой среди взрослого населения области;
- средний возраст заболевших ветряной оспой составил 26 лет 3 месяца, при этом среди впервые отбывающих срок наказания – 25 лет, а повторно – 31 год;
- не зарегистрировано случаев ветряной оспы среди лиц, отбывающих наказание в условиях содержания по камерам (от 1 до 4 человек);
- все случаи заболевания ветряной оспой зарегистрированы среди осужденных исправительных учреждений, проживающих в общежитиях, наполняемость которых составляет более 50 человек;
- в 2009–2018 гг. наибольшая заболеваемость ветряной оспой установлена среди лиц, впервые отбывающих наказание в местах лишения свободы, и она достоверно выше, чем среди лиц, повторно отбывающих наказание;
- заболеваемость осужденных ветряной оспой регистрируется чаще с октября по февраль;
- групповые случаи ветряной оспы зарегистрированы как среди лиц впервые, так и повторно отбывающих наказание в колониях. При этом групповые случаи ветряной оспы возникают чаще среди впервые, чем среди повторно отбывающих наказание. За анализируемый период зарегистрировано 10 групповых случаев заболевания среди впервые и один среди повторно отбывающих наказание в колонии.

Среди лиц, впервые отбывающих наказание – до 35 человек не имели сведений о заболевании ветряной оспой в анамнезе, а среди повторно отбывающих наказание – до 10 человек.

Регистрация более высокой заболеваемости ветряной оспой среди осужденных, отбывающих наказание в местах лишения свободы впервые, по сравнению с теми, кто повторно, возможно связано

с их более молодым возрастом и отсутствием контакта с возбудителем в период нахождения на свободе.

В ходе эпидемиологических исследований не всегда удается установить предполагаемый источник инфекции [3,5,14]. Согласно литературным данным, ветряная оспа у взрослых характеризуется более длительным продромальным периодом и может достигать 7–10 суток, тем самым, затрудняя своевременность диагностики и увеличивая риск инфицирования контактных лиц [15].

Экономический ущерб, наносимый ветряной оспой (лечение, противоэпидемические мероприятия) составляет 5801,6 млн рублей в Российской Федерации [16] и в США более 160 тыс. долларов [17]. В то же время, опыт включения вакцинации против ветряной оспы в национальные календари профилактических прививок, указывает на то, что вакцинопрофилактика этой инфекции – эффективный метод для снижения заболеваемости, а также уменьшения экономических затрат. В США двукратная прививочная схема экономит 2,7 доллара на каждый потраченный на вакцинацию доллар [18]. В России по данным Михеевой И. В. с соавт. [13], Шаханиной И. Л. с соавт. [19], Бучковой Т. Н. с соавт. [20] затраты на вакцинопрофилактику меньше затрат на лечение в несколько раз.

Специфическая плановая вакцинация ветряной оспы как наиболее эффективный метод профилактики, рассмотрен и в работах отечественных авторов Воронок В. М. с соавт. [14], Акимкина В. Г. с соавт. [21],

В условиях уголовно-исполнительной системы Российской Федерации противоэпидемические мероприятия в очагах ветряной оспы – масштабные и экономически более затратные. Это мероприятия по изоляции и лечению заболевших, а в зависимости от тяжести заболевания может появиться необходимость в госпитализации в лечебно-профилактические организации, что связано с выплатой денежных средств сотрудникам уголовно-исполнительной системы (временные караулы в лечебных организациях). Профилактические дезинфекционные мероприятия будут усилены и проводиться как по месту проживания больного (общежитие), так и на других объектах учреждения (столовая, банно-прачечный комплекс и другие). Возникнут вопросы изоляции контактных лиц, мероприятия в отношении персонала учреждения и другие, которые требуют дополнительных финансовых вложений.

На сегодняшний день эпидемиологический надзор за ветряной оспой в условиях исправительных учреждений сводится к мониторингу эпидемической ситуации и оценке своевременности и эффективности противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции, без серологического мониторинга и вакцинации.

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.3525-18. «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая» группа осужденных не выделена для профилактической вакцинации против ветряной оспы, но по нашему мнению необходимо внедрение мероприятий, направленных

на недопущение накопления в исправительных учреждениях уголовно-исполнительной системы лиц, восприимчивых к ветряной оспе.

В работах зарубежных авторов имеется несколько рекомендаций по вакцинации против ветряной оспы лиц, находящихся в местах лишения свободы: некоторые из них указывают на целесообразность серологического скрининга и вакцинации всех осужденных, выявленных с отрицательным результатом, с тем чтобы уменьшить потенциальный риск вспышек заболевания [6,17,22].

Заключение

Результаты анализа заболеваемости осужденных исправительных учреждений уголовно-

исполнительной системы Липецкой области показали, что в условиях изолированного содержания (покамерного, на тюремном режиме) осужденных случаи ветряной оспы не регистрируются.

Наиболее реальным в условиях Российской уголовно-исполнительной системы является внедрение серологического мониторинга лиц, впервые поступающих в исправительные учреждения и не болевшие ветряной оспой. При подтверждении серонегативности к вирусу *Varicella zoster* необходима их вакцинация. Такой подход позволит предотвратить случаи заболевания ветряной оспой и среди повторно отбывающих наказание в местах лишения свободы.

Литература

1. World Health Organization. Weekly epidemiological record 20 JUNE 2014, 89th year / 20 JUIN 2014, No. 25, 2014; 89: 265–288. Доступно на: <https://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. Доступно на: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345.
3. Ишков Ю. В. Особенности распространения инфекционных заболеваний, профилактика и меры борьбы с ними среди лиц, содержащихся в пенитенциарных учреждениях России и зарубежных стран. // Право и безопасность. 2014. №2 (47). С. 11–16.
4. Valdarchi C, Farchi F, Dorrucchi M et al. Epidemiological investigation of a varicella outbreak in an Italian prison, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2008; 40 (11–12): 943–945. DOI: 10.1080/00365540802308449.
5. Murphy M, Berns AL, Bandyopadhyay U et al. Varicella in the prison setting: A report of three outbreaks in Rhode Island and a review of the literature. *Vaccine*. 2018 Sep 5;36(37):5651–5656. Doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.031. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30104118.
6. Levy MH, Quilty S, Young LC, et al. Pox in the docks: varicella outbreak in an Australian prison system. *Public Health*. 2003 Nov;117 (6): 446–51. PMID:14522161 DOI:10.1016/S0033-3506(03)00138-0.
7. Moreau D, Besney J, Jacobs A, et al. Varicella zoster virus transmission in youth during incarceration. *Int J Prison Health*. 2016 Jun 13; 12(2): 106–14. doi: 10.1108/IJPH-11-2015-0038.
8. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / под редакцией В. И. Покровского, Брико Н. И. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 496 с.
9. Ситник Т. Н., Штейн Л. В., Габасова Н. В. Ветряная оспа: «повзрослевшая» инфекция. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. № 5 (102): 54–59 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-54-59.
10. Дружинина Т. А. Особенности эпидемиологии ветряной оспы в Ярославской области. Опыт вакцинопрофилактики. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011. №1 (56). Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vetryanoy-ospy-u-yaroslavskoy-oblasti-opyt-vaksinooprofilaktiki>.
11. Воронин Е. М., Ермоленко М. В., Чернова А. М., и др. Современные особенности эпидемического процесса ветряной оспы // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010. №6. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-osobennosti-epidemicheskogo-protsessa-vetryanoy-ospy>.
12. Чепиного Е. И., Патеюк А. В., Кохан С. Т., и др. Особенности течения и лечения ветряной оспы у военнослужащих срочной службы в условиях Забайкалья // *Acta Biomedica Scientifica*. 2011. №3–1. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-i-lecheniya-vetryanoy-ospy-u-voennosluzhaschih-srochnoy-služby-v-usloviyah-zabaykalya>.
13. Афонина Н. М., Михеева И. В., Лыткина И. Н. Эпидемиологические характеристики опоясывающего лишая в условиях мегаполиса. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013. № 3 (70). Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-harakteristiki-opoyasyvayushchego-lishaya-v-usloviyah-megapolisa>.
14. Воронок В. М., Детковская Т. Н., Колпаков С. Л. Закономерности заболеваемости ветряной оспой в Приморском крае и региональные особенности эпидемиологического надзора. // Инфекция и иммунитет. 2012. №1–2. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/zakonornosti-zabolevaemosti-vetryanoy-ospy-u-primorskoy-oblasti-i-regionalnye-osobennosti-epidemiologicheskogo-nadzora>.
15. Кузьмина Т. Ю., Тихонова Ю. С., Тихонова Е. П. и др. Особенности течения ветряной оспы у взрослых. // Сибирское медицинское обозрение. 2013. №2(80). С. 72–76.
16. Воронин Е. М., Шаханина И. Л., Михеева И. В. и др. Оценка экономического ущерба, наносимого ветряной оспой в Российской Федерации. // Вопросы современной педиатрии. 2011. №5. С. 18–23.
17. Leung J, Lopez AS, Tootell E, et al. Challenges with controlling varicella in prison settings: Experience of California, 2010–2011 *J Correct Health Care*. 2014 Oct; 20(4): 292–301. Published online 2014 Sep 7. doi:10.1177/1078345814541535.
18. Барышев М. А., Чернявская О. П., Салтыкова Т. С. Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 67–74. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74>.
19. Шаханина И. Л., Горелов А. В., Лыткина И. Н. и др. Экономическая оценка вакцинопрофилактики ветряной оспы на примере Москвы *Эпидемиология и инфекционные болезни* – 2009; 3: 49–57.
20. Бучкова Т. Н., Зрячкин Н. И. Клинико-эпидемиологическое и фармакоэкономическое обоснование регионального календаря профилактических прививок Саратовской области. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013. №6 (73). Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskoe-i-farmakoeconomicheskoe-obosnovanie-regionalnogo-kalendarja-profilakticheskikh-privivok-saratovskoy-oblasti>.
21. Акимкин В. Г., Салмина Т. А., Волгин А. Р. и др. Опыт применения вакцины Варилрикс для экстренной специфической профилактики в очаге ветряной оспы. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010. №1. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-vaksiny-varilriks-dlya-ekstrennoy-spetsificheskoy-profilaktiki-v-ochage-vetryanoy-ospy>.
22. Sequera V-G, Valencia S, Garcia-Basteiro AL, et al. Vaccinations in prisons: A shot in the arm for community health *Hum Vaccin Immunother*. 2015 Nov; 11(11): 2615–2626. doi: 10.1080/21645515.2015.1051269.

References

1. World Health Organization. Weekly epidemiological record 20 JUNE 2014, 89th year / 20 JUIN 2014, No. 25, 2014; 89: 265–288. Доступно на: <https://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf?ua=1>.
2. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: state report. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345 (in Russ.).
3. Ishkov Yu V. Features of the spread of infectious diseases, prevention and control measures among persons held in penitentiary institutions of Russia and foreign countries; *Law and security*. 2014; 2 (47): 11–16 (in Russ.).
4. Valdarchi C, Farchi F, Dorrucchi M et al. Epidemiological investigation of a varicella outbreak in an Italian prison, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2008; 40 (11–12): 943–945. DOI: 10.1080/00365540802308449.
5. Murphy M, Berns AL, Bandyopadhyay U et al. Varicella in the prison setting: A report of three outbreaks in Rhode Island and a review of the literature. *Vaccine*. 2018 Sep 5; 36(37): 5651–5656. Doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.031. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30104118.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

6. Levy MH, Quilty S, Young LC, et al. Pox in the docks: varicella outbreak in an Australian prison system. *Public Health*. 2003 Nov; 117 (6): 446–51. PMID:14522161 DOI:10.1016/S0033-3506(03)00138-0.
7. Moreau D, Besney J, Jacobs A, et al. Varicella zoster virus transmission in youth during incarceration. *Int J Prison Health*. 2016 Jun 13; 12(2): 106–14. doi: 10.1108/IJPH-11-2015-0038.
8. General epidemiology with the basics of evidence-based medicine: a guide to practical training: a textbook / edited by VI Pokrovsky, NI Briko-2nd ed., ISPR. And additional-M.: GEOTAR-Media, 2012: 496 (In Russ.).
9. Sitnik TN, Shteynke LV, Gabbasova NV. Chicken-pox: «growing» up infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (5): 54–59 DOI: 10.1631/2073-3046-2018-17-5-54-59 (In Russ.).
10. Druzhinina TA. Features of the Epidemiology of Chickenpox in the Yaroslavl Region. Experience of Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011; 1 (56). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vetryanoy-ospy-v-yaroslavskoy-oblasti-opyt-vaktsinoprofilaktiki> (In Russ.).
11. Voronin EM, Ermolenko MV, Chernova AM, et al. Modern Features of the Epidemic Process of Varicella, *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-osobennosti-epidemicheskogo-protssesa-vetryanoy-ospy> (In Russ.).
12. Chepinogo EV, Pateyk AV, Kohan ST, et al. Features of the course and treatment soldiers with chickenpox in the trans-baikal region. *acta Biomedica Scientifica*. 2011; 3–1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-i-lecheniya-vetryanoy-ospy-u-voennosluzhaschih-srochnoy-služby-v-usloviyah-zabykalya> (In Russ.).
13. Afonina NM, Mikheeva IV, Lytkina IN. Epidemiological Characteristics of Herpes Zoster in a Metropolis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013; 3: 70. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-harakteristiki-opoyasyvayushche-go-lishaya-v-usloviyah-megapolisa> (In Russ.).
14. Voronok VM, Detkovskaya TN, Kolpakov SL. Patterns of the incidence of chickenpox in the Primorsky Territory and regional features of epidemiological surveillance; *Infection and immunity*. 2012. №1–2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zakonomenosti-zabolevaemosti-vetryanoy-ospy-u-primorskoy-krae-i-regionalnye-osobennosti-epidemiologicheskogo-nadzora> (In Russ.).
15. Kuzmina TU, Tikhonova US, Tikhonova EP, et al. Specific features of chickenpox in adults. *Siberian Medical Review*. 2013; №2 (80): 72–76 (In Russ.).
16. Voronin EM, Shakhaniya IL, Mikheeva IV, et al. Assessment of economic damage caused by varicella infection. *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current Pediatrics*. 2011. №5. C. 18–23 (In Russ.).
17. Leung J, Lopez AS, Toottell E, et al. Challenges with controlling varicella in prison settings: Experience of California, 2010–2011 *J Correct Health Care*. 2014 Oct; 20(4): 292–301. Published online 2014 Sep 7. doi:10.1177/1078345814541535.
18. Baryshe MA, Chernyavskaya OP, Saltykova TS. Experience of the Varicella Vaccine Introduction into Regional Vaccination Calendars of the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 67–74. <https://doi.org/10.1631/2073-3046-2019-18-6-67-74> (In Russ.).
19. Shakhaniya IL, Voronin EM, Gorelov AV et al. Economic assessment of chicken pox vaccination on the example of Moscow. *Epidemiology and infectious diseases*. 2009; 3; C. 49–57 (In Russ.).
20. Buchkova TN, Zryachkin NI. Clinico-Epidemiological and Pharmacoeconomic Rationale for Regional Calendar Vaccinations Saratov Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013. №6 (73). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskoe-i-farmakoeconomicheskoe-obosnovanie-regionalnogo-kalendar-ya-profilakticheskikh-privivok-saratovskoy> (In Russ.).
21. Akimkin VG, Salmina TA, Volgin AR, et al. Experience with the vaccine Varilriks for emergency specific prevention at the nidus of varicella; *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010. №1. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-vaktsiny-varilriks-dlya-ekstrennoy-spetsificheskoy-profilaktiki-v-ochage-vetryanoy-ospy> (In Russ.).
22. Sequera V-G, Valencia S, García-Basteiro AL, et al. Vaccinations in prisons: A shot in the arm for community health *Hum Vaccin Immunother*. 2015 Nov; 11(11): 2615–2626. doi: 10.1080/21645515.2015.1051269.

Об авторе

- **Светлана Васильевна Провоторова** – врач-эпидемиолог Медико-санитарной части № 48 ФСИН России, г. Липецк. +7-906-592-53-75, provotorovav@yandex.ru.

Поступила: 03.03.2020. Принята к печати: 21.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Svetlana V. Provotorova** – epidemiologist of Medical part № 48 of The Federal Penitentiary Service of Russia, Lipetsk. +7-906-592-53-75, provotorovav@yandex.ru.

Received: 03.03.2020. Accepted: 21.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

О Европейской неделе иммунизации в 2020 году

По инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в странах Европейского региона в период с 20–26 апреля 2020 г. проводится Европейская неделя иммунизации (ЕНИ).

В этом году в рамках Европейской недели иммунизации, ВОЗ особо подчеркивается роль медсестер и акушеров в поддержании здоровья населения посредством иммунизации. Медсестры и акушеры, работая на всех уровнях системы здравоохранения, в различных условиях и обстоятельствах, оказывая качественную медицинскую помощь, играют важную роль в информировании и консультировании родителей по вопросам иммунизации, а также непосредственно осуществляют вакцинацию. Европейская неделя иммунизации проходит под лозунгом: «За всеобщий доступ к эффективным вакцинам», а также под девизами: «ВАКЦИНЫ РАБОТАЮТ», «ЗАЩИЩЕНЫ ВМЕСТЕ», «ПОДДЕРЖИМ МЕДСЕСТЕР АКУШЕРОВ».

Вакцинация сегодня является наиболее эффективным средством борьбы с инфекционными заболеваниями.

Расширение доступа к иммунизации имеет жизненно важное значение для достижения Целей устойчивого развития, сокращения бедности и обеспечения всеобщего охвата услугами здравоохранения. Плановая иммунизация – это точка контакта человека с системой здравоохранения на ранних этапах жизни; она дает шанс каждому ребенку жить здоровой жизнью с первых дней до преклонного возраста.

Иммунизация также является основополагающим инструментом выполнения других приоритетных задач в области здравоохранения, начиная с борьбы с вирусным гепатитом и заканчивая снижением устойчивости к противомикробным препаратам. Она также обеспечивает платформу для работы в области охраны здоровья подростков и повышения качества дородовой помощи и ухода за новорожденными.

По информации Всемирной организации здравоохранения, иммунизация позволяет ежегодно предотвращать от 2 до 3 миллионов случаев смерти от дифтерии, столбняка, коклюша и кори. На протяжении последних лет глобальный охват вакцинацией – доля детей в мире, получающих рекомендуемые вакцины – удерживается на определенном уровне. Вместе с тем, по мнению ВОЗ, при улучшении глобального охвата иммунизацией, можно было бы предотвращать еще 1,5 миллиона случаев смерти от инфекционных болезней, предупреждаемых с помощью вакцинации.

В Российской Федерации охват населения вакцинацией в рамках Национального календаря профилактических прививок, по данным статистической отчетности, составляет более 95%, что соответствует рекомендациям ВОЗ и позволяет сдерживать заболеваемость вакциноуправляемыми инфекциями на низких уровнях.

При этом обращаем внимание, что некоторые дети остаются не привитыми в связи с необоснованными медицинскими отводами от вакцинации или в связи с решением родителей, обусловленным религиозными или иными убеждениями. Не имеет прививок, предусмотренных национальным календарем, определенная часть детей из семей беженцев и мигрантов, кочующих групп населения, что приводит к накоплению среди населения когорты лиц, восприимчивых к инфекционным болезням, прививки от которых включены в Национальный календарь профилактических прививок.

Европейская неделя иммунизации направлена на повышение уровня информированности населения, общественности и органов, принимающих управленческие решения в сфере охраны здоровья, о праве каждого ребенка на защиту против инфекционных болезней, о преимуществах иммунизации, как самого эффективного средства профилактики инфекционных заболеваний, на формирование у людей понимания, что сделать прививку – это защититься самим и защитить окружающих. Успехи в вакцинопрофилактике инфекционных болезней опираются на заинтересованность каждого человека в обеспечении всеобщего блага.

В соответствии с законодательством Российской Федерации иммунизация населения в рамках Национального календаря профилактических прививок проводится бесплатно на всей территории страны.

Источник: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2020/04/european-immunization-week-2020>

Оценка заболеваемости ротавирусной инфекцией и эффективности вакцинопрофилактики в Ханты-Мансийском автономном округе Югре в 2014–2018 годах

А. А. Гирина^{*1}, Ф. И. Петровский¹, Н. В. Сосыкина², А. Л. Заплатников³

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, г. Ханты-Мансийск, Российская Федерация

² Пыть-Яхская окружная клиническая больница, Пыть-Ях, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Ротавирусная инфекция (РВИ) признана в мире основной причиной тяжелых гастроэнтеритов у детей и причиной около 527 тыс. летальных исходов ежегодно. **Цель.** Оценить динамику заболеваемости РВИ в ХМАО-Югре, а также эффективность проведенных противоэпидемических мероприятий, в том числе вакцинации детей против РВИ, направленных на снижение заболеваемости РВИ в г. Пыть-Ях. **Материалы и методы.** Был проведен анализ уровня заболеваемости острыми кишечными инфекциями и РВИ в течение 2014–2015 гг. и оценка переносимости и эффективности живой пероральной пентавалентной вакцины. Были проанализированы истории развития 593 детей, начавших вакцинацию, в том числе 433 детей, получивших трехкратную вакцинацию в 2016–2017 гг. **Результаты и обсуждение.** Было показано, что в результате проведенных противоэпидемических мероприятий, одним из которых была вакцинация, шансы детей в 0–17 лет заболеть РВИ в 2017–2018 гг. были в 1,68 раза ниже в сравнении с периодом 2015–2016 гг. (отношение шансов (ОШ) 0,59, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,71, $p < 0,001$). В этом временном интервале также снизилась заболеваемость РВИ в группе детей до 1 года (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,35–0,95, $p = 0,037$) и среди детей 1–2 года (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,45–0,84, $p = 0,002$). В группе привитых детей не было случаев среднетяжелых и тяжелых гастроэнтеритов и госпитализаций по поводу острых кишечных инфекций. Поствакцинальных осложнений не зафиксировано. **Заключение.** Реализация противоэпидемических мероприятий, в том числе вакцинация, позволила снизить заболеваемость ОКИ среди всего населения на 53% и РВИ на 72%.

Ключевые слова: вакцинация, вакцинопрофилактика, острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Гирина А. А., Петровский Ф. И., Сосыкина Н. В. и др. Оценка заболеваемости ротавирусной инфекцией и эффективности вакцинопрофилактики в Ханты-Мансийском автономном округе Югра в 2014–2018 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 95–101. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-95-101>.

Evaluation of the Incidence of Rotavirus Infection and the Effectiveness of Vaccination in the Khanty-Mansi Autonomous Ugra District in 2014–2018

AA Girina^{**1}, FI Petrovskiy¹, NV Sosykina², AL Zaplatnikov³

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² Pyt-Yakh District Clinical Hospital, Pyt-Yah, Russia

³ Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Rotavirus infection (RVI) is recognized as the main cause of severe gastroenteritis in children worldwide and leads to 527 000 deaths annually. **Aim.** Present study was intended to evaluate the effectiveness of anti-epidemic measures and vaccination against RVI in children in Pyt-Yakh, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra in 2016–2017. **Materials and methods.** An analysis of the incidence of intestinal infection and RVI was carried out within 2 years prior (2014–2015) to and 2 years after (2016–2017) the implementation of anti-epidemic measures. A separate study was conducted to evaluate the safety and efficacy of a live oral

^{*} Для переписки: Гирина Асия Ахмедовна, к. м. н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40. +7 (3467) 390064, doctor_okb@mail.ru. ©Гирина А. А и др.

^{**} For correspondence: Girina Asiya A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics, with a course of immunology and allergology of Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 40 Kalinina st., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia. +7 9028140762, doctor_okb@mail.ru. ©Girina AA et al.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

pentavalent vaccine in 593 children including 433 who received three doses of the vaccine in 2016–2017. **Results.** It was shown that anti-epidemic measures including vaccination decreased the chances of RVI in children aged 0–17 years 1.68 fold in 2017–2018 compared to 2015–2016 (odds ratio (OR) 0.59, 95% confidence interval (CI) 0.49–0.71, $p < 0.001$). The same data were obtained for children 12 months and younger (OR 0.57, 95% CI 0.35–0.95, $p = 0.037$) and children aged 1–2 years old (OR 0.62, 95% CI 0.45–0.84, $p = 0.002$). There were no cases of moderate or severe intestinal infections or hospitalizations in vaccinated population as well as postvaccinal complications. **Conclusion.** The incidence of intestinal and rotavirus infections in all population in 2018 compared to 2016 decreased by 53% and 72% respectively.

Key words: vaccination, rotavirus infection, acute intestinal diseases

No conflict of interest to declare.

For citation: Girina AA, Petrovskiy FI, Sosykina NV et al. Evaluation of the Incidence of Rotavirus Infection and the Effectiveness of Vaccination in the Khanty-Mansi Autonomous Ugra District in 2014–2018. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (2): 95–101 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-95-101>.

Введение

В начале каждого года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) публикует список ведущих угроз для здравоохранения в глобальном масштабе. Впервые в истории ВОЗ включила отказ от прививок в список десяти глобальных угроз для человечества [<https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>]. По мнению экспертов ВОЗ, пропаганда отказа от вакцинации может обратить медицинский прогресс вспять и спровоцировать вспышки многих предотвратимых заболеваний, например, кори и дифтерии. Стратегия иммунизации предполагает рассматривать вакцинопрофилактику как инструмент максимальной защиты от инфекций и гарантию сохранения оптимального уровня здоровья населения на протяжении всей жизни без возрастных ограничений – от новорожденных до людей пожилого возраста.

К сожалению, часть педиатрических вакцин, рекомендуемых ВОЗ для включения в национальные календари профилактических прививок всех стран, отсутствует в Национальном календаре профилактических прививок России. Так, вакцина против ротавирусной инфекции (РВИ) включена лишь в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, в связи с чем охват прививками против РВИ в Российской Федерации остается на крайне низком уровне и составляет не более 2% детского населения [1].

В тоже время РВИ признана основной причиной тяжелых гастроэнтеритов у детей в мире и причиной около 527 тыс. летальных исходов ежегодно [2]. Во всех странах при различных уровнях санитарно-эпидемиологического благополучия населения к возрасту 5 лет около 95% детей переносят РВИ [3]. Заболеваемость РВИ в Российской Федерации по итогам 2018 г. составила 81,3 на 100 тыс. населения и находится на уровне прошлых лет (при среднемноголетнем показателе за предыдущий 10-летний период 72,5 на 100 тыс. населения) [4].

Наибольшая заболеваемость РВИ в Российской Федерации отмечается в возрастной группе детей 1–2 года (1254,87 на 100 тыс. контингента). Среди

очагов групповой, вызванных возбудителями с фекально-оральным механизмом передачи, РВИ занимает второе место, в 2018 г. в стране зафиксировано 118 очагов РВИ, с общим количеством пострадавших 1035 человек [4].

Актуальность РВИ обусловлена не только значимым уровнем заболеваемости, повсеместной распространенностью, тяжестью течения и наличием осложнений, но и устойчивостью возбудителя к различным дезинфектантам и природным факторам, что определяет высокую его выживаемость во внешней среде. Так, установлено, что ротавирусы (РВ) устойчивы к действию препаратов на основе перекиси водорода, хлорированию водопроводной воды. Выживаемость РВ на различных объектах внешней среды составляет от 10 до 30 дней [4].

При РВИ возникает поражение не только желудочно-кишечного тракта, но и других органов и систем. В работах зарубежных авторов указана возможность поражения ЦНС (РНК возбудителя обнаруживается в ликворе). Описаны случаи развития энцефалопатии, менингоэнцефалита, церебеллита [5]. После перенесенной РВИ в течение длительного времени сохраняются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, каппаместическое наблюдение за детьми, перенесшими РВИ, показало, что через год формируются функциональные нарушения билиарного тракта (у 47,1% детей) и поджелудочной железы (32,4%), у 23,5% детей проявляется синдром раздраженного кишечника, у 10,6% – функциональная диспепсия [6]. Показана возможность бессимптомного носительства. Так, результаты исследования, в ходе которого были обследованы 2608 жителей г. Ростов-на-Дону в возрасте от 2 недель до 90 лет, показали, что РВ был обнаружен у 63,3% обследованных в возрасте 0–1 год, у 24,7% – 2–14 лет и у 12,5% – 15–90 лет [7].

Ротавирусная инфекция относится к числу вакциноуправляемых инфекций. Вакцинопрофилактика РВИ в мире началась в 2006 г., когда были зарегистрированы две живые ротавирусные вакцины: пентавалентная и моновалентная. Иммунизировать стали в странах Северной и Южной Америки,

некоторых государствах Европы и Азии, где был показан высокий уровень эффективности вакцинации – до 85–95% [8]. Многолетний опыт применения ротавирусных вакцин продемонстрировал эффективность иммунизации: сократилось число госпитализаций по поводу острых гастроэнтеритов на 38% и ротавирусных гастроэнтеритов на 67% [8]. Применяющиеся в настоящее время в мире вакцины против РВИ содержат живые аттенуированные штаммы РВ человеческого и/или животного происхождения и отличаются по антигенному составу и количеству доз, необходимых для вакцинации [9].

В Российской Федерации одобрена для медицинского применения пентавалентная ротавирусная живая реассортантная вакцина. Исследования эффективности этой вакцины показали, что в странах с низким уровнем смертности эффективность составила 88%, с высоким – 49% [10,11].

Внедрение вакцинопрофилактики приводит не только к снижению заболеваемости РВИ, но и частоте обращений за неотложной помощью и госпитализаций по поводу РВИ. Анализ эффективности вакцинопрофилактики РВИ в США в 2006–2017 гг. показал, что произошло снижение частоты госпитализаций с диагнозом РВИ на 83% [12]. При этом, охват вакцинацией составлял лишь 71–75% в 2013–2015 гг. [12]. Кроме того, было продемонстрировано уменьшение частоты положительных тестов на РВ с 21% (в довакцинальный период 2003–2006 гг.) до 6,3% (в вакцинальный период, 2008–2014 гг.) у не привитых [12]. С 2006 г. к настоящему времени 98 стран ввели ротавирусную вакцину в свои национальные программы плановой вакцинации детей грудного возраста [13].

Как уже было отмечено выше, в настоящее время вакцинация против РВИ в Российской Федерации включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [1]. На ряде территорий страны осуществляется вакцинопрофилактика РВИ в рамках региональных программ иммунизации, благодаря которым количество вакцинированных детей увеличивается. Так, в 2014 г. в стране были привиты 5 904 человека, в 2015 г. – 23 268 человек [14], в 2018 г. – 42 722 человека, из которых 63,5% вакцинированы в Москве [4].

Вакцинопрофилактика РВИ позволяет не только снизить заболеваемость РВИ, но и экономически обоснована [15]. Было показано, что при применении пентавалентной вакцины с охватом вакцинацией 90% в общей популяции (включая привитых и не привитых) предотвращенные затраты на терапию РВИ могут составить 145,59 млн рублей, прочие предотвращенные затраты, обусловленные заболеваемостью РВИ, – 147,96 млн рублей [15]. Таким образом, общая величина предотвращенных затрат может достигать 293,55 млн рублей [15]. Необходимо отметить, что прогнозируемая экономическая эффективность выборочной вакцинации в 4,94 раза ниже, чем массовой [15].

Безусловный интерес представляют результаты когортного исследования в США, направленного на изучение связи ротавирусной вакцинации с заболеваемостью сахарным диабетом 1 типа у детей [16]. В исследование были включены 1 474 535 детей первого года жизни, родившихся в 2001–2017 гг. [16]. Было выявлено снижение риска развития диабета I типа у полностью вакцинированных от РВИ детей в сравнении с не вакцинированными на 33% и снижение заболеваемости диабетом I типа на 41% у полностью вакцинированных [16]. Данное исследование продемонстрировало так же влияние на заболеваемость сахарным диабетом 1 типа только при завершенной вакцинации от РВИ [16].

Таким образом, имеющийся опыт применения ротавирусной вакцины свидетельствует об ее эффективности при максимальном охвате детей первого года жизни и диктует необходимость ее скорейшего включения в Национальный календарь профилактических прививок.

Цель исследования – оценить динамику заболеваемости РВИ в ХМАО-Югре, а также эффективность проведенных противоэпидемических мероприятий, в том числе вакцинации детей против РВИ, направленных на снижение заболеваемости РВИ в г. Пыть-Ях.

Материалы и методы

Материалами послужили статистические данные Управления Роспотребнадзора по ХМАО-Югре, результаты ретроспективного анализа историй развития детей, вакцинированных от РВИ в г. Пыть-Ях в 2017–2018 гг. (n = 593).

Для вакцинации против РВИ использовали пентавалентную живую вакцину, которая обеспечивает развитие иммунного ответа с образованием антител к капсидным белкам ротавирусов человека, содержащихся в реассортантах вакцины (G1, G 2, G,3, G 4 и P1A[8]). Курс вакцинации состоял из трех прививок с интервалом между ними от 4 до 10 недель. Первая доза вакцины вводилась ребенку в возрасте с 6–12 недель. Все три прививки проводились до достижения ребенком возраста 32 недель. В течение 42 дней после вакцинации велось наблюдение за привитыми. Подлежали регистрации изменения со стороны иммунной системы (анафилактические реакции), желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, боли в животе, инвагинация кишечника), дыхательной системы (бронхоспазм), кожные проявления (сыпь, крапивница), общие расстройства и реакции в месте инъекции (гипертермия), инфекционные заболевания.

В течение года после проведенной вакцинации регистрировались случаи острых кишечных инфекций (ОКИ) с обязательным обследованием для уточнения этиологии. Диагностика проводилась в лаборатории БУ ХМАО-Югры «Пыть-Яхская окружная клиническая больница». Для экспресс-диагностики РВИ использовались иммунохроматографические экспресс-тесты, комбинированные,

для качественного определения ротавируса/аденовируса в образцах кала (RIDA® QUICK Rotavirus/Adenovirus Combi), производитель Р-Биофарм АГ (Германия), регистрационное удостоверение ФСЗ 2009/05538 2013-12-17).

Индекс эффективности вакцинации определяли как соотношение заболеваемости невакцинированных и вакцинированных детей и рассчитывался по формуле $ИЭ = В/А$, где ИЭ – индекс эффективности, А – заболеваемость привитых, В – заболеваемость непривитых.

Статистическая обработка проводилась с помощью онлайн-сервиса VassarStats (vassarstats.net). При сравнении доли заболевших в общей популяции детей использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Исключение составила возрастная группа 15–17 лет (при сравнении двух периодов 2014–2015 гг. и 2016–2017 гг.), где χ^2 с поправкой Йетса и двусторонний точный критерий Фишера были неприменимы из-за незначительного количества заболевших и большого количества детей в целом. Рассчитывались отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР), их 95% доверительные интервалы. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проблема ОКИ, по-прежнему, остается актуальной в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре. По данным Роспотребнадзора ХМАО-Югры, заболеваемость ОКИ в 2018 г. относительно предыдущего года увеличилась на 4,2% и составила 997,4 на 100 тыс. населения. В десятилетней динамике отмечается незначительная тенденция к снижению со средней скоростью 0,8% в год [17]. При этом, установлена этиология заболевания

в 46,9% случаев ОКИ. Сохраняется преобладание ОКИ вирусной этиологии. Так, в 2018 г. в структуре расшифрованных ОКИ 18,0% составили кишечные инфекции бактериальной этиологии и 81,7% – вирусной. Несмотря на то, что заболеваемость кишечными инфекциями детей 0–17 лет за пятилетний период (2014–2018 гг.) снизилась на 13,6%, но по итогам 2018 г. превышает уровень заболеваемости ОКИ в 2017 г. на 5,85%. У детей в структуре ОКИ 82,9% составили ОКИ вирусной этиологии, 16,92% – бактериальной. В 63,2% случаев вирусных ОКИ у детей была выявлена РВИ, в 25,9% – норовирусная инфекция. Заболеваемость РВИ у детей в 2018 г. выше уровня 2017 г. на 21,0% [17] (рис.1).

Анализ заболеваемости в разных возрастных группах в 2014–2018 гг. показал, что наиболее часто болеют дети в возрасте 1–2 года и первого года жизни. Именно дети раннего возраста наиболее тяжело переносят РВИ. Примечательно, что на протяжении 2014–2017 гг. отмечалось снижение заболеваемости во всех возрастных группах на 38% (ОР 0,72, 95% ДИ 0,69–0,76, $p < 0,001$), в то время как в 2018 г. отмечен подъем заболеваемости на 22% (ОР 1,22, 95% ДИ 1,17–1,28, $p < 0,001$, рис. 2). Так, в группе детей до 1 года в 2014–2017 гг. заболеваемость снизилась на 39,75%, 1–2 года – на 23,41%, 3–6 лет – на 19,77%, 7–14 лет – 27,94%, 15–17 лет – 1,76%. По итогам 2018 г. зафиксирован рост заболеваемости во всех возрастных группах (см. рис. 2).

В 2016 г. сложилась неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью РВИ в г. Пыть-Ях. По итогам года заболеваемость РВИ была самой высокой в округе как среди всего населения (565,2 на 100 тыс. населения), так и среди детей

Рисунок 1. Заболеваемость ОКИ и РВИ детей 0–17 лет в ХМАО-Югре (2014–2018 гг.), на 100 тыс. населения

Figure 1. The prevalence of acute intestinal and rotavirus infections in children aged 0–17 years in autonomous okrug in 2014–2018 per 100 ths population

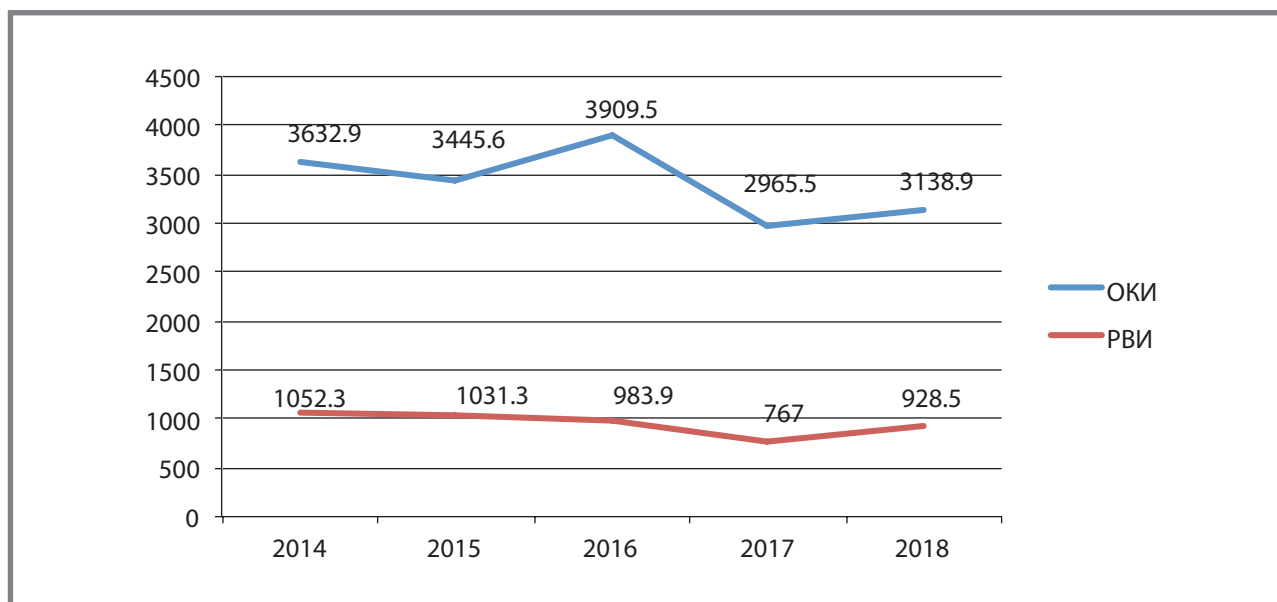
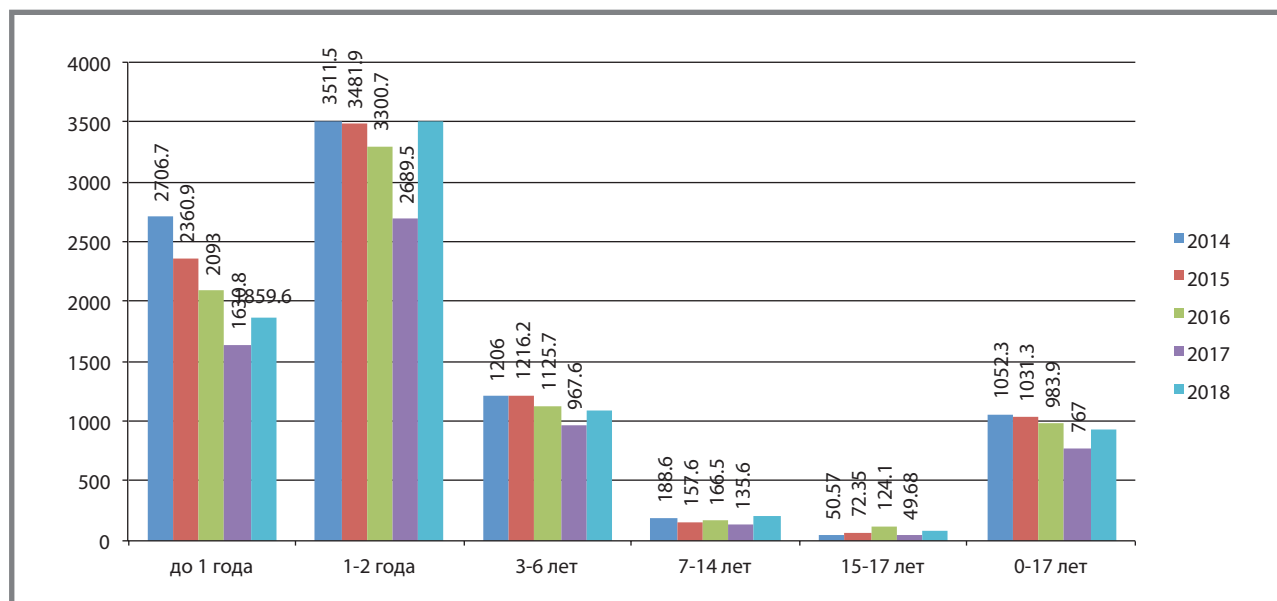


Рисунок 2. Заболеваемость РВИ детей разных возрастных групп в ХМАО-Югре в 2014–2018 годах**Figure 2. The prevalence of rotavirus infection in children of different age groups of in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Ugra in 2014–2018**

0–17 лет (2152,7 на 100 тыс. контингента) при общем окружном показателе 240,4 на 100 тыс. населения. Заболеваемость РВИ детей в г. Пыть-Ях превышала окружной показатель (983,9 на 100 тыс. населения) на 118,8%. Обращает внимание превышение заболеваемости РВИ у организованных детей 3–6 лет по сравнению с неорганизованными детьми этого же возраста на 77,24%: 3207,4 и 729,9 на 100 тыс. контингента соответственно. В течение 2016 г. зарегистрирована вспышка РВИ (с 15.02.2016 г. по 01.05.2016 г.), в которую вовлечены 158 человек, 41 человек госпитализирован. Дети до 17-и лет составили 94,3% (149 детей). По результатам лабораторного исследования методом ПЦР этиологическая структура возбудителей была следующая: 86,1% (136 человек) – РВ, в 8,2% (13 человек) – норовирус, 5,7% выявлена смешанная этиология (ротавирус/норовирус и ротавирус/астровирус).

Причинами распространения инфекции в организованных коллективах (детских садах) в 2016 г. послужили превышение допустимой численности детей в группах; недостаточная обеспеченность уборочным инвентарем; несоблюдение противоэпидемических мероприятий в полном объеме.

Были проведены следующие противоэпидемические мероприятия: лабораторная диагностика всех случаев ОКИ с использованием методов выделения и идентификации возбудителя с помощью питательных сред и биохимических тестов, ПЦР, расширен диапазон диагностических методов с применением серологических методов диагностики и диагностических экспресс тестов, усиление работы «утреннего фильтра» в ДОУ (целенаправленный опрос родителей, ежедневная термометрия на период карантинных мероприятий); организация

дезинфекционных мероприятий в очагах; обучение персонала правилам проведения дезинфекционных работ; дезинфекция по режиму вирусных инфекций. Были взяты на контроль места отдыха и досуга для детей, развлекательные комнаты, проведена работа с поставщиками питьевой воды.

В комплексе с другими противоэпидемическими мероприятиями было принято решение о проведении вакцинации против РВИ детей первого года жизни, проживающих в г. Пыть-Ях (Постановление Главного Государственного санитарного врача по ХМАО-Югре №3 от 20.03.2017г. «О дополнительных мерах по профилактике острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии в городе Пыть-Ях»). Для вакцинации использована оральная живая пентавалентная вакцина. Вакцинация была начата в августе 2017 г., 433 ребенка получили три прививки (полная схема), 31 ребенок – две прививки, 129 ребенок – одну.

В течение поствакцинального периода у одного ребенка отмечалась субфебрильная температура, поствакцинальных осложнений и реакций не зафиксировано.

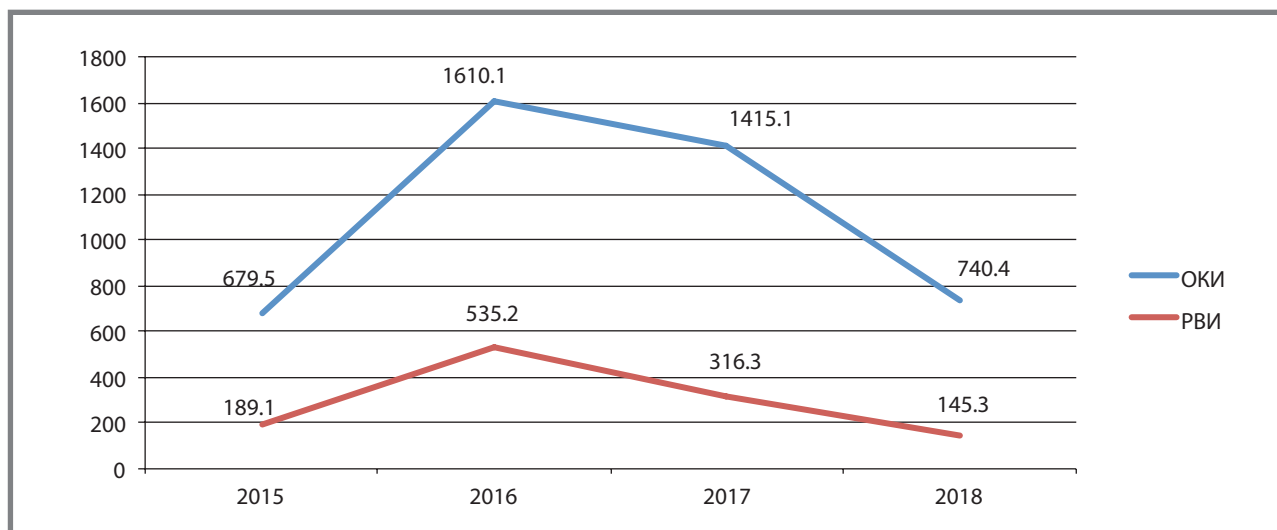
Для определения эпидемиологической эффективности оценивали показатели заболеваемости ОКИ и РВИ в 2015–2016 гг. и 2017–2018 гг, а также рассчитывали индекс эпидемиологической эффективности.

Было показано, что в результате проведенных противоэпидемических мероприятий, шансы детей 0–17 лет заболеть РВИ в 2017–2018 гг. были в 1,68 раза ниже в сравнении с 2015–2016 гг. (отношение шансов (ОШ) 0,59, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,49 – 0,71, $p < 0,001$). В этом временном интервале также снизилась заболеваемость РВИ в группе детей до 1 года (ОШ 0,57, 95%

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 3. Заболеваемость ОКИ и РВИ в г. Пыть-Ях в 2015–2018 годах (на 100 тыс. населения)

Figure 3. The prevalence of acute intestinal and rotavirus infections in Pyt-Yah in 2015–2018 per 100 ths population



ДИ 0,35–0,95, $p = 0,037$) и среди детей 1–2 года (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,45 – 0,84, $p = 0,002$).

Для оценки эпидемиологической эффективности вакцинации против РВИ проведен анализ заболеваемости вакцинированных детей в сравнении с невакцинированными. Согласно полученной информации, из числа привитых в 2017–2018 гг. заболели РВИ (по состоянию на 01.05.2019 г.) 2 ребенка: один ребенок, полностью вакцинированный против РВИ, и второй ребенок, получивший 1 прививку в 2017 г. Заболевший привитый ребенок в возрасте одного года, был в контакте в семье с подростком, приехавшим из другого региона и заболевшим ОКИ в поезде. У него в течение одного дня отмечался два раза разжиженный стул при нормальной температуре тела. Экспресс методом был выделен РВ. Данный эпизод возник через 7 месяцев после завершённой трехкратной вакцинации.

Расчеты показали, что заболеваемость среди привитых составила 3,40 на 1000, среди не привитых 6,02 на 1000. Индекс эпидемиологической эффективности равен 1,77. Необходимо отметить отсутствие тяжелых случаев ОКИ и РВИ, а также госпитализаций у привитых детей.

В целом, заболеваемость ОКИ и РВИ всего населения в г. Пыть-Ях в 2016–2018 гг. снизилась

на 53% (ОР 0,47, 95% ДИ 0,41–0,53, $p < 0,001$) и 72% соответственно (ОР 0,28, 95% ДИ 0,21–0,36, $p < 0,001$, рис. 3).

Безусловно, снижение заболеваемости связано со всем комплексом противоэпидемических мероприятий, проведенных в г. Пыть-Ях, но программа по вакцинопрофилактике РВИ в наибольшей степени способствовала снижению заболеваемости детей первых двух лет жизни.

Заключение

Среди кишечных инфекций у детей в ХМАО-Югре, по-прежнему, лидируют ОКИ вирусной этиологии (82,9%), среди которых до 63,2% приходится на РВИ. Проведенная в г. Пыть-Ях иммунопрофилактика РВИ показала безопасность и хорошую переносимость вакцины.

Противоэпидемические мероприятия, в том числе вакцинация, позволили снизить заболеваемость ОКИ среди всего населения на 53% и РВИ на 72%.

Полученные нами результаты в г. Пыть-Ях в очередной раз подтверждают эффективность вакцинопрофилактики этой инфекции и вписываются в концепцию Национальной стратегии иммунопрофилактики на протяжении всей жизни.

Литература

1. Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 г. № 125-н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям» (в ред. приказа МЗ РФ от 16.06.2016 г. № 370н, № 175н от 13.04.2017 г., № 243н от 24.04.2019 г.).
2. The immunological basis for immunization series: module 21: rotavirus. (Immunological basis for immunization series; module 21). World Health Organization. II.Series. ISBN 978 92 4 150264 1 (NLM classification: WC 501) World Health Organization 2011.
3. Профилактика инфекционных болезней. Кишечные инфекции. Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика РВИ. МУ 3.1.1.2957-11.3.1.1.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2018 г. Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019 г. - 254 с.
5. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. и др. Ротавирусная инфекция у детей – нерешенная проблема. Обзор рекомендаций по вакцинопрофилактике. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (4): 248–257. doi: 10.15690/pf.v14i4.1756.
6. Григорович М. С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2011.
7. Зарубинский В. Я., Гапон М. Н., Акелина О. В. Бессимптомная ротавирусная инфекция: распространение и эпидемиологическая значимость. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (2): 101–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-2-101-105>.
8. Намазова-Баранова Л. С., Федосеев М. В., Вишнёва Е. А. и др. Вакцинация против ротавирусной инфекции: 10-летний мировой опыт успешного применения. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (4): 273–285. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1773.

9. Burnett E, Parashar U, Tate J. Rotavirus Vaccines: effectiveness, safety, and future directions. *Pediatr Drugs* (2018) 20: 223–233. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0283-3>.
10. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, et al. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*. 2017; 215 (11): 1666–1672. doi: 10.1093/infdis/jix186.
11. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: a systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006–2016. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(5): 840–850. doi: 10.1093/cid/cix369.
12. Pindyck T, Tate JE, Parashar UD (2018). A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States – vaccine uptake, effectiveness, and impact, *Expert Review of Vaccines*, 17; 7: 593–606, DOI: 10.1080/14760584.2018.1489724.
13. Rota Council. Global Introduction Status. Доступно на: <http://rotacouncil.org/vaccine-introduction/global-introduction-status/>.
14. Таточенко В. К., Озеретковский Н. А. Иммунопрофилактика-2018: справочник, 13-е издание, расширенное. Москва: Боргес, 2018 г. - 272 с.
15. Рудакова А. В., Харит С. М., Подколзин А. Т. и др. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 501–507. doi: 10.15690/pf.v14i6.1833.
16. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower Incidence Rate of type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001–2017. *Scientific reports*, 2019. Доступно на: www.nature.com/scientificreports.
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре в 2018 году: Государственный доклад. 2019.

References

1. The order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2014 No. 125-n «On the approval of the national schedule of preventive vaccinations and the schedule of preventive vaccinations according to epidemic indications» (as amended by the order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation of 16.06.2016 No. 370n, No. 175n of 04/13/2017 No. 243n dated April 24, 2019) (In Russ.).
2. The immunological basis for immunization series: module 21: rotavirus. (Immunological basis for immunization series; module 21). World Health Organization. II. Series. ISBN 978 92 4 150264 1 (NLM classification: WC 501) World Health Organization 2011.
3. Prevention of infectious diseases. Intestinal infections. Epidemiological surveillance, laboratory diagnostics and prevention of RVI. Guidelines 3.1.1.2957-11. 3.1.1 (In Russ.).
4. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2018. State report. Moscow, 2019: 254 (In Russ.).
5. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Tatchenko V. K. et al. Rotavirus infection of children – an unresolved problem. Overview of vaccine prevention guidelines. *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (4): 248–257. doi: 10.15690 / pf.v14i4.1756 (In Russ.).
6. Grigorovich M. S. Outcomes of acute intestinal infections in children, their determining factors, and optimization of rehabilitation paths. Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2011 (In Russ.).
7. Zarubinsky V. Ya., Gapon M. N., Akelina O. V. Asymptomatic rotavirus infection: spread and epidemiological significance. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017; 22 (2): 101–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690 / vsp.v16i4.1773> (In Russ.).
8. Namazova-Baranova L. S., Fedoseenko M. V., Vishneva E. A. et al. Vaccination against rotavirus infection: 10 years of world experience in successful use. *Current Pediatrics*. 2017; 16 (4): 273–285. doi: 10.15690 / vsp.v16i4.1773 (In Russ.).
9. Burnett E, Parashar U, Tate J. Rotavirus Vaccines: effectiveness, safety, and future directions. *Pediatr Drugs* (2018) 20: 223–233. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0283-3>.
10. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, et al. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*. 2017; 215(11): 1666–1672. doi: 10.1093/infdis/jix186.
11. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: a systematic review of the first decade of global postlicensure data, 2006–2016. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(5): 840–850. doi: 10.1093/cid/cix369.
12. Pindyck T, Tate JE, Parashar UD (2018). A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States – vaccine uptake, effectiveness, and impact, *Expert Review of Vaccines*, 17; 7: 593–606, DOI: 10.1080/14760584.2018.1489724.
13. Rota Council. Global Introduction Status. Available at: <http://rotacouncil.org/vaccine-introduction/global-introduction-status/>.
14. Tatchenko V.K., Ozeretskovsky N.A. Immunoprophylaxis-2018: reference book, 13th. Moscow: Borges, 2018: 272 (In Russ.).
15. Rudakova AV, Harit SM, Podkolzin AT et al. Evaluation of the cost-effectiveness of vaccinating children with a 5-valent rotavirus vaccine in the Russian Federation. *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 501–507. doi: 10.15690 / pf.v14i6.1833 (In Russ.).
16. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower Incidence Rate of type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001–2017. *Scientific reports*, 2019. Available at: www.nature.com/scientificreports.
17. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra in 2018: State report. 2019 (In Russ.).

Об авторах

- **Асия Ахмедовна Гирина** – к. м. н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40. +7 (3467) 390064, doctor_okb@mail.ru. ORCID 0000-0002-5281-1564.
- **Федор Игоревич Петровский** – д. м. н., профессор, кафедра фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии с курсом иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, 628011, г. Ханты-Мансийск. ул. Калинина, 40. +7 9090320707, fedor_petrovsky@mail.ru. ORCID0000-0003-1239-1021.
- **Нелли Васильевна Сосыкина** – заведующая детским поликлиническим отделением Пыть-Яхской окружной клинической больницы, 628383, Пыть-Ях, ул. Православная, 10. +7 (3463) 456-276, sosnv70@mail.ru.
- **Андрей Леонидович Заплатников** – д. м. н., профессор, проректор по учебной работе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1. +7 (499) 255-51-06, zaplatnikov@mail.ru. ORCID:0000-0003-1303-8318.

Поступила: 23.03.2020. Принята к печати: 28.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Asiya A. Girina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics, with a course of immunology and allergology of Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 40 Kalinina st., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia. +7 9028140762, doctor_okb@mail.ru. ORCID 0000-0002-5281-1564
- **Fedor I. Petrovskiy** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics with a course of immunology and allergology of Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 40 Kalinina st., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia. +7 9090320707, fedor_petrovsky@mail.ru. ORCID0000-0003-1239-1021
- **Nelli V. Sosykina** – Head of the Children's Outpatient Department of Pyt-Yakhskaya Regional Clinical Hospital, Pravoslavnaya st., 10. Pyt-Yakh, 628383, Russia. +7 (3463) 456-276, sosnv70@mail.ru.
- **Andrew L. Zaplatnikov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. 125993, Moscow, st. Barrikadnaya, d. 2/1. +7 (499) 255-51-06; zaplatnikov@mail.ru. ORCID:0000-0003-1303-8318

Received: 23.03.2020. Accepted: 28.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Опыт сочетанной вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и гриппа у работников с профессиональным риском заболеваний органов дыхания

Н. А. Рослая*¹, Н. А. Луговская², И. О. Холопов³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

² ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург»

³ ООО «ЭйБиСи Медицина», г. Челябинск

Резюме

Актуальность. Респираторные заболевания, в особенности грипп и коклюш, являются частыми причинами потери трудоспособности на предприятиях. Коклюш занимает второе место среди инфекционных болезней по росту заболеваемости в РФ. Эффективным методом профилактики инфекций на предприятиях является сочетанная иммунизация. **Цель.** Целью исследования является оценка безопасности сочетанной иммунизации вакциной против гриппа и вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша лиц с профессиональным риском заболеваний органов дыхания. **Материалы и методы.** Исследовался вакцинальный процесс у 257 взрослых с II и III группами здоровья. Оценивались поствакцинальные реакции, их локализация, степень выраженности, время начала и длительность. Выделены две группы с более слабыми и более сильными побочными проявлениями в поствакцинальном периоде. Определены типичные параметры вакцинального процесса. **Результаты.** Поствакцинальные реакции отмечены у 50% обследованных. Наиболее часто отмечались легкие их проявления длительностью до 4 дней. Имели более выраженные и длительные реакции 29 человек (11%), из них 6 человек (2 %) нуждалось в симптоматическом лечении, у 2 (0,8 %) наблюдались сильные реакции длительностью 2 и 5 дней. **Выводы.** Применение вакцины против гриппа в сочетании с вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша продемонстрировало безопасное течение вакцинального процесса у взрослых с профессиональным риском респираторных заболеваний. Незначительные побочные проявления не представляют угрозы для здоровья и полностью купируются симптоматическим лечением. **Ключевые слова:** коклюш, грипп, сочетанная иммунизация, профессиональный риск респираторных заболеваний, вакцинопрофилактика на предприятиях, вакцинальные реакции, безопасность вакцинации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Рослая Н. А., Луговская Н. А., Холопов И. О. Опыт сочетанной вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и гриппа у работников с профессиональным риском заболеваний органов дыхания. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 102–109. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-102-109>.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Ларисе Евгеньевне Бушуевой и Лилии Георгиевне Тулуповой за организацию иммунизации и наблюдения в поствакцинальный период.

Experience with Combined Vaccination against Pertussis, Diphtheria, Tetanus and Influenza in Workers with Occupational Respiratory Disease Hazard

NA Roslaya**¹, NA Lugovskaya², IO Kholopov³

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² LLC «Gazprom Transgaz Yekaterinburg», Russia

³ LLC «ABC Medicina», Chelyabinsk, Russia

Abstract

Relevance. Respiratory diseases, flu and pertussis, in particular, are common causes of temporary disability at work place. Pertussis is the second most common infectious disease by incidents increase in the Russian Federation. Combined immunization is found to be an efficient method to prevent infections at work place. **Objective.** Research objective is to prove safety of combined influenza and the diphtheria-tetanus-pertussis vaccines for people with occupational hazard of respiratory diseases. **Materials and methods.** We have studied the vaccination process in 257 adults with 2-nd and 3-rd health groups. We evaluated post-vaccination reactions,

* Для переписки: Рослая Наталья Алексеевна, д. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Уральского государственного медицинского университета, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. +7 (912)616-40-80, naroslaya@gmail.com.://orcid.org/0000-0001-8907-0360. © Рослая Н. А. и др.

** For correspondence: Roslaya Natalia Alekseevna, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, of Department of Public Health and Health « of Ural State Medical University, st. Repin, 3. Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (912)616-40-80, naroslaya@gmail.com. © Roslaya NA et al.

their localization, severity, time onset, and duration. We identified two groups with weaker and stronger side effects after vaccination. We determined typical parameters of the vaccination process. **Results.** 50% people in examined group showed adverse reaction. Symptoms were weak as a rule and lasted up to 4 days mostly. 29 people (11%) had more severe and long reaction. 6 patients (2%) required supportive care, 2 (0.8%) showed severe symptoms lasting from 2 to up to 5 days. **Conclusion.** The application of influenza vaccination combined with diphtheria, tetanus and pertussis vaccinations simultaneously have demonstrated that it is safe to use in adults at risk of exposure for respiratory diseases at workplace. Minor side effects do not pose a health threat, and can be completely prevented.

Key words: pertussis, influenza, combined immunization, occupational hazard of respiratory diseases, vaccination at work place, vaccine reactions, safety of vaccines

No conflict of interest to declare.

For citation: Roslaya NA, Lugovaya NA, Kholopov IO. Experience with Combined Vaccination against Pertussis, Diphtheria, Tetanus and Influenza in Workers with Occupational Respiratory Disease Hazard. 2020; 19 (2): 102–109 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-102-109>.

Acknowledgments

The authors are grateful to Larisa Boushueva and Lilia Tulupova for organizing immunization and observation.

Введение

В структуре заболеваемости управляемыми инфекциями в РФ коклюш в настоящее время занимает одно из ведущих мест, несмотря на высокий охват вакцинацией детей первого года жизни. С 2008 г. в РФ наблюдается неуклонный рост заболеваемости коклюшем: в 2018 г. число заболевших выросло в 1,9 раза (10 423 против 5 415 человек в 2017 г.), увеличившись еще на 39 % в 2019 г. (14 406 человек). По росту заболеваемости среди инфекционных болезней коклюш занимает второе место после кори [1].

Эпидемиологическая ситуация по коклюшу в Свердловской области сохраняется напряженной, в 2018 г. зарегистрировано 594 случая коклюша, показатель заболеваемости составил 14,2 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2017 г. и среднемноголетнего в 3,2 раза и в 2 раза чем в среднем по стране (7,1 на 100 тыс. населения) [2].

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок взрослые от 18 лет должны проходить ревакцинацию против дифтерии и столбняка каждые 10 лет от момента последней ревакцинации. Рост заболеваемости коклюшем в последние годы среди детей, вовлечение в эпидемический процесс взрослых, тяжелое течение заболевания у детей, подростков и взрослых диктуют необходимость иммунизации против коклюша как детей школьного возраста, так и взрослого населения [3].

В настоящее время установлено, что распространенность коклюша среди взрослого населения существенно недооценивается в связи с тем, что по клиническим проявлениям инфекции (длительный сухой кашель) часто диагностируют простудные заболевания. Поэтому коклюш всегда должен рассматриваться при дифференциальном диагнозе у взрослых при кашле длительностью более 1–2 недель.

Коклюш у взрослых не всегда протекает в легкой форме, у 46% заболевших он сопровождается рвотой, у 84% – ночными приступами кашля и у 14% – апноэ в течение 30 секунд. У взрослых чаще, чем у подростков развиваются осложнения.

По данным ряда исследований, осложнениями коклюша могут быть средний отит, пневмония, недержание мочи, перелом ребер, потеря сознания и другие, включая такие тяжелые, как расслоение сонной артерии и энцефалопатия [4–8].

Результаты проведенного в США исследования по определению финансового бремени коклюша показали, что средние медицинские издержки на лечение одного больного подростка составляют 242\$, взрослого 326\$, при этом непрямые затраты достигали дополнительно 155\$ и 447\$ соответственно [9].

В РФ за последнее десятилетие ежегодный ущерб от коклюша в стоимостных показателях возрос в 7 раз и достиг 275 млн руб. (2016 г.) [10]. В 2018 г. ущерб от коклюшной инфекции составил уже 604 млн руб. Согласно результатам рейтингового анализа величин экономического ущерба, в 2018 г. коклюш занял 16-е место из 35 [1]. Согласно данным Московского городского фонда ОМС, в 2017 г. затраты в случае заболевания коклюшем ребенка до 18 лет оценивались в 60 943,88–68 582,32 руб., взрослого 35 812,26 руб. [11].

Таким образом, на сегодняшний день актуальным является вопрос организации вакцинопрофилактики коклюша не только у детей, но и у взрослых. Рекомендации ВОЗ указывают на возможность реактивации защиты против коклюша у взрослых проведением периодических ревакцинаций с использованием бесклеточных коклюшных вакцин [12].

В новейших условиях ограниченности экономических ресурсов основной задачей промышленной медицины является сохранение здоровья работающего населения. Этот принцип на предприятии ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург» реализуется программой всеобщей и декретированной диспансеризации и иммунопрофилактики.

Исследования эффективности и безопасности сочетанной вакцинации рабочих промышленных предприятий в РФ ранее не проводились.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 1. Половозрастной состав исследуемой когорты
Table 1. Age and gender composition of the cohort studied

Пол Gender	≤ 39 лет, % ≤ 39 y.o. %	40–49 лет, % 40–49 y.o. %	≥ 50 лет, % ≥ 50 y.o. %	Всего, % Total, %
М Male	32	27	22	81
Ж Female	6	9	4	19

Цель настоящего проспективного исследования – оценка безопасности сочетанной иммунизации против гриппа и дифтерии, столбняка и коклюша у рабочих ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург».

Материалы и методы

Проведена сочетанная иммунизация против дифтерии, столбняка, коклюша и гриппа 257 работников Невьянского филиала ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург», из них 50 женщин и 207 мужчин (табл. 1). Средний возраст составил 44 ± 10 лет. Курящих 41% (39% мужчин и 10% женщин) со стажем курения более 10 лет. Большинство привитых работников (72%) относилось по результатам диспансеризации к III группе здоровья и имели хронические неинфекционные заболевания в стадии ремиссии, из них чаще – болезни органов кровообращения (13%), органов дыхания (6,2%). Аллергические заболевания в анамнезе в виде аллергического дерматита, экземы, нейродермита, крапивницы отмечались у 2,3% наблюдаемых.

При вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка использовалась вакцина Адасель с бесклеточным коклюшным компонентом. Иммунизация сотрудников проводилась в сочетании с вакциной против гриппа Ваксигрип.

В соответствии с инструкцией вакцину Адасель вводили одновременно с трехвалентной инактивированной противогриппозной вакциной.

Охват сочетанной вакцинацией сотрудников филиала предприятия составил 90%. Не иммунизировали лиц, получивших вакцину АДС-М в течение предшествующих 2 лет. У остальных

вакцинация проводилась по эпидемическим показаниям (не инициирована исследованием), отказов в вакцинации не было. Исследование было наблюдательным и не включало специфических медицинских вмешательств. Наблюдение за привитыми длилось 8 дней, начиная со дня, следующего за вакцинацией. Согласно плану проводилось ежедневное наблюдение и регистрировались реакции: локальные в месте инъекции (боль, гиперемия, отёк) и общие (температура выше субфебрильной, головная боль, мышечная боль, общее недомогание). Реакции подразделялись на слабые, средние и сильные; критерии выраженности реакций приведены в таблице 2. Часть реакций, таких как боль и недомогание, оценивались пациентом субъективно; другие реакции (гиперемия, отёк, температура) – инструментально.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2012 г.), любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после иммунизации, называется побочным проявлением после иммунизации (ПППИ) [13]. ПППИ разделяют на серьезные и несерьезные. Согласно методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике ПППИ (Москва, 2019 г.) [14] слабые и средние реакции в нашем исследовании трактовались как нормальные (несерьезные) ПППИ. Сильные реакции, другие тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния рассматривались как серьезные ПППИ.

Для обработки данных применены методы непараметрической статистики, в частности, оценка вероятности по частоте события в 95 % доверительных границах (см. далее) [15]. Статистическая обработка выполнена в программе Excel, входящей в пакет Microsoft Office 2016.

Таблица 2. Критерии выраженности вакцинальных реакций
Table 2. Severity criteria of vaccine reactions

Выраженность Severity	Слабая Weak	Средняя Medium	Сильная Severe
Боль различной этиологии, недомогание Different types of pain, malaise	Не влияет на повседневную деятельность Does not affect daily activities	В некоторой степени влияет на повседневную деятельность Affects daily activities to some extent	Неспособность выполнять повседневную деятельность Makes unable to perform daily activities
Гиперемия, отёк (мм) Hyperemia, edema (mm)	≤ 50	> 50	> 80
Температура (°C) Temperature (°C)	≤ 38	> 38	> 40

Результаты и обсуждение

При анализе вакцинального процесса определялись время начала, длительность и выраженность реакции. В качестве выраженности для каждого пациента, каждого типа и локализации (местные, общие) принималось максимальное значение за время наблюдения. Например, если пациент имел в один из дней сильную мышечную боль, а в остальные — слабую и среднюю головную боль, то его относили к группе пациентов со средней головной болью, и группе пациентов с сильной общей реакцией.

Результаты подсчета численности групп привитых с различными реакциями приведены в таблице 3. Группы не аддитивны, один пациент может быть представлен в одной или нескольких строках. Кроме абсолютного количества рассчитаны доли в процентах, в скобках для них указаны 95% доверительные интервалы. Наличие в когорте групп с малым (<4) и нулевым количеством случаев не позволяет получить достоверные

асимптотические оценки доверительных интервалов. В этом случае их границы рассчитывают, исходя не из приближенного, а из точного (биномиального) закона распределения частоты [15]. Этот подход распространен на все интервальные оценки в нашем исследовании. Биномиальное распределение, в отличие от нормального, не обладает симметрией, поэтому и полученные доверительные интервалы несимметричны.

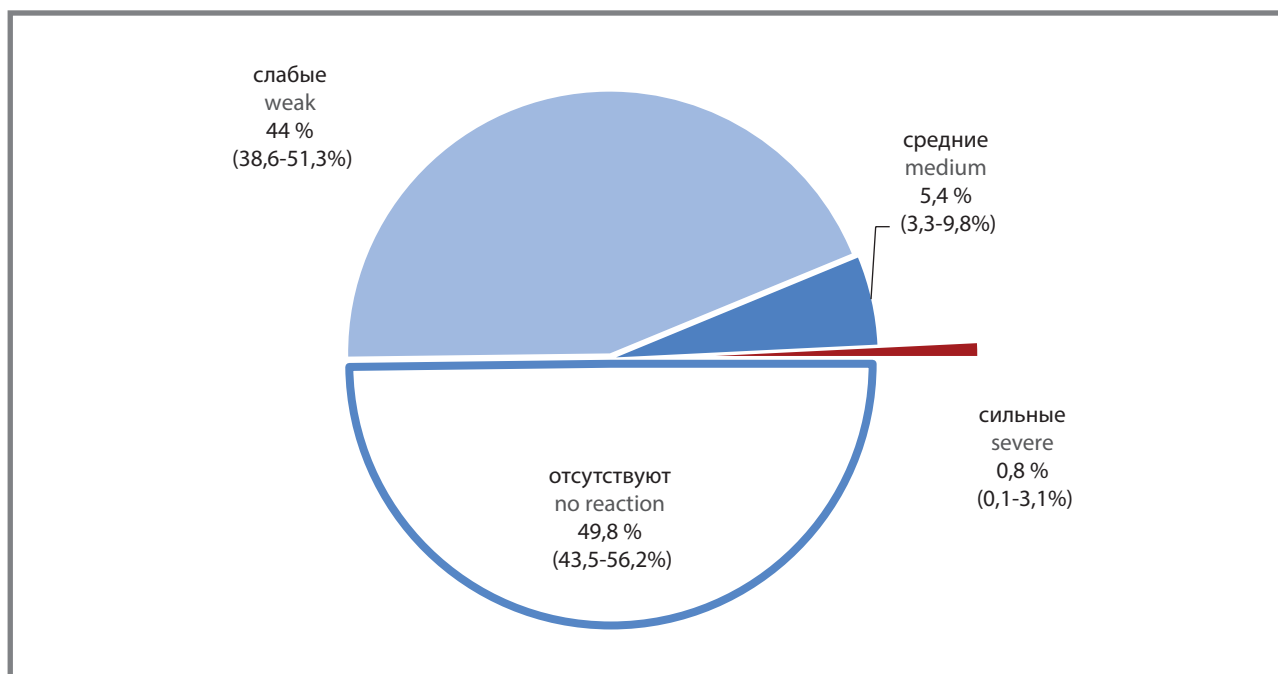
При сочетанной вакцинации против гриппа, коклюша, дифтерии и столбняка у 129 (50,2%) работников ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург» наблюдались различные вакцинальные реакции, как монотипические, так и смешанные. У 113 (44,0%) привитых отмечены слабые поствакцинальные реакции; у 14 человек (5,4%) – средние и у двух (0,8%) – сильные. Здесь и далее, если не указано, проценты рассчитаны от всей когорты (257 человек). Распределение всех реакций по выраженности, без разделения на типы и локализации, приведено на рисунке 1.

Таблица 3. Группы вакцинальных реакций по типам и выраженности
Table 3. Vaccine reactions groups by type and severity

Реакции Reactions	Отсутствие абс./% No reaction, abs/%	Наличие абс./% Reaction, abs/%	Слабая абс./% Weak, abs/%	Средняя абс./% Medium, abs/%	Сильная абс./% Severe, abs/%
Все реакции All reactions	128/49,8 (43,5–56,2)	129/50,2 (43,8–56,5)	113/44,0 (38,6–51,3)	14/5,4 (3,3–9,8)	2/0,8 (0,1–3,1)
Местные реакции Local reactions	171/66,5 (59,1–71,2)	86/33,5 (28,8–40,9%)	77/30,0 (25,3–36,9)	8/3,1 (1,5–6,7)	1/0,4 (0–2,4)
Боль в месте инъекции Pain at the injection site	202/78,6 (73,0–83,4)	55/21,4 (16,6–27,0)	47/18,3 (14–24)	8/3,1 (1,5–6,7)	– (0–1,6)
Гиперемия Hyperemia	221/86,0 (80,3–89,5)	36/14,0 (10,5–19,7)	34/13,2 (9,8–18,9)	1/0,4 (0–2,4)	1/0,4 (0–2,4)
Отек Edema	229/89,1 (83,7–92,2)	28/10,9 (7,8–16,3)	28/10,9 (7,8–16,3)	– (0–1,6)	– (0–1,6)
Общие реакции Systemic reactions	174/67,7 (60,4–72,3)	83/32,3 (27,7–39,6)	72/28,0 (23,2–34,6)	10/3,9 (2,1–7,8)	1/0,4 (0–2,4)
Температура Temperature	242/94,2 (89,7–96,4)	15/5,8 (3,6–10,3)	15/5,8 (3,6–10,3)	– (0–1,6)	– (0–1,6)
Общее недомогание Malaise	202/78,6 (73,0–83,4)	55/21,4 (16,6–27,0)	49/19,1 (14,7–24,8)	6/2,3 (1–5,6)	– (0–1,6)
Головная боль Headache	230/89,5 (84,1–92,5 %)	27/10,5 (7,5–15,7)	25/9,7 (6,9–14,9)	2/0,8 % (0,1–3,1)	– (0–1,6)
Мышечная боль Muscle pain	226/87,9 (82,4–91,1)	31/12,1 (8,9–17,6)	26/10,1 (7,2–15,2)	4/1,6 (0,4–4,4)	1/0,4 (0–2,4)

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 1. Частота вакцинальных реакций при сочетанной вакцинации Адасель и Ваксигрип
Figure 1. Frequency of vaccine reactions in combined Adasel and Vaxigrip vaccination



Те или иные *местные* реакции или их сочетания и чередования возникли у 86 человек (33,5%), из них у 77 (30,0%) – слабые местные реакции, у 8 человек (3,1%) – средние реакции, и сильная реакция наблюдалась только у одного пациента (0,4%). У вакцинированного было зафиксировано ПППИ в виде гиперемии в месте инъекции диаметром 120 мм длительностью 2 дня, сопряженное с болью средней тяжести в месте инъекции, легким отеком, а также системными проявлениями в виде плохого самочувствия и мышечной боли

средней тяжести. Общая длительность реакции составила 5 дней. Было применено симптоматическое лечение. Возможной причиной могла стать индивидуальная гиперчувствительность пациента к компонентам вакцины, о которой не было указаний в анамнезе. Важно заметить, что данный случай был одним из девяти наиболее значимых по проявлениям реакции, о чем сказано ниже, при этом фактически он не являлся серьезным ПППИ.

Распределение выраженности *общих* реакций численно практически повторяет таковое для

Рисунок 2. Вакцинальные реакции у привитых вакцинами Адасель и Ваксигрип
Figure 2. Localization of vaccine reactions in combined Adasel and Vaxigrip vaccination

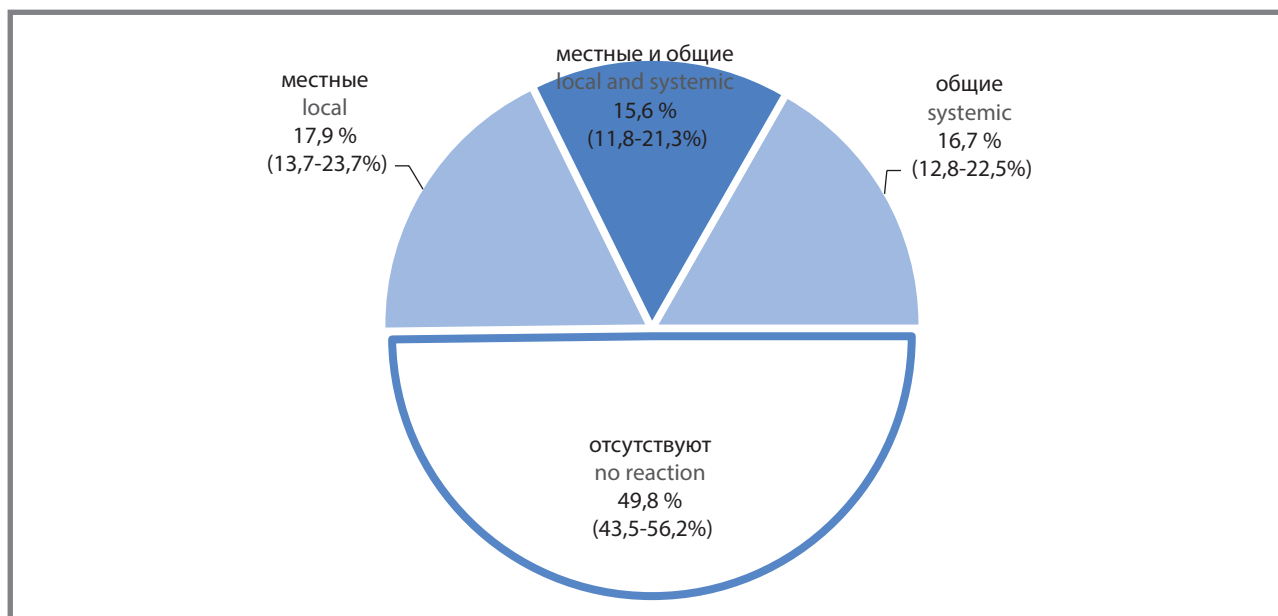


Таблица 4. Распределение вакцинальных реакций по длительности
Table 4. Vaccine reactions by duration

Длительность в днях Duration, day	Слабая абс./% Weak abs/%	Средняя абс./% Medium abs/%	Сильная абс./% Severe abs/%
1–4 дня 1–4 days	100/38,9% (34,4–47,1%)	6/2,3% (1–5,6%)	1/0,4% (0–2,4 %)
5–8 дней 5–8 days	13/5,1% (3–9,3 %)	8/3,1% (1,5–6,7 %)	1/0,4% (0–2,4 %)

местных. Соответственно, было всего 83 случая общих реакций (32,3%), из них 72 (28,0%) слабых, 10 (3,9%) средних и только у одного пациента (0,4%) зафиксирована сильная общая реакция – мышечная боль в первый день после вакцинации. У данного пациента в первый день также наблюдалась головная боль и общее недомогание слабой выраженности. Общая длительность реакций у него составила 2 дня. Стоит упомянуть, что тип реакции допускал только субъективную оценку тяжести состояния самим пациентом, фактически же данный случай являлся незначительным, и как по клинической картине, так и по формальным параметрам не вошел в число наиболее значимых случаев ПППИ в нашем исследовании.

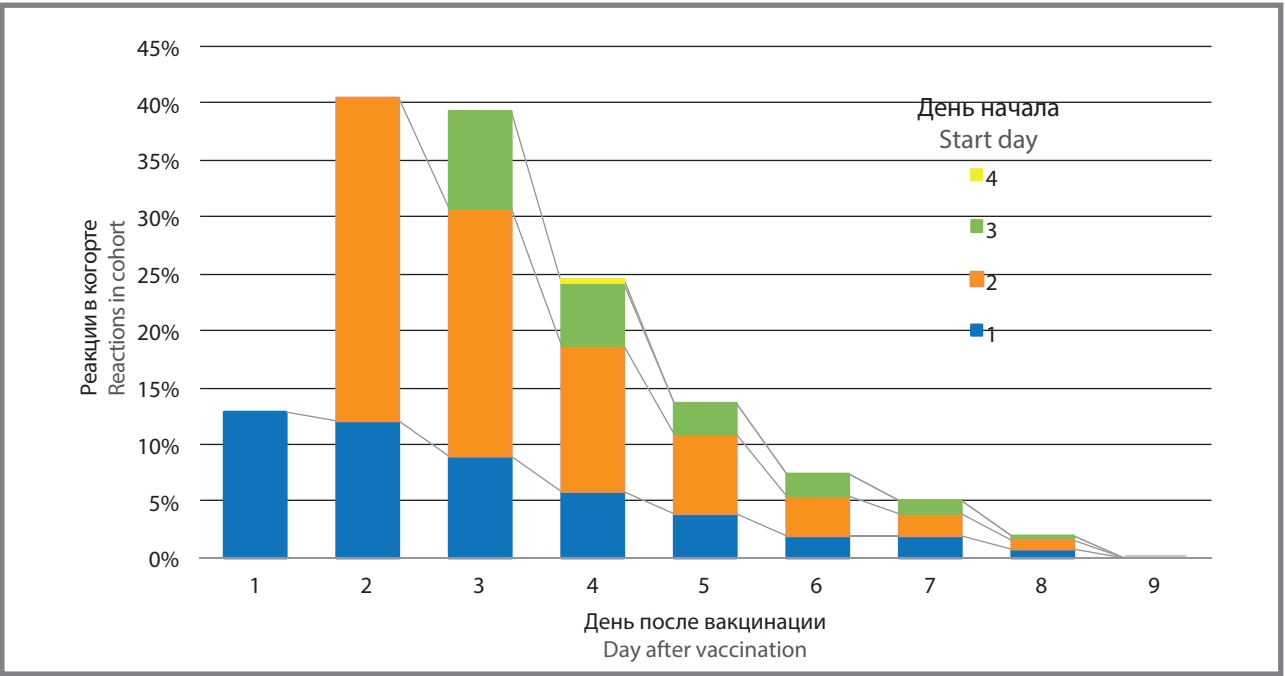
Несмотря на схожесть распределений местных и общих реакций по выраженности, не обнаружено значимой корреляции между этими величинами, что говорит об отсутствии непосредственной связи между появлением местной и общей реакции. У 40 привитых возникли одновременно и местные и общие реакции, только местные – у 46, только

общие – у 43 вакцинированных, что дает три почти равные по величине группы (рис. 2).

Кроме выраженности поствакцинальных реакций представляет интерес их длительность (табл. 4). Наиболее частыми, 77,5% всех поствакцинальных реакций или 38,9% (34,4–47,1%) от когорты, были слабые реакции длительностью от 1 до 4 дней. Во всех указанных случаях ПППИ не влияли на повседневную деятельность и не требовали даже симптоматического лечения, следовательно, являлись незначительными.

В остальных 29 случаях (из 129) реакции были более выраженными или более длительными. Из них к «наиболее тяжелым» нами были отнесены случаи средней и сильной выраженности с длительностью более 4 дней (9 случаев). Анализ указанных 9 случаев ПППИ показал, что 6 из них проявились у лиц с аллергическими заболеваниями в анамнезе. Развивались одновременно местные и общие побочные реакции нескольких типов (от 3 до 7 типов). Реакция регрессировала при применении симптоматического лечения и уменьшения ежедневной рабочей нагрузки. Такие проявления относятся

Рисунок 3. Динамика вакцинальных реакций при сочетанной вакцинации Адасель и Ваксигрип
Figure 3. Dynamics of vaccine reactions in combined Adasel and Vaxigrip vaccination



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

к нормальному течению вакцинального процесса, и фактически серьезными не являются, а выделяют- ся только на фоне остальных незначительных ПППИ.

Для определения наиболее вероятного време- ни начала реакции был проведен анализ дина- мики вакцинального процесса по дням (рис. 3). На диаграмме отражено относительное количество реакций в когорте в течение периода исследова- ния с разбивкой по дням начала реакций, но без учета их выраженности. Абсолютное большинство (99,2%) реакций начиналось в первые 3 дня (боль- шая часть во 2 и 3 день) после вакцинации.

Заключение

Иммунизация против коклюша, дифтерии, столбняка и гриппа у работников ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург» продемонстрировала без- опасность сочетанного применения вакцины Адасель и Ваксигрип. Безопасность применения отмечена у сотрудников всех возрастов с различными группа- ми здоровья и соматической фоновой патологией.

К ограничениям исследования необходи- мо отнести небольшой объем выборки, который

объясняется ограниченным количеством работ- ников Невьянского филиала ООО «Газпром транс- газ Екатеринбург». Тем не менее, данный объем позволяет делать общие выводы о безопасно- сти сочетанного применения вакцины Адасель и Ваксигрип, увеличение выборки позволит лишь сузить доверительные интервалы оценок.

В проведенном исследовании получен первый опыт организации сочетанной вакцинации про- тив коклюша, дифтерии, столбняка и гриппа у ра- ботников ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург». Показан высокий уровень безопасности данной иммунизации. Несмотря на имеющиеся отклоне- ния в показателях здоровья у сотрудников, риски серьезных ПППИ были минимальными: общих про- явлений зарегистрировано 1, местные проявления также были редкими – 1 случай.

По формальным критериям общая доля силь- ных реакций при сочетанной вакцинации Адасель и Ваксигрип составила менее 3,1%. Детальное рассмотрение каждого случая показало, что фак- тически даже сильные реакции в проведенном ис- следовании не относятся к серьезным ПППИ.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.
2. Решение аппаратного совещания «Об эпидемиологической ситуации по заболеваемости коклюшем и мерах профилактики в Свердловской области, в т. ч. в г. Екатеринбурге в 2019 г.» № 66-00-17/05-5172-2019. Управление Роспотребнадзора, Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, 2019.
3. Вакцинопрофилактика работающего населения: Руководство для врачей / Под ред. И. В. Бухтиярова, Н. И. Брико. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019.
4. Postels-Multani S., Wirsing von König C.H., Schmitt H.J., et al. Symptoms and complications of pertussis in adults // *Infection*. 1995. Vol. 23, N3. P. 139–142.
5. Trollfors B., Rabo E. Whooping cough in adults. // *BMJ*. 1981. Vol. 283, N 6293. P. 696–697.
6. De Serres G., Shadmani R., Duval B., et al. Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 182. P. 174–179.
7. Skowronski D.M., Buxton J.A., Hestrin M., et al. Carotid Artery Dissection as a Possible Severe Complication of Pertussis in an Adult: Clinical Case Report and Review // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Vol. 36, N 1. P. e1–e4.
8. Halperin S.A., Marrie T.J. Pertussis Encephalopathy in an Adult: Case Report and Review // *Clinical Infectious Diseases*. 1991. Vol. 13, N6. P. 1043–1047.
9. Lee G.M., Lett S., Schauer S., et al. Societal Costs and Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults // *Clinical Infectious Diseases*. 2004. Vol. 39, N 11. P. 1572–1580.
10. Михеева И. В., Салтыкова Т. С., Михеева М. А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений. // *Журнал инфектологии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 14–23.
11. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год (г. Москва, 29 декабря 2016 г.). Приложение № 8.1. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках Территориальной программы ОМС. Доступно на: https://www.mgfoms.ru/sites/default/files/prilozhenie_no_8.1_k_dopolnitelnomu_soglasheniyu_no_1_ot_28.02.2017.pdf.
12. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary. Доступно на: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.
13. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Доступно на: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf.
14. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (утв. Министерством здравоохранения РФ от 12 апреля 2019 г.). Доступно на: <https://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/10/15/1571128320.33652-1-23583.pdf>. Ссылка активна на 27 апреля 2020.
15. Дунин-Барковский И. В., Смирнов Н. В. Теория вероятностей и математическая статистика в технике (общая часть). М.: Гостехиздат, 1955.

References

1. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka; 2019 (In Russ).
2. Reshenie apparatnogo soveshchaniya «Ob epidemiologicheskoy situacii po zabolevaemosti koklyushej i merah profilaktiki v Sverdlovskoj oblasti, v t ch v g Ekaterinburge v 2019 g» №66-00-17/05-5172-2019. Upravlenie Federal'noj sluzhby po zashchite prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka po Sverdlovskoj oblasti, Federal'noe byudzhet- noe uchrezhdenie zdoravoohraneniya «Centr gigeny i epidemiologii v Sverdlovskoj oblasti»; 2019 (In Russ).
3. Vakcinoprofilaktika rabotayushchego naseleniya: Rukovodstvo dlya vrachej / Pod red IV Buhtiyarova, NI Briko. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2019 (In Russ).
4. Postels-Multani S., Wirsing von König C., Schmitt H., et al. Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection*. 1995; 23(3): 139–142. doi:10.1007/BF01793853
5. Trollfors B., Rabo E. Whooping cough in adults. *BMJ*. 1981; 283(6293): 696–697. doi:10.1136/bmj.283.6293.696
6. De Serres G., Shadmani R., Duval B., et al. Morbidity of Pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000; 182: 174–179. doi:10.1086/315648
7. Skowronski D, Buxton J, Hestrin M, et al. Carotid artery dissection as a possible severe complication of pertussis in an adult: clinical case report and review. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 36(1): e1–e4. doi:10.1086/344776
8. Halperin S, Marrie T. Pertussis Encephalopathy in an Adult: Case report and review. *clinical infectious diseases*. 1991; 13(6): 1043–1047. doi:10.1093/clinids/13.6.1043.
9. Lee G, Lett S, Schauer S, et al. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *clinical infectious diseases*. 2004; 39(11): 1572–1580. doi:10.1086/425006.
10. Mikheeva I, Saltykova T, Mikheeva M. Expediency and prospects of a vaccinal prevention of whooping cough without age restrictions. *Journal Infectology*. 2018; 10(4): 14–23. doi:10.22625/2072-6732-2018-10-4-14-23.
11. Tarifnoe soglasenie na oplatu medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj po territorial'noj programme obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya goroda Moskvy na 2017 god (Moscow, 29 Dec 2016). Prilozhenie N8.1. Tarifny na oplatu medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj v stacionarnykh usloviyakh po zakonchennym sluchayam lecheniya zabolevaniya v ramkah Territorial'noj programmy OMS. (In Russ.) Available at: https://www.mgfoms.ru/sites/default/files/prilozhenie_no_8.1_k_dopolnitelnomu_soglasheniyu_no_1_ot_28.02.2017.pdf.

12. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary. Available at: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules.
13. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. Available at: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf.
14. Metodicheskie rekomendacii po vyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavlenij posle immunizacii (utv Ministerstvom zdorooohraneniya RF ot 12 Apr 2019) (In Russ.) Available at: <https://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/10/15/1571128320.33652-1-23583.pdf>.
15. Dunin-Barkovskij IV, Smirnov NV. Teoriya veroyatnostej i matematicheskaya statistika v tekhnike (obshchaya chast'). Moscow: Gostekhizdat, 1955 (In Russ.).

Об авторах

- **Наталья Алексеевна Рослая** – д. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Уральского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист профпатолог Минздрава России в Уральском федеральном округе 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. +7 (912)616-40-80, nareslaya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-0360>.
- **Наталья Александровна Луговская** – начальник медицинской службы ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург», 620000, г. Екатеринбург, ул. Клары Цеткин, 14.
- **Игорь Олегович Холопов** – медицинский эксперт ООО «ЭйБиСи Медицина», 454091, г. Челябинск, ул. Пушкина, 60. ORCID: 0000-0001-7481-3790 SPIN-код: 9649-7810.

Поступила: 30.03.2020. Принята к печати: 20.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia A. Roslaya** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, of Department of Public Health and Healthcare of Ural State Medical University, st. Repin, 3. Yekaterinburg, Chief Non-staff Specialist Occupational Pathologist of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation in the Ural Federal District 620028, Russia. +7 (912)616-40-80, nareslaya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-0360>.
- **Natalya A. Lugovskaya** – Head of the Medical Service, Gazprom Transgaz Yekaterinburg LLC, Clara Zetkin str., 14, Yekaterinburg, 620000, Russia.
- **Igor O. Kholopov** – medical expert of ABC Medicine LLC, Pushkin str. 60, Chelyabinsk, 454091, Russia. ORCID: 0000-0001-7481-3790 SPIN: 9649-7810.

Received: 30.03.2020. Accepted: 20.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

На фоне пандемии COVID-19 страны ведут работу по сохранению иммунитета населения к заболеваниям, предупреждаемым вакцинацией (с сокращениями)

Иммунизация представляет собой и право, и обязанность. Обеспечение полноценной массовой вакцинации позволяет не только спасти жизни людей, но и предотвратить вспышки заболеваний, включая корь, которые могут тяжелым бременем лечь на экономику и системы здравоохранения, уже испытывающие стресс в связи с COVID-19.

«Всеобщий доступ к вакцинации изменил наше общество, однако необходимо поддержать это общественное благо, чтобы сохранять эффективность даже в трудные времена, – заявил директор Европейского регионального бюро ВОЗ д-р Hans Henri P. Kluge. – Будущая Европейская региональная программа иммунизации на период до 2030 г., которая будет основана на принципе справедливого доступа к иммунизации, является одной из флагманских инициатив в рамках Европейской рабочей программы (European Programme of Work)», – добавил он.

Первоочередное внимание к иммунизации в Италии

В феврале 2020 г. на фоне роста численности заболевших COVID-19 Италия как одна из наиболее пострадавших от пандемии стран Европейского региона была вынуждена перепрофилировать большинство медицинских работников, в особенности работавших в сфере инфекционных заболеваний, включая иммунизацию. Д-р Antonietta Filia, терапевт, научный сотрудник отдела инфекционных заболеваний итальянского Национального института здравоохранения и член Европейской технической консультативной группы экспертов по иммунизации, пояснила, что регионы Италии изменили предоставление услуг по иммунизации в соответствии с локальной эпидемиологической ситуацией по COVID-19 и мерами, принятыми для ее смягчения. «В регионе Ломбардия, который стал эпицентром пандемии COVID-19, региональные власти рекомендовали временно приостановить плановую вакцинацию с 24 февраля. Тем не менее, уже с 11 марта иммунизация была возобновлена частично, а с 14 апреля – восстановлена в полном объеме. Власти также особо подчеркнули важность создания механизма регистрации детей, пропустивших плановые прививки, и первоочередного обслуживания этих детей,

как только оказание услуг снова станет возможным», – пояснила она.

Вопросы сохранения услуг по иммунизации

В разных странах Европейского региона существуют значительные различия в текущей ситуации с COVID-19 и потенциале системы здравоохранения, причем ситуация стремительно меняется. Кроме того, в разных странах применяются разные подходы к поддержанию высокого уровня охвата плановой иммунизацией. В рекомендациях ЕРБ ВОЗ особо подчеркивается, что министерствам здравоохранения следует приложить все возможные усилия для поддержания высокого иммунитета среди населения на основе принципа справедливости.

Во время пандемии COVID-19 чрезвычайно важно, чтобы органы власти поддерживали доверие населения к иммунизации и системе здравоохранения в целом. Необходимые для этого меры включают в себя информирование медицинских работников и широкой общественности о продолжении услуг по иммунизации или любых изменениях в этой связи, а также родителей в том, что в целях создания безопасных условий для вакцинации на фоне пандемии COVID-19 принимаются все необходимые меры по профилактике и контролю инфекций. Кроме того, важно следить за количеством вакцинированных и в соответствующих случаях стремиться понять причины любого снижения охвата, включая препятствия для вакцинации.

В случае временного прекращения плановой иммунизации странам настоятельно рекомендуется разработать надежные планы туровой вакцинации и составить полные списки всех детей, отставших от графика вакцинации. При первой же возможности странам следует активизировать и возобновить предоставление услуг для устранения иммунных пробелов и предотвращения вспышек заболеваний, предупреждаемых вакцинацией.

Источник: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/news/news/2020/4/countries-working-to-sustain-population-immunity-to-vaccine-preventable-diseases-during-covid-19-pandemic>

Достижения и перспективы вакцинопрофилактики папилломовирусной инфекции и ассоциированных заболеваний

Г. Н. Минкина*

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Прошедшее десятилетие ознаменовано стремительными достижениями в области профилактики инфекций, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ) и ассоциированных заболеваний. **Цель.** В обзоре обобщен многолетний мировой опыт и рассмотрена доказательная база влияния национальных программ вакцинации против ВПЧ на распространенность ВПЧ-инфекции, заболеваемость генитальными кондиломами и предраковыми цервикальными поражениями в клинической практике. Представлены результаты модельных исследований эффективности различных стратегий вакцинации для создания коллективного иммунитета, гендерно-нейтральной вакцинации и потенциала для элиминации онкогенных типов ВПЧ. **Вывод.** Ликвидация ВПЧ-ассоциированных раков и, прежде всего, рака шейки матки, теперь является реалистичной перспективой.

Ключевые слова: ВПЧ, вакцинация, генитальные кондиломы, CIN, цервикальный рак

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Минкина Г. Н. Достижения и перспективы вакцинопрофилактики папилломовирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 110–118. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-110-118>.

Achievements and Prospects of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Associated Diseases

GN Minkina*

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after AI Evdakimov, Russian Federation

Relevance. The past decade has been marked by rapid advances in the prevention of human papillomavirus (HPV) infections and associated diseases. **Aims.** To sum up the accumulated experience and evidence base of the impact of national HPV vaccination programs on the prevalence of HPV infections, the incidence of genital warts and precancerous cervical lesions. **3. Conclusions.** To reach its full potential and have a greater and earlier impact on the population, gender-neutral and, if possible, multi-cohort HPV vaccination should be included in the national immunization calendar.

Key words: HPV, vaccination, genital warts, CIN, cervical cancer

No conflict of interest to declare.

For citation: Minkina GN. Achievements and Prospects of Vaccination against Human Papillomavirus Infection and Associated Diseases. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (2): 110–118 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-110-118>.

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенным вирусом, передаваемым половым путем, с которым к 45 годам встречаются 80% сексуально активных мужчин и женщин. Хотя большинство ВПЧ-инфекций носит транзитный характер и в течение двух лет самостоятельно разрешается, примерно в 10–15% случаев инфекция переходит в хроническое русло и может вызвать целый ряд заболеваний – от генитальных кондилом (ГК) до рака [1,2]. С персистирующими типами ВПЧ

высокого онкогенного риска связаны практически все случаи рака шейки матки (РШМ), большинство случаев рака влагалища и анального канала (80–90%), а также значительная доля рака полового члена (50%), вульвы (25%) и ротоглотки (30%) [3]. Генотипы ВПЧ высокого риска 16 и 18 вносят наибольший вклад в развитие выше перечисленных онкологических заболеваний и в совокупности являются причиной примерно 70% РШМ и 80–90% ВПЧ-ассоциированных новообразований других локализаций. Генотипы ВПЧ низкого онкогенного

* Для переписки: Минкина Галина Николаевна, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Телефон: +79037928215. E-mail: HYPERLINKmailto:minkinagn@mail.ru <mailto:minkinagn@mail.ru>. © Минкина Г. Н.

** For correspondence: Minkina Galina Nikolaevna, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdakimov, Delegatskaya st. 20/1, Moscow, 127473, Russia. +79037928215, minkinagn@mail.ru. © Minkina GN

риска 6 и 11 ответственны за 90% генитальных кондилом [1,4].

ВПЧ-инфекция вызывает до 4,5% всех новых случаев заболевания раком в мире (640 тыс. случаев), из которых 80% – рак шейки матки – четвертый по частоте в структуре онкологической заболеваемости и смертности от рака у женщин в глобальном масштабе [1,5]. В 2018 г. в мире зарегистрировано около 570 тыс. новых случаев РШМ (84% в развивающихся странах), умерло более 311 тыс. женщин (85% в странах с низким и средним уровнем дохода) [1]. Следствием ВПЧ-инфекции ежегодно в мире также являются 8 500 случаев рака вульвы, 12 тыс. влагалища, 35 тыс. анального рака, 13 тыс. полового члена и 38 тыс. головы и шеи [3].

В Российской Федерации распространенность ВПЧ высокого онкогенного риска в различных группах женского населения варьирует от 13 до 40% [6]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) населения РФ в 2015 г. на долю ассоциированных с ВПЧ-инфекцией приходилось 10% (около 32 тыс. случаев [7].

В 2017 г. в РФ среди женского населения зарегистрировано 17 587 новых случаев РШМ и 6,5 тыс. летальных исходов; более 2 тыс. новых случаев рака вульвы; более 500 – влагалища; 14 878 случаев рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса; 852 случаев ЗНО глотки. За 10 лет заболеваемость РШМ выросла с 17,5 на 100 тыс. женского населения (2007 г.) до 22,3 (2017 г.), что соответствует приросту 25,8%; показатель заболеваемости раком глотки среди женского населения за этот период увеличился с 0,73 до 1,08 на 100 тыс. населения (прирост 40,8%); раком прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса – с 15,9 до 18,8 на 100 тыс. населения (прирост 18,64%) [8].

Среди мужчин в 2017 г. абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса составило 15 040 случаев; полового члена 667 случаев; глотки – 4 666 случаев. За 10 лет (2007–2017гг.) среди мужчин показатель заболеваемости раком глотки на 100 тыс. населения вырос на 24,1%; раком прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса – на 24,2%; полового члена – на 51,7% [8].

Рак шейки матки играет существенную роль в структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин моложе 30 лет (7,1%), у женщин возрастной группы 30–39 лет занимает лидирующую позицию (23,1%), в возрастной группе 40–49 лет – второе место (17,3%) [8].

В течение десятилетий в развитых странах цитологический скрининг был краеугольным камнем профилактики РШМ, для ВПЧ-ассоциированных новообразований других локализаций популяционный скрининг не существует.

Эра вакцинопрофилактики заболеваний, связанных с ВПЧ, была открыта в 2006 г. В настоящее

время лицензированы три вакцины для профилактики ВПЧ-инфекции и ассоциированных заболеваний: двухвалентная против ВПЧ 16/18 (2ВПЧ), четырехвалентная против ВПЧ 6/11/16/18 (4ВПЧ) и девятивалентная против ВПЧ 6/11/16/18/31/33/45/52/58 (9ВПЧ). В РФ зарегистрированы 2ВПЧ- и 4ВПЧ-вакцины. ВПЧ-вакцины потенциально способны предупредить 70% (2ВПЧ и 4ВПЧ) и 90% (9ВПЧ) случаев рака, связанного с ВПЧ вакцинных типов. Кроме того, 4ВПЧ- и 9ВПЧ-вакцины на 90% сокращают распространенность ГК.

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обнародовала свою обновленную Позицию по использованию вакцин против ВПЧ, в которой рекомендовано всем странам внедрить ВПЧ-вакцинацию на национальном уровне для 9–14-летних подростков (и, если это возможно до 18 лет) [9]. Вместе с тем, клинические исследования продемонстрировали эффективность 4ВПЧ-вакцины и у взрослых женщин (26–45 лет), особенно у ДНК ВПЧ-негативных в начале исследования, и у молодых мужчин (до 26 лет) [10,11]. После изучения вакцины против ВПЧ была одобрена схема из трех прививок, в дальнейшем ВОЗ рекомендовала подросткам в возрасте 9–14 лет (для 4ВПЧ-вакцины 9–13 лет включительно) 2 прививки (с интервалом в 6 или 12 месяцев), поскольку иммунный ответ в этой возрастной группе при такой схеме вакцинации не уступал иммуногенности вакцин у женщин в возрасте 16–26 лет, получивших три прививки [9].

Эффективность программ вакцинации против ВПЧ в мире

По состоянию на январь 2020 г. 104 страны включили вакцину против ВПЧ в свои национальные программы иммунизации, в 41 из них реализуется стратегия гендерно-нейтральной вакцинации [12]. Поскольку мы вступили во второе десятилетие эры вакцинации против ВПЧ, постлицензионные исследования с использованием национальных регистров уже продемонстрировали эффективность вакцин на практике и их влияние на популяционном уровне.

Эффективность вакцины определяется как доля инфекций или заболеваний, предотвращаемых среди вакцинированных лиц, и оценивается путем сравнения заболеваемости среди вакцинированных и невакцинированных в аналогичных группах населения. Влияние вакцины трактуется путем сравнения распространенности инфекции или заболеваемости в определенной группе населения в эпоху вакцинации с сопоставимой популяцией в довакцинальный период или путем измерения тенденций на уровне популяции с течением времени [13].

Предполагается, что порядок доказательств эффективности вакцины на популяционном уровне будет отражать естественное течение ВПЧ-инфекции. К числу ранних доказательств относят снижение

среди молодых женщин и мужчин распространенности вакцинных типов вируса и заболеваемости генитальными кондиломами. Как только вакцинированная когорта достигнет возраста цервикального скрининга, должны стать очевидными среднесрочные результаты: снижение числа цервикальных поражений высокой степени (HSIL) – цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) 2/3 и аденокарциномы *in situ* (AIS). Ожидается, что показатели РШМ и других ВПЧ-ассоциированных раков будут снижаться только в долгосрочной перспективе, поскольку развитие рака после ВПЧ-инфекции занимает годы или даже десятилетия [14].

Оценка эффективности и глобального влияния вакцин против ВПЧ на основании первого десятилетия их использования была дана в ряде обзоров и анализов и базировалась, прежде всего, на результатах, полученных в Австралии – мировом лидере в области вакцинопрофилактики ВПЧ [15]. В 2007 г. Австралия была первой страной в мире, в которой развернулась национальная финансируемая государством программа вакцинации против ВПЧ с использованием четырехвалентной вакцины. Программа предусматривала плановую вакцинацию девочек в возрасте 12–13 лет и до 2009 г. навесывающую вакцинацию для женщин 14–26 лет. С 2013 г. в программу включены мальчики в возрасте 12–13 лет и навесывающая вакцинация для мальчиков 14–15 лет до конца 2015 г. [16]. С тех пор достигнут высокий уровень охвата вакцинацией для обоих полов: из тех австралийских подростков, которым в 2017 г. исполнилось 15 лет, полностью вакцинированы 80% девочек и 76% мальчиков [17].

ВПЧ-инфекция

В Австралии распространенность ВПЧ среди молодых женщин, особенно ВПЧ 6/11/16/18 типов, после введения национальной программы вакцинации существенно снизилась уже через несколько лет после старта программы. В сравнительном исследовании с участием женщин в возрасте 18–24 лет, посещающих клиники для Пап-тестирования, показано, что распространенность ВПЧ 6/11/16/18 типов снизилась с 29% в довакцинальный период (2005–2007 гг.) до 7% у вакцинированных женщин (2010–2012 гг.). По сравнению с выборкой до внедрения вакцины в клиническую практику скорректированные коэффициенты распространенности генотипов 6/11/16/18 ВПЧ составили 0,07 у полностью вакцинированных женщин и 0,65 у непривитых, что отражало наличие коллективного иммунитета. Скорректированная эффективность против вакцинных типов ВПЧ для полностью вакцинированных женщин составила 86% (95% ДИ 71–93) и 58% (95% ДИ 26–72) против невакцинных, но родственных генотипов (ВПЧ 31, 33 и 45) [18].

В более позднем австралийском исследовании с участием женщин в возрасте 18–35 лет, посещающих клиники планирования семьи для

цервикального скрининга, обнаружено, что при охвате тремя прививками 53,3% женщин (65,0% и 40,3% в возрасте 18–24 и 25–35 лет соответственно) распространенность вакцинных типов ВПЧ, уже измеренная через 4–5 лет после реализации программы, продолжала снижаться в более молодой возрастной группе (18–24 года) и имела место у женщин в возрасте 25–35 лет. Распространенность ВПЧ 6/11/16/18 типов среди женщин 18–24 лет снизилась с 22,7% (2005–2007 гг.) и 7,3% (2010–2012 гг.) до 1,5% в 2015 г. и среди женщин 25–35 лет – с 11,8% (2005–2007 гг.) до 1,1 % (2015 г.). В целом, распространенность типов, входящих в 4ВПЧ-вакцину, среди женщин в возрасте 18–35 лет снизилась на 92%. Даже несмотря на только 40% охват тремя прививками в подгруппе женщин 25–35 лет, которым на момент начала программы было 16–26 лет, распространенность вакцинных типов ВПЧ снизилась на 90%, по сравнению с такой же возрастной группой до начала программы [19].

Снижение распространенности ВПЧ наблюдалось также среди мужчин. Ретроспективный анализ около 1,5 тыс. образцов мочи и отделяемого уретры гетеросексуальных мужчин 25 лет и моложе, показал существенное снижение распространенности ВПЧ типов 6/11/16/18 между 2004 и 2015 гг. (от 20% до 3%), и резкое снижение у тех, кто моложе 21 года (от 31% до 0%). Это снижение, главным образом среди невакцинированных мужчин, вероятно, является следствием коллективного эффекта, полученного в результате вакцинации женщин [20].

Значительное снижение распространенности вакцинных типов вируса в целевых возрастных группах национальных программ иммунизации зарегистрировано также в странах Северной Америки, Европы, в Новой Зеландии. Так, распространенность ВПЧ 6/11 типов снизилась примерно на 70–80% у американских подростков и на 40–50% у американских 20-летних женщин в эпоху вакцинации по сравнению с довакцинальным периодом. У шведских женщин в возрасте 13–22 лет распространенность ВПЧ 6/11 снизилась на 40% и 72% соответственно. Распространенность ВПЧ 16/18 типов среди американских 20-летних женщин снизилась на 26–56% и примерно на 35–45% среди 13–22-летних женщин в Швеции, 20–25-летних в Германии и 15–19-летних в Бельгии.

Эффективность и влияние вакцинации против ВПЧ в разных исследованиях зависели от охвата вакцинацией в исследуемой популяции, возраста целевой для вакцинации когорты, реализации и продолжительности программ навесывающей вакцинации, временем между началом программы и анализом ее результатов, а также от продолжительности наблюдения [13].

Согласно данным глобального метаанализа в странах, где охват вакцинацией женщин составил не менее 50%, в 2007–2014 гг.

распространенность ВПЧ 16/18 у девочек 13–19 лет снизилась на 68%. Существенное снижение (28%) в этой возрастной группе девочек было также зарегистрировано для типов ВПЧ 31, 33 и 45, что предполагает наличие перекрестной защиты [21].

Генитальные кондиломы

Генитальные кондиломы – заболевание с коротким, около 12 месяцев, инкубационным периодом – ранний клинический маркер эффективности иммунизации 4ВПЧ-вакциной. Австралия первой и в наибольшей степени продемонстрировала влияние программы вакцинации против ВПЧ на снижение заболеваемости ГК. В значительной степени это связано с масштабной программой наверстывающей вакцинации [22], но более существенное снижение наблюдалось у молодых женщин, участвующих в школьной программе вакцинации [23–24]. По данным из восьми Центров сексуального здоровья, уже через 4 года после реализации программы заболеваемость ГК у женщин моложе 21 года снизилась на 92,6% и на 72,6% у женщин 21–30 лет [24]. В Центре сексуального здоровья в Мельбурне через 7 лет вакцинации (с 2004–2005 по 2013–2014 гг.) доля женщин с ГК в возрасте до 21 года сократилась с 18,4% до 1,1% [25].

Значительное влияние программа вакцинации женщин против ВПЧ оказала и на молодых, невакцинированных гетеросексуальных мужчин, что, вероятно, связано с эффектом коллективной защиты. Согласно данным из восьми Центров сексуального здоровья, через 4 года после начала реализации программы заболеваемость ГК у гетеросексуальных мужчин в возрасте до 21 года снизилась на 81,8% и на 51,1% у мужчин 21–30 лет [24]. Частота диагноза ГК по данным Центра сексуального здоровья Мельбурна с 2004–2005 гг. по 2013–2014 гг. снизилась у мужчин моложе 21 года с 11,3% до 2,8% и с 19,1% до 5,9% среди 21–32-летних [25].

Хотя генитальные кондиломы редко требуют стационарного лечения, национальный показатель госпитализаций, связанных с ГК, до начала вакцинации против ВПЧ в Австралии был существенным, с 2006–2007 по 2010–2011 гг. сократился на 89,9% и 72,7% у женщин в возрасте 12–17 лет и 18–26 лет соответственно, и на 38,3% у мужчин в возрасте 18–26 лет. В 2010–2011 гг. в больницы поступило на 1000 меньше пациентов с диагнозом ГК по сравнению со среднемноголетним числом госпитализированных по поводу ГК до реализации программы [26].

Подробная оценка влияния австралийской программы вакцинации на число случаев ГК в различных группах населения за 10-летний период была дана на основании информации, полученной из 43 Центров сексуального здоровья, включенных в систему эпиднадзора за ГК. Среди женщин австралиек в возрасте до 21 года отмечено снижение

числа новых случаев ГК на 96% (с 11,0% в 2007 г. до 0,5% в 2017 г.), в возрасте 21–30 лет – на 87% (с 10,7% в 2007 г. до 1,4% в 2017 г.), что отражает успешность кампании по вакцинации женщин в возрасте до 26 лет в 2007–2009 гг. Доля случаев ГК у женщин старше 30 лет в 2017 г. составила 3,4% [27].

У гетеросексуальных мужчин австралийцев в возрасте до 21 года наблюдалось снижение числа новых случаев ГК на 88% (с 9,3% в 2007 г. до 1,1% в 2017 г.), в том числе сокращение на 33% с 2013 г., когда была введена вакцинация мужчин. Снижение случаев ГК у мужчин в возрасте 21–30 лет составило 76% (с 16,6% в 2007 г. до 3,9% в 2017 г.), в том числе на 40% с 2013 г. Доля случаев ГК у мужчин старше 30 лет имеет тенденцию к снижению, начиная с 2010 г., и в 2017 г. составила 5,5%, сократившись на 53% [27].

В странах со средним или низким уровнем вакцинации на момент исследования (включая Францию, США, Канаду, Швецию, Бельгию, Германию и Новую Зеландию) снижение случаев ГК было менее значительным, варьируя от 5,5% до 72,1% в зависимости от возраста и рассматриваемого периода времени. Снижение в основном наблюдалось у молодых женщин, на которых распространялись программы вакцинации, и в некоторых исследованиях были обнаружены свидетельства коллективной защиты [13].

Предраковые заболевания шейки матки

Следующим доказательством эффективности вакцинации квадριвалентной вакциной против ВПЧ в Австралии стало снижение в прививаемых возрастных когортах частоты выявления интраэпителиальных поражений высокой степени, что документировано австралийскими регистрами цервикального скрининга как на уровне штатов, так и на национальном [15]. Так, в штате Квинсленд у женщин, посетивших клинику для первого Пап-теста с апреля 2007 г. по март 2011 г., продемонстрирована 46% эффективность вакцинации против гистологически подтвержденных HSIL и 34% против других гистологических и цитологических аномалий [28]. В штате Виктория через пять лет после внедрения программы вакцинации в школах у привитых женщин, получивших любое число прививок, показано снижение частоты выявления гистологически подтвержденных поражений высокой степени. Эффективность вакцины была самой высокой для CIN3/AIS (47,5%) у вакцинированных по полной схеме женщин [29].

Значительное снижение числа предраковых поражений шейки матки у молодых женщин также демонстрируют данные Национальной программы цервикального скрининга и Австралийского института здравоохранения и социального обеспечения. Наибольшее и раннее снижение HSIL наблюдалось в когорте женщин до 20 лет, у которых этот показатель в 2016 г. составил треть от его величины

в 2007 г. (3,9 и 11,6 на 1000 обследованных женщин соответственно). К 2011 г. национальный показатель HSIL также снизился у женщин 20–24 лет, а к 2014 г. и у 25–29-летних. В 2007–2016 гг. частота выявления HSIL у женщин в возрасте до 20 лет уменьшилась на 66%, в возрасте 20–24 лет – на 44% и на 22% у 25–29-летних [27].

Снижение частоты обнаружения у молодых женщин цервикальных поражений высокой степени документировано и в других странах, внедривших программы вакцинации против ВПЧ. Так, в Британской Колумбии (Канада) через 3 года после введения программы вакцинации против ВПЧ показатель CIN2+ у молодых женщин в возрасте 15–17 лет снизился на 86%, несмотря на охват вакцинацией ниже 70% [30]. В Швеции в 2006–2013 гг. для оценки влияния квадριвалентной вакцины на заболеваемость CIN2+ и CIN3+ была обследована общенациональная когорта девушек и молодых женщин в возрасте 13–29 лет. Оценка производилась на основании гистологически подтвержденных HSIL. Эффективность вакцинации против CIN2+ составила 64% для тех, кто начал прививаться до 17 лет, и 25% и 14% – в возрасте 17–19 лет и 20–29 лет соответственно. Эффективность вакцины против CIN3+ была аналогична эффективности вакцины против CIN2+ [31].

ВПЧ-ассоциированный рак

Первые результаты эффективности вакцин против ВПЧ в отношении ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний были получены в Финляндии. Анализ данных 7-летнего наблюдения (2007–2015 гг.) за более чем 27 тыс. женщин в возрасте 14–19 лет (более 9,5 тыс. вакцинированных, в том числе в рамках клинических исследований, и около 18 тыс. непривитых одинакового возраста). У вакцинированных женщин случаев ВПЧ-ассоциированных ЗНО не обнаружено, у непривитых зарегистрировано 10 случаев (восемь случаев рака шейки матки, один рак ротоглотки и один рак вульвы). Абсолютная эффективность вакцины (100%) является статистически значимой, хотя и с довольно широким доверительным интервалом (95% ДИ 16–100), по-видимому, из-за малой частоты заболеваний. Показатели заболеваемости другими, не связанными с ВПЧ распространенными видами рака, между невакцинированными и вакцинированными женщинами не различались [32].

Снижение заболеваемости РШМ среди молодых женщин в возрасте 15–34 лет после внедрения вакцинации против ВПЧ было документировано и в США, в исследовании на базе данных Национальной программы регистрации и эпиднадзора за раком в 2001–2014 гг. Среднегодовой уровень заболеваемости РШМ за 4 года в 2011–2014 гг. был на 29% ниже, чем в 2003–2006 гг. (6,0 против 8,4 на 1 000 000 человек, коэффициент заболеваемости – 0,71, 95% ДИ 0,64–0,80)

среди женщин в возрасте 15–24 лет и на 13,0% ниже среди женщин в возрасте 25–34 лет [33].

Влияние различных стратегий вакцинации

Первичной целевой группой в отношении профилактики РШМ, рекомендованной ВОЗ для вакцинации против ВПЧ, являются девочки в возрасте от 9 до 14 лет, до того, как они становятся сексуально активными, а первичный приоритет стратегий вакцинации – высокий уровень охвата прививками в этой целевой группе [9]. Математическое моделирование предсказывает, что иммунизация 2ВПЧ-вакциной девочек с охватом 80% приведет к снижению общей распространенности ВПЧ высокого риска на 55% и снижению распространенности персистирующих инфекций ВПЧ высокого риска на 55% у женщин. Кроме того, предполагается снижение на 42% распространенности ВПЧ среди мужчин, исключительно за счет коллективного иммунитета при охвате 80% девочек. Если такой высокий уровень охвата среди девочек не достигнут, все еще возможно косвенно снизить распространенность ВПЧ среди женщин за счет коллективного иммунитета, если в программу вакцинации включены также мальчики [34].

Реализация программ вакцинации только для девочек различается в зависимости от страны. Так, к концу 2014 г. в более развитых странах 33,6% женщин в возрасте 10–20 лет получили полный курс вакцинации, в менее развитых – только с 2,7% [35]. Поскольку программы только для девочек даже с умеренным (от 50% до 70%) охватом не достигают своих целей, активно обсуждается необходимость преодоления возрастных и гендерных ограничений при вакцинации против ВПЧ.

В 2016 г. Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации пересмотрела свою позицию и рекомендовала вакцинацию против ВПЧ девочек разного возраста, а не только одной возрастной группы. Вакцинация девочек в возрасте от 9 до 18 лет на момент внедрения вакцины против ВПЧ приведет к более быстрому и сильному эффекту, в силу увеличения когорты защищенных и коллективного иммунитета [9].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе Drolet M. с соавт. [36] представлена актуальная информация об эффективности в условиях реальной практики вакцинации против ВПЧ только девочек и дано сравнение влияния вакцинации на уровне популяции на распространенность ГК и CIN2+ в странах, которые внедрили стратегию вакцинации как для одной, так и для нескольких возрастных когорт. Анализировались данные за 8-летний период после начала вакцинации о 60 млн человек из 14 стран с высоким уровнем дохода. Результаты убедительно свидетельствуют о существенном влиянии программ вакцинации девочек на ВПЧ-инфекцию и ассоциированные заболевания. Спустя 5–8 лет от начала вакцинации распространенность ВПЧ 16 и 18 типов снизилась на 83% среди девочек в возрасте 13–19 лет

и на 66% среди женщин 20–24 лет. При этом сократилась распространенность ВПЧ 31, 33 и 45 типов среди девочек 13–19 лет на 54%. Число случаев ГК у лиц женского пола снизилось в возрастных группах 15–19 лет на 67%, 20–24 – на 54% и 25–29 лет – на 31%. У мальчиков в возрасте 15–19 лет число случаев ГК снизилось на 48%, а среди мужчин в возрасте 20–24 – на 32%. После 5–9 лет вакцинации число CIN2+ снизилось на 51% среди обследованных девочек в возрасте 15–19 лет и на 31% среди женщин в возрасте 20–24 лет [36].

Одним из ключевых результатов этого анализа является демонстрация более значительного и быстрого прямого влияния вакцинации, более выраженных коллективных эффектов в странах с многокогортной вакцинацией и высоким охватом целевой популяции по сравнению со странами с однокогортной вакцинацией или низким уровнем охвата плановой вакцинацией. После 5–8 лет реализации программ в странах с многокогортной вакцинацией и высоким охватом, снижение числа диагнозов ГК было на 44% больше среди девочек 15–19 лет, чем у девочек того же возраста в странах с однокогортной вакцинацией или низким охватом, а редукция CIN2+ была больше на 100%. Снижение уровня ГК среди мальчиков 15–19 лет было на 85% больше, чем среди мальчиков того же возраста в странах с однокогортной вакцинацией или низким охватом плановой вакцинацией. Влияние многокогортной вакцинации было сильным и при ограничении анализов странами с высоким охватом плановой вакцинацией [36].

Однако оптимальное количество возрастных групп для вакцинации может зависеть от ситуации с ВПЧ-инфекцией в конкретной стране и ее финансовых возможностей. Так, в странах с высоким уровнем дохода вакцинация нескольких когорт в возрасте до 18 лет является высокоэффективной и экономически выгодной. Но экономическая эффективность в расчете на дозу вакцины снижается в возрастных группах старше 18 лет, поскольку значительная часть лиц уже инфицирована вакцинными типами ВПЧ до вакцинации, и всем кто старше 14 лет, рекомендуются три прививки. Следовательно, решение о количестве возрастных когорт, подлежащих вакцинации, является компромиссом между целями максимального воздействия на уровне населения и возврата инвестиций [22,36].

Математические модели, которые широко используются для обоснования решений о вакцинации против ВПЧ, прогнозируют, что, если охват вакцинацией девочек низкий или умеренный, включение в программу мальчиков может снизить распространенность ВПЧ у обоих полов и привести к адекватному инфекционному контролю. Ввиду биологических характеристик и медленного клиренса, ВПЧ 16 типа устранить труднее, чем другие типы ВПЧ высокого риска. Эрадикация ВПЧ 16 и 18 типов достигается охватом 70% и 55% соответственно, при использовании стратегии

вакцинации, нейтральной по признаку пола, в отличие от 90% и 80% охвата вакцинацией только девочек [34]. Большинство этих прогнозов подтверждают результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивалось влияние программ иммунизации 2ВПЧ-вакциной только девочек и гендерно-нейтральных программ, реализованных на четырех когортах подростков в Финляндии [37]. Научное обоснование необходимости гендерно-нейтральной вакцинации для достижения конечной цели вакцинации против ВПЧ – ликвидации ВПЧ высокого риска, подробно представлено в систематическом обзоре и метаанализе Lehtinen M с соавт. Авторы заключают, что организованная политика гендерно-нейтральной вакцинации позволит ликвидировать большинство онкогенных типов ВПЧ и ассоциированных заболеваний уже при умеренном (50–70%) охвате вакцинацией [38].

В систематическом обзоре и метаанализе Brisson M с соавт. обобщены прогнозы 16 независимых моделей эффективности иммунизации 4ВПЧ-вакциной для определения защищенности различных когорт; дополнительной пользы вакцинации мальчиков и потенциала для ликвидации вакцинных типов ВПЧ. Результаты метаанализа свидетельствуют, что программой вакцинации только для девочек с охватом 40% будут защищены 53% женщин и 36% мужчин, при таком же охвате прививками мальчиков и девочек число защищенных женщин и мужчин увеличится на 18% и 35% соответственно. Элиминация же ВПЧ 16, 18, 6 и 11 типов возможна, если достигнут охват 80% девочек и мальчиков, и при условии долгосрочной эффективности вакцины [39].

Таким образом, гендерно-нейтральный подход к вакцинации может обеспечить преимущества, как для мужчин, так и для женщин, особенно в условиях низких показателей вакцинации женщин. Кроме того, если охват падает, гендерно-нейтральная вакцинация обеспечивает большую устойчивость программы, т. е. поддержание ее эффективности [40].

От контроля к элиминации рака шейки матки

Убедительные доказательства эффективности вакцин в профилактике распространения ВПЧ-инфекции инициировали дискуссии о том, что настало время перейти от контроля к элиминации заболеваний, связанных с ВПЧ. Раннее внедрение вакцинации, скрининг на основе ВПЧ-теста и широкое внедрение обеих программ (вакцинации и скрининга) позиционируют Австралию как первую страну, которая, вероятно, устранил РШМ. После внедрения в 1991 г. Национальной программы цервикального скрининга с цитологическим исследованием каждые 2 года женщин 18–69 лет заболеваемость РШМ в Австралии снизилась у женщин старше 25 лет примерно на 50% и в настоящее время является одной и самых низких в мире [41]. 1 декабря 2017 года

Review

Австралия перешла к обновленной программе, которая включает первичный ВПЧ-тест каждые 5 лет для женщин в возрасте 25–74 лет [42]. В 2018 г. три прививки 4ВПЧ-вакциной в Австралии заменили на 2 прививки 9ВПЧ-вакциной, которая будет защищать против типов ВПЧ, вызывающих около 90% случаев рака шейки матки [43].

В исследовании Hall MT с соавт. на базе хорошо разработанной и проверенной модели Policy1-Cervix, состоящей из динамической модели трансмиссии ВПЧ, вакцинации, естественной истории и канцерогенеза, которая накладывается на модель цервикального скрининга, дана оценка и прогноз по стандартизированной по возрасту заболеваемости РШМ в Австралии в 2015–2100 гг. В настоящее время в Австралии стандартизированная по возрасту заболеваемость РШМ составляет 7 на 100 тыс. женщин. По прогнозу, если вакцинация и скрининг с высоким охватом сохранятся, заболеваемость РШМ в Австралии будет менее 6 на 100 тыс. женщин к 2020 г. (в 2018–2022 гг.), менее 4 на 100 тыс. женщин к 2028 г. (2021–2035 гг.) и менее 1 на 100 тыс. женщин к 2066 г. (2054–2077 гг.). Стандартизированный по возрасту

показатель смертности от РШМ к 2034 г. (диапазон 2025–2047 гг.) прогнозируется менее чем 1 на 100 тыс. женщин. Таким образом, если потенциальным порогом элиминации РШМ считать 4 на 100 тыс. женщин, Австралия, вероятно, достигнет этого контрольного показателя в течение следующих 20 лет. Однако и после этого необходимо будет продолжать и скрининг, и вакцинацию, чтобы сохранять очень низкий уровень заболеваемости и смертности от цервикального рака [44].

Заключение

Накопленный в мире за более чем 10-летний период опыт убедительно доказывает существенное влияние программ вакцинации против ВПЧ на уровень распространения ВПЧ-инфекции, генитальных кондилом и предраковых цервикальных поражений. Для полной реализации своего потенциала и более значительной и ранней защиты населения гендерно-нейтральная и, по возможности, многокортная вакцинация против ВПЧ должна быть включена в Национальный календарь профилактических прививок нашей страны.

Литература

1. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer, 24.01.2019. Доступно на: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer)
2. Bruni L. The frequency of HPV infection worldwide. HPVWorld. March 2018, Year 2 № 35. Доступно на: <https://www.hpvworld.com>.
3. de Martel C., Plummer M., Vignat J. et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15; 141(4): 664–670. doi: 10.1002/ijc.30716.
4. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47: 14–26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
5. de Sanjosé, S. Tsu V.D. Spectrum of HPV related diseases. HPVWorld. March 2018, Year 2 № 36. Доступно на: <https://www.hpvworld.com>.
6. Bruni L, Albero G, Serrano B et al. IICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 10 December 2018. Доступно на: <https://hpvcentre.net/index.php>.
7. Грецова О. П., Костин А. А., Самсонов Ю. В. и др. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине 2017; 4(3): 33–50. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-4>.
8. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. 250 с.
9. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017 Oct 13;35(43):5753–5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069. Доступно на: <http://www.who.int/wer>.
10. Arbyn M., Xu L., Simoes C. et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. May 9; 5:CD009069.
11. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3; 364(5): 401–11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537.
12. WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update January 2020. Доступно на: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en.
13. Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N. et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63(4): 519–27. doi: 10.1093/cid/ciw354.
14. Mav P.J., Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine*. 2018 Aug 28; 36(36): 5416–5423. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.113.
15. Patel C., Brotherton J.M., Pillsbury A. et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018 Oct; 23(41). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
16. Department of Health and Ageing. Immunise Australia program: human papillomavirus (HPV). February 14, 2013. Доступно на: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>.
17. The National Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Program Register. Доступно на: <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data>.
18. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Oct;14(10):958–66. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70841-2. Epub 2014 Aug 5.
19. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 2018 Apr 23;217(10):1590–1600. doi: 10.1093/infdis/jiy075.
20. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan; 17(1): 68–77. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5.
21. Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 May; 15(5): 565–80. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
22. Drolet M, Laprise JF, Brotherton JML et al. The Impact of Human Papillomavirus Catch-Up Vaccination in Australia: Implications for Introduction of Multiple Age Cohort Vaccination and Postvaccination Data Interpretation. *J Infect Dis*. 2017 Dec 5; 216(10): 1205–1209. doi: 10.1093/infdis/jix476.
23. Read TRH, Hocking JS, Chen MY et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011; 87(7): 544–7. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050234>.
24. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346(apr181):f2032. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2032>.
25. Chow EPF, Read TRH, Wigan R et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2015; 91(3): 214–9. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051813>.
26. Smith MA, Liu B, McIntyre P, et al. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1; 211(1): 91–9. doi: 10.1093/infdis/jiu370.

27. Kirby Institute. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: annual surveillance report 2018. Sydney: Kirby Institute, UNSW Sydney; 2018. Досмунно на: https://kirby.unsw.edu.au/sites/default/files/kirby/report/KI_Annual-Surveillance-Report-2018.pdf.
28. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348(mar04 2):g1458. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1458>.
29. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*. 2013; 11(1): 227. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-227>.
30. Ogilvie GS, Naus M, Money DM et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis. *Int J Cancer*. 2015 Oct 15; 137(8): 1931–7. doi: 10.1002/ijc.29508.
31. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016 Jun 15; 138(12): 2867–74. doi: 10.1002/ijc.30035.
32. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer*. 2018 May 15; 142(10): 2186–2187. doi: 10.1002/ijc.31231.
33. Guo F, Cofie L E, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med*. 2018 Aug; 55(2): 197–204. doi: 10.1016/j.amepre.2018.03.013.
34. Vänskä S, Auranen K, Leino T, et al. Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: a mathematical modelling approach. *PLoS One*. 2013 Aug 29; 8(8): e72088. doi: 10.1371/journal.pone.0072088. eCollection 2013.
35. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Jul; 4(7): e453–63. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-7.
36. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019 Jun 26. pii: S0140-6736(19): 30298–3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
37. Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomised (III). *Int J Cancer*. 2018 Nov 1; 143(9): 2299–2310. doi: 10.1002/ijc.31618.
38. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, et al. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases – scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Feb; 18(2): 153–160. doi: 10.1080/14760584.2019.1568876.
39. Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*. 2016 Nov; 1(1): e8–e17. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30001-9.
40. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, et al. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis*. 2016 Jan 15; 213(2): 199–205. doi: 10.1093/infdis/jiv368.
41. Smith M, Canfell K. Impact of the Australian National Cervical Screening Program in women of different ages. *Med J Aust* 2016; 205: 359–64.
42. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Dec 4, 2017. Досмунно на: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening.
43. Office of the Prime Minister of Australia. A new vaccine to strengthen the health of young Australians. Oct 8, 2017. Досмунно на: <http://parlinfo.aph.gov.au/parlInfo/search/display/display.w3p;query=Id%3A%22media%2Fpressrel%2F5562151%22>.
44. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019 Jan; 4(1): e19–e27. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X.

References

1. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer, 24.01.2019. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
2. Bruni L. The frequency of HPV infection worldwide. *HPVWorld*. March 2018, Year 2 № 35. Available at: <https://www.hpvworld.com/>
3. de Martel C., Plummer M., Vignat J. et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017 Aug 15; 141(4): 664–670. doi: 10.1002/ijc.30716.
4. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47: 14–26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
5. de Sanjosé, S. Tsu V.D. Spectrum of HPV related diseases. *HPVWorld*. March 2018, Year 2 № 36. Available at: <https://www.hpvworld.com/>
6. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 10 December 2018. Available at: <https://hpvcentre.net/index.php>.
7. Gretssova O.P., Kostin A.A., Samsonov Y.V. et al. Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4(3): 33–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-4>.
8. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed.: Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: MNI OI im. P.A. Herzen - branch of the NWRTC of the Ministry of Health of Russia; 2018: 250 (In Russ.).
9. WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017 Oct 13; 35(43): 5753–5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069. Available at: <http://www.who.int/wer>.
10. Arbyn M, Xu L, Simoes C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. May 9; 5:CD009069.
11. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 Feb 3; 364(5): 401–11. doi: 10.1056/NEJMoa0909537.
12. WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update January 2020. Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en.
13. Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N. et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15; 63(4): 519–27. doi: 10.1093/cid/ciw354.
14. Mavet P.J., Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine*. 2018 Aug 28; 36(36): 5416–5423. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.113.
15. Patel C., Brotherton J.M., Pillsbury A. et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018 Oct; 23(10): 1700737. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.10.1700737.
16. Department of Health and Ageing. Immunise Australia program: human papillomavirus (HPV). February 14, 2013. Available at: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>.
17. The National Human Papillomavirus (HPV) Vaccination Program Register. Available at: <http://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data>.
18. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Oct;14(10):958–66. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70841-2. Epub 2014 Aug 5.
19. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 2018 Apr 23;217(10):1590–1600. doi: 10.1093/infdis/jiy075.
20. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jan; 17(1): 68–77. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5.
21. Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015 May; 15(5): 565–80. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
22. Drolet M, Laprise JF, Brotherton JML et al. The Impact of Human Papillomavirus Catch-Up Vaccination in Australia: Implications for Introduction of Multiple Age Cohort Vaccination and Postvaccination Data Interpretation. *J Infect Dis*. 2017 Dec 5; 216(10): 1205–1209. doi: 10.1093/infdis/jix476.
23. Read TRH, Hocking JS, Chen MY et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011; 87(7): 544–7. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2011-050234>.
24. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346(apr18):f2032. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2032>.
25. Chow EPF, Read TRH, Wigan R et al. Ongoing decline in genital warts among young heterosexuals 7 years after the Australian human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2015; 91(3): 214–9. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051813>.
26. Smith MA, Liu B, McIntyre P, et al. Fall in genital warts diagnoses in the general and indigenous Australian population following implementation of a national human papillomavirus vaccination program: analysis of routinely collected national hospital data. *J Infect Dis*. 2015 Jan 1; 211(1): 91–9. doi: 10.1093/infdis/jiu370.
27. Kirby Institute. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: annual surveillance report 2018. Sydney: Kirby Institute, UNSW Sydney; 2018. Available at: https://kirby.unsw.edu.au/sites/default/files/kirby/report/KI_Annual-Surveillance-Report-2018.pdf.
28. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348(mar04 2):g1458. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1458>.

29. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013; 11(1): 227. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-227>.
30. Ogilvie GS, Naus M, Money DM et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis. *Int J Cancer.* 2015 Oct 15; 137(8): 1931–7. doi: 10.1002/ijc.29508.
31. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. *Int J Cancer.* 2016 Jun 15; 138(12): 2867–74. doi: 10.1002/ijc.30035.
32. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018 May 15; 142(10): 2186–2187. doi: 10.1002/ijc.31231.
33. Guo F, Cofie L E, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med.* 2018 Aug; 55(2): 197–204. doi: 10.1016/j.amepre.2018.03.013.
34. Vänskä S, Auranen K, Leino T, et al. Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: a mathematical modelling approach. *PLoS One.* 2013 Aug 29; 8(8): e72088. doi: 10.1371/journal.pone.0072088. eCollection 2013.
35. Bruni, L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016 Jul; 4(7): e453–63. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30099-7.
36. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019 Jun 26. pii: S0140-6736(19): 30298–3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
37. Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomised (III). *Int J Cancer.* 2018 Nov 1; 143(9): 2299–2310. doi: 10.1002/ijc.31618.
38. Lehtinen M, Baussano I, Paavonen J, et al. Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases – scientific basis for global public health policies. *Expert Rev Vaccines.* 2019 Feb; 18(2): 153–160. doi: 10.1080/14760584.2019.1568876.
39. Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health.* 2016 Nov; 1(1): e8–e17. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30001-9.
40. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, et al. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis.* 2016 Jan 15; 213(2): 199–205. doi: 10.1093/infdis/jiv368.
41. Smith M, Canfell K. Impact of the Australian National Cervical Screening Program in women of different ages. *Med J Aust* 2016; 205: 359–64.
42. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Dec 4, 2017. Available at: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening.
43. Office of the Prime Minister of Australia. A new vaccine to strengthen the health of young Australians. Oct 8, 2017. Available at: <http://parlinfo.aph.gov.au/parlInfo/search/display/display.w3p;query=Id%3A%22media%2Fpressrel%2F5562151%22>.
44. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2019 Jan; 4(1): e19–e27. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X.

Об авторе

- **Галина Николаевна Минкина** – д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, 127473 Россия, Москва, ул. Делегатская 20/1. +79037928215, minkinagn@mail.ru.

Поступила: 10.04.2020. Принята к печати: 30.04.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Galina N. Minkina** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Delegatskaya st. 20/1, Moscow, 127473, Russia. +79037928215, minkinagn@mail.ru.

Received: 10.04.2020. Accepted: 30.04.2020. 10.04.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Всемирный день борьбы с туберкулезом 2020 г.

В 2020 г. особое внимание в рамках Всемирного дня борьбы с туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ уделено важнейшей роли медсестер в ликвидации этой предотвратимой и поддающейся лечению болезни. В нашем Регионе туберкулезом (ТБ) до сих пор ежегодно заболевают около 275 000 человек. Проводимые в этот день мероприятия направлены на повышение информированности населения о данной проблеме и стимулирование принятия необходимых мер для окончательной ликвидации ТБ.

Медсестры работают на переднем крае борьбы с ТБ, помогая пациентам проходить длительный и сложный курс лечения. Они также играют важную роль в распространении достоверной информации и укреплении здоровья людей, содействуя борьбе со стигмой и повышению осведомленности населения о способах профилактики ТБ.

Новый отчет по мониторингу и эпиднадзору за ТБ в Европейском регионе, издаваемый ЕРБ ВОЗ совместно с Европейским центром профилактики и контроля заболеваний (ECDC), опубликован в преддверии Всемирного дня борьбы с ТБ.

Информационный бюллетень – Туберкулез в Европейском регионе ВОЗ (2020) (Анонс)

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в борьбе с туберкулезом (ТБ), это заболевание все еще представляет угрозу для общественного здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ.

За последние 10 лет количество новых случаев ТБ снижалось, в среднем, на 5% в год – самый быстрый темп снижения среди всех регионов ВОЗ. Однако частота успешного лечения новых случаев и рецидивов ТБ составила 77%, что остается одним из самых низких показателей среди регионов ВОЗ.

Источники: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2020/03/world-tuberculosis-day-2020>

<http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2020/03/world-tuberculosis-day-2020/fact-sheet-tuberculosis-in-the-who-european-region-2020>

Эпидемиология Вакцинопрофилактика

- ООО «Нумиком» доводит до сведения подписчиков, что для своевременного получения вами журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» в 2020 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 2020 год. После оплаты счета прислать по электронной почте скан документа, подтверждающего оплату.

Доставка журналов включена в стоимость подписки.

Стоимость подписки на 2020 год через редакцию с учетом почтовых расходов и НДС: одного экземпляра – 550 рублей, на полугодие – 1650 рублей, на год – 3300 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) Платательщик (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) Платательщик (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)

**ЭФФЕКТИВНОЙ МЕРОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ГРИППА И ЕГО
ОСЛОЖНЕНИЙ ЯВЛЯЕТСЯ ВАКЦИНАЦИЯ**

Ультрикс® | Квадри | ФОРТ

РУ № ЛП-005594 ОТ 19 ИЮНЯ 2019 Г.

ЧЕТЫРЕХВАЛЕНТНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ РАСЩЕПЛЕННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА



ПРОИЗВОДСТВО

Российское производство полного цикла по стандартам GMP. Действующие вещества – антигены вирусов гриппа – получают из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных отдельно в развивающихся куриных эмбрионах



СОСТАВ

Первая российская вакцина для профилактики гриппа, отвечающая всем рекомендациям ВОЗ по составу и количеству гемагглютинаина каждого штамма вируса гриппа, всего в одной дозе вакцины содержится 60 мкг антигенов. Без консервантов, стабилизаторов и адъювантов



РЕЗУЛЬТАТ

Соответствует критериям иммуногенности для инактивированных гриппозных вакцин, принятых в Евросоюзе и Российской Федерации



ПРИМЕНЕНИЕ

Однократное введение вакцины Ультрикс® Квадри формирует стойкий длительный иммунитет

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ - инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кокаральным имплантом или планирующейся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентами, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет - в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы - с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25°С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капел Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

PP-PNA-RUS-0156 Июнь 2018
На правах рекламы

