

2020

СЕНТЯБРЬ-ОКТАБРЬ
SEPTEMBER-OCTOBER

Том 19, № 5

Vol. 19, No 5

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

Вакцины против Covid-19: сравнительная
оценка рисков аденовирусных векторов

4

Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация:
факты и возможности

18

Современные тенденции в эпидемиологии
бешенства в Республике Беларусь

41



Защита с широким охватом серогрупп менингококка*1

Высокая иммуногенность, в том числе у детей раннего возраста¹

Снижение частоты носительства в популяции и формирование коллективного иммунитета²

Современная конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина с 15-летним опытом клинического применения в мире³

Эффективная и безопасная защита от менингококков А, С, Y, W для детей с 9 месяцев, детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых



- Около 15 лет используется в мире⁶
- Зарегистрирована в более чем **70-ти странах⁶**
- Включена в календари в 35 странах мира (в том числе в США, Канаде, Италии, Испании, Швейцарии, Англии, Греции)⁷

В России вакцинация от менингококковой инфекции включена в **эпид. часть Национального календаря профилактических прививок для групп риска⁴**



- Произведено более 100 миллионов доз⁵
- Удобная полностью жидкая форма позволяет **минимизировать риск ошибок и сократить время одной инъекции⁸**



- В России применяется с 2015 г.
- Поставляется в 85 регионов России

К ГРУППАМ РИСКА ПО МИ ОТНОСЯТСЯ:⁵



дети до 5 лет
(в связи с высокой заболеваемостью в данной возрастной группе);



подростки в возрасте 13-17 лет
(в связи с повышенным уровнем носительства возбудителя в данной возрастной группе);



профессиональные группы
(призывники, студенты, спортсмены, паломники на хадж, медицинские работники про профилю «инфекционные болезни», работники промышленных предприятий и вахтовые работники)



Самым надежным и эффективным способом профилактики менингококковой инфекции является вакцинация

Краткая инструкция: **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Менактра. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002636. **СОСТАВ:** Одна доза (0,5 мл) содержит: активные вещества: мультивалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель — дифтерийный анатоксин). Полисахариды серогрупп А, С, Y и W-135 по 4 мкг каждого. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135 у лиц в возрасте от 9 мес. до 55 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** известная гиперчувствительность к системным проявлениям к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение другой вакцины, включающей те же компоненты; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** характер и частота выявленных в исследовании побочных эффектов различались в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 9 до 18 мес. в течение 7 дней после вакцинации наиболее часто отмечались: чувствительность в месте инъекции и болезненность. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались: болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались: болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению. Для ознакомления с другими побочными эффектами и частотой их возникновения, с мерами предосторожности при применении, способом применения, дозами и составом, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



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)

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

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

Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов
Е. П. Харченко 4

Оригинальные статьи

Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация: факты и возможности
Б. В. Каральник, Б. И. Алимбекова, Л.Т. Ералиева18

Уровень менингококкового носительства и генотипирование штаммов *N. meningitidis* в группе трудовых мигрантов
М. А. Королева, М. И. Грицай, К. О. Мионов, Н. Н. Фомкина, И. С. Королева, И. И. Гапонова, А. С. Есьман, В. П. Буланенко, Ю. Г. Янушевич, А. А. Шеленков, В. В. Каптелова, Ю. В. Михайлова25

Частота и факторы риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом сердце
В. И. Сергеевнин, Л. Г. Кудрявцева, А. И. Золотухина34

Современные тенденции в эпидемиологии бешенства в Республике Беларусь
О. Н. Ханенко, Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко41

Распространенность генов карбапенемаз, *qacE*, *qacED1* и *serA* у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к хлоргексидину
К. Г. Косякова, Н. Б. Эсауленко, О. А. Каменева, С. П. Казаков, А. Ю. Дубинина, Е. Ю. Мезина, А. А. Зайцев49

Влияние интенсивности заболеваемости инфекционными болезнями на эпидемическую ситуацию по хроническим болезням желудочно-кишечного тракта
М. О. Антипов61

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Заражение людей природно-очаговыми инфекциями, экологически связанными с клещами, на территории города Иркутска: 25 лет наблюдений
М. П. Костинов69

Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин в эпидемический сезон 2018–2019 гг. в Санкт-Петербурге
М. К. Ерофеева, М. А. Стукова, Е. В. Шахланская, Ж. В. Бузицкая, В. Л. Максакова, Т. И. Крайнова, Т. М. Чиркина, М. М. Писарева, Д. А. Лиознов76

Оценка потенциальных выгод вакцинации против менингококковой инфекции детей в 9 и 12 месяцев с использованием прогностической математической модели
Н. И. Брико, О. И. Волкова, И. С. Королева, Е. О. Курилович, Л. Д. Попович, И. В. Фельдблюм84

Опоясывающий герпес: эпидемиологические особенности заболеваемости в 2019 году
Н. И. Брико, О. И. Волкова, И. С. Королева, А. Н. Каира, В. Ф. Лавров93

Современные практики вакцинации детей из групп перинатального риска и необходимая предосторожность
О. А. Кузнецова, А. А. Голубкова, Н. В. Башмакова98

Обзор

Полисахаридные вакцины. Актуальные подходы к вопросам экспертной оценки качества
О. Б. Устинникова, И. А. Алексеева, М. В. Абрамцева, Т. И. Немировская, А. А. Мовсесянц 104

УФ-технологии для обеззараживания воды, воздуха и поверхностей: принципы и возможности
С. В. Костюченко, А. А. Ткачев, Т. Н. Фроликова 112

Информационные материалы

О запуске российского портала научных публикаций по новой коронавирусной инфекции83

Всемирная неделя правильного использования противомикробных препаратов 2020 г.97

Некролог

Валентин Иванович Покровский 120

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»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: редактор – А. М. Саардак. Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская.
Адрес: ул. 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
Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписной индекс журнала 20140 в каталоге Роспечати. Цена свободная.



CONTENTS

Problem-Solving Article

- Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors
EP Kharchenko 4

Original Articles

- Coronavirus Infection and BCG Vaccination: Facts and Possibilities
OA Pasechnik, AA Vyazovaya, AI Bloch, IV Yarusova, MP Tatarintseva, IV Mokrousov 18

- The Level of Meningococcal Carriage and Genotyping of *N. meningitidis* Strains in the Group of Labor Migrants
MA Koroleva, MI Gritsay, KO Mironov, NN Fomkina, IS Koroleva, II Gaponova, AS Esman, VP Bulanenko, YuG Yanushevich, AA Shelonkov, VV Kapteleva, YuV Mikhailova 25

- Frequency and Risk Factors of Purulent Septic Infection among Adults after Different Types of an Open Heart Operations
VI Sergevnnin, LG Kudryavtseva, AI Zolotukhina 34

- Current Trends in Epidemiology of Rabies in Belarus
ON Hanenko, ND Kolomiets, OV Tonko 41

- Prevalence of Carbapenemase Genes, *qacE*, *qacED1* and *cepA* in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria with Different Susceptibility to Chlorhexidine
KG Kosyakova, NB Esaulenko, OA Kameneva, SP Kazakov, AY Dubinina, EY Mezina, AA Zaitsev 49

- Influence of Infectious Diseases Incidence on Epidemic Situation with Chronic Diseases of the Gastrointestinal Tract
MO Antipov 61

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Human Infecting with Tick-Borne Diseases on the Territory of Irkutsk City: 25 Years of Survey
OV Melnikova, VM Korzun, EI Andaev 69

- Evaluation of the preventive effectiveness of influenza vaccines in St. Petersburg
MK Erofeeva, MA Stukova, EV Shakhlanskaya, ZhV Buzitskaya, VL Maksakova, TI Krainova, MM Pisareva, TM Chirkina, DA Lioznov 76

- Estimation of the Potential Benefits of Meningococcal Vaccination in Children at 9 and 12 Months of Age Using a Predictive Mathematical Model
NI Briko, OI Volkova, IS Korolyova, EO Kurilovich, LD Popovich, IV Feldblum 84

- Herpes zoster: Epidemiological Features of the Incidence in 2019
AN Kaira, VF Lavrov 93

- Modern Practices of Vaccination of Children from Perinatal Risk Groups and Necessary Precaution
OA Kuznetsova, AA Golubkova, NV Bashmakova 98

Review

- Polysaccharide Vaccines. Current Approaches to Quality Assessment Issues
OB Ustinnikova, IA Alekseeva, MV Abramtseva, TI Nemirovskaya, AA Movsesyants 104

- UV-Technologies for Disinfection of Water, Air and Surfaces: Principles and Possibilities
SV Kostuchenko, AA Tkachev, TN Frolikova 112

Information

- On the Launch of the Russian Portal of Scientific Publications for a New Coronavirus Infection 83

- World Antimicrobial Awareness Week 2020 97

Obituary

- Valentin I. Pokrovsky 120

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 – E. Yasinskaya. 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
Circulation: 2500 copies. 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.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>

Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов

Е. П. Харченко*

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

Резюме

Актуальность. Три вакцины, сконструированные на основе разных аденовирусных векторов, несущих S-белок коронавируса SARS-Cov-2, уже находятся на третьей стадии клинических испытаний. Из них оксфордская вакцина ChAdOx1 nCov-19 вызвала у испытуемых неврологические осложнения. **Цель** данного исследования состояла в иммуноинформационном анализе белков аденовирусов и нервной и иммунной систем человека на содержание в них гомологичных последовательностей, в оценке потенциальных рисков использования аденовирусных векторов и обсуждении возможных механизмов индуцирования ими иммунного поражения нервной системы. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы последовательности 449 белков нервной системы и 278 белков ИС человека. В анализ были включены 8 структурных белков аденовирусов (таблицы 1-3) HA5, HA26, ChAdY25 и SA3, а также S-белок коронавируса SARS-Cov-2. Источником первичных структур белков служили доступные по Интернету базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>). **Результаты.** Среди исследованных штаммов аденовирус ChAdY25 отличался наиболее высоким содержанием последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека (а также к белкам иммунной системы), которые могли бы индуцировать иммуновоспалительное повреждение в организме. У аденовируса HA26 наименьшее количество гомологичных последовательностей. **Заключение.** Среди исследованных аденовирусных векторов у аденовируса ChAdY25, используемого в оксфордской вакцине ChAdOx1nCov-19, потенциально наибольший риск вызывать неврологические осложнения из-за высокой иммунной уязвимости нервной системы.

Ключевые слова: вакцины, аденовирусы, векторы, Covid-19, нервная система, осложнения

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 4–17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>.

Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors

EP Kharchenko**

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

Abstract

Relevance. The vaccine against the SARS-Cov-2 coronavirus is considered as the most promising approach to curb (tame) a current pandemic and prevent new one. Three vaccines (AstraZeneca's ChAdOx1 nCov-19, CanSino's vaccine and Russia's Sputnik V one) are in Phase III clinical trials and have the S protein as immunogen but different adenovirus vectors. It is known adverse neurological events associated with the ChAdOx1 nCov-19 vaccine. **Aim** is to investigate the distribution of homologous sequences of adenovirus proteins in human nervous and immune systems proteins, estimate potential risks of using adenovirus vectors in vaccines and discuss possible mechanisms inducing immune damage in the nervous system. **Materials and methods.** For the computer analysis of peptide (immune epitope) relationship between adenovirus structural proteins and human proteins, the search of homologous sequences was made. All protein sequences were used from databases available on the INTERNET. **Results.** Among adenoviruses (HA5, HA26, ChAdY25, and SA3) ChAdY25 has the highest content of sequences homologous to human nervous system proteins that may be the cause of autoimmune complications in vaccination. **Conclusion:** In AstraZeneca's ChAdOx1 nCov-19 vaccine there are a large number of peptide sequences homologous to human nervous system proteins and it allows to predict the possible risks with this vaccine.

Keywords: vaccines, Covid-19, adenoviruses, vector, complication, nervous system

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>.

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 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.

Введение

С помощью вакцин человечеству удалось избавиться от ряда опасных инфекций, и сегодня в противостоянии коронавирусной пандемии на них возлагается большая надежда. В поиски надежной вакцины включилось множество научных коллективов в разных странах. Некоторые из кандидатов в вакцины уже находятся на третьей стадии клинических испытаний, и среди лидеров вакцины, сконструированные на основе разных аденовирусных векторов, несущих S-белок коронавируса SARS-Cov-2 [1–3].

Обязательной характеристикой любой вакцины является ее безопасность, но практически никогда не удается создать идеальную вакцину, т. е. в полной мере безвредную для всех. Причиной этому служит, прежде всего, невозможность одной вакциной охватить индивидуальные генетические особенности всех прививаемых, поэтому реалистичным представляется минимизировать риски возникновения поствакцинальных осложнений. Прогнозирование рисков ранее казалось трудной и даже неразрешимой проблемой, но прогресс последних лет в вирусологии, иммунологии и вакцинологии позволяет на основе биоинформационного, в частности иммуноинформационного, анализа предвидеть потенциальные риски вакцинных конструкций уже на стадии их проектирования, отсеивая небезопасные кандидаты.

В числе векторных вакцин против SARS-Cov-2, проходящих клинические испытания на III стадии, вакцина ChAdOx1 nCov-19 (известная также как AZD-1222 и основанная на использовании аденовируса ChAdY25 обезьяны), разработанная Оксфордским университетом (Великобритания) и компанией AstraZeneca, Ad5-nCov (CanSino) и Sputnik-V, созданные соответственно в Китае и России (Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи). При клинических испытаниях AZD-1222 были выявлены неврологические осложнения, которые являются серьезным сигналом о существовании потенциальных рисков, связанных, наиболее вероятно, с высокой иммунной уязвимостью нервной системы. Вакцины CanSino и Sputnik-V основаны на человеческих аденовирусах соответственно типа 5 (Had5) и 26 (Had26), поражения нервной системы у привитых они не вызывали.

Поскольку в качестве коронавирусного иммуногена в вакцинах, сконструированных на основе разных аденовирусных векторов, представлен один и тот же S-белок, то основные их различия приходятся на аденовирусные платформы. Аденовирусный вектор можно было бы рассматривать в качестве потенциального «виновника» вакцинального (иммуновоспалительного) поражения нервной системы вакциной ChAdOx1 nCov-19.

Механизм поражения спинного мозга от вакцины ChAdOx1-nCov-19 мог бы возникнуть из-за наличия

в белках используемого аденовирусного вектора последовательностей, гомологичных белкам нервной системы, и реакцией на них иммунной системы образованием антител, реагирующих с белками нервной системы. Теоретически это предположение основывается на аналогии с поствакцинальными осложнениями, возникавшими при иммунизации во время пандемии гриппа A(N1H1) в 2009–2010 гг. [4] и вписывается в рамки концепции пептидного континуума родства белков (ПКРБ) и его частного проявления – иммуноэпитопного континуума родства белков (ИЭКРБ) [5]. Как известно, белки вируса-вектора не являются иммунологически инертными, и формирование к ним антител не исключает воздействия их на белки нервной системы, вызывая в ней патологический процесс. Сравнение белков аденовирусов HAd5, HAd26 и ChAdY25 по содержанию в них последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека, позволило бы оценить потенциальные риски использования этих аденовирусов в качестве векторов вакцин против SARS-Cov-2.

Цель данного исследования состояла в иммуноинформационном анализе белков аденовирусов и нервной системы человека на содержание в них гомологичных последовательностей, в оценке потенциальных рисков использования аденовирусных векторов и обсуждении возможных механизмов индуцирования ими иммунного поражения нервной системы.

Материалы и методы

Для компьютерного анализа были использованы последовательности 449 белков нервной системы и 278 белков иммунной системы человека. В анализ были включены 8 структурных ChAdY25 белков аденовирусов (табл. 1–3) HAd5, HAd26, и SAd3, а также S-белок коронавируса SARS-Cov-2. Источником первичных структур белков служили доступные в Интернете базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>). В иммунной привилегии мозга гуморальное звено адаптивной иммунной системы не ограничено [6], поэтому поиск гомологичных последовательностей был ориентирован лишь на пептиды, узнаваемые МНС класса II. Поскольку полость МНС II вмещает лишь пептиды длиной в 13–14 аминокислот и концы пептидов большей длины провисают вне торцов полости, не участвуя в иммунном узнавании, то применительно к МНС II отбирали лишь пептиды длиной в 14 аминокислот (P_{14}), и условно родственными принимались те из них, что проявляли с P_{14} в других белках идентичность по 9–14 позициям.

Для выявления доминирующей последовательности S-белка дополнительно были проанализированы первичные структуры S-белков 563 штаммов коронавирусов, циркулировавших в России на протяжении 2020 г., а также последних (по времени выделения) штаммов с секвенированным геномом, идентифицированных в Великобритании, Германии, Франции, Италии, Испании и Китае (5 штаммов

от каждой страны). Источником последовательностей S-белков служила база данных GISAID (<http://www.platform.gisaid.org>).

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изо-лейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан, Y – тирозин.

Результаты и обсуждение

Существует множество причин развития осложнений после вакцинации, и для лучшего понимания результатов настоящего исследования рассмотрим последовательно возможные механизмы формирования реактогенности у вакцин, в частности относительно вирусных векторов, и иммунной уязвимости мозга, обсуждая их в контексте патогенетического континуума (ПГК), эпигенетики и концепции ПКРБ.

К числу известных недостатков векторных вакцин относится способность самих векторов быть антигенами, иммунодоминантными и реактогенными. Вовлеченность выявленных в белках вирусных векторов пептидов, гомологичных белкам нервной и иммунной систем, в патогенез реактогенности или вакцинальных осложнений возможна как в составе самих структурных белков вирусных векторов, так и после их высвобождения при распаде белков. Их реактогенность (как отдельных белков и/или их пептидов, так и их комбинаций) может реализоваться прежде всего в контексте ПГК.

В общем случае ПГК можно рассматривать как совокупность возникающих под влиянием внешних и/или внутренних факторов нарушений в организме, изменяющих его общий регуляторный континуум, охватывающий все системы регуляции и реализующийся через множество сценариев. Для регуляторного континуума характерны вырожденность функции и связность между собой динамически развертывающихся программ регуляции отдельных систем и органов и их взаимное изменение при различных состояниях организма. Заметим, что связность регуляторных механизмов проявляется в том, что действие каждого из них не ограничивается влиянием только на одну систему или орган. Вырожденность (избыточность) функции состоит в способности элементов, которые структурно различны, выполнять одну и ту же функцию либо определять одно и то же состояние. Особенность вырожденности заключается в том, что ее результатом может быть проявление одной либо другой функции (механизма) в зависимости от контекста, в котором она реализуется. В этой связи важно подчеркнуть, что ПГК формируется сочетанием разных во времени и пространстве механизмов и устранение одного из них может быть

недостаточным, чтобы повлиять на проявления других механизмов, соучаствующих в ПГК [7].

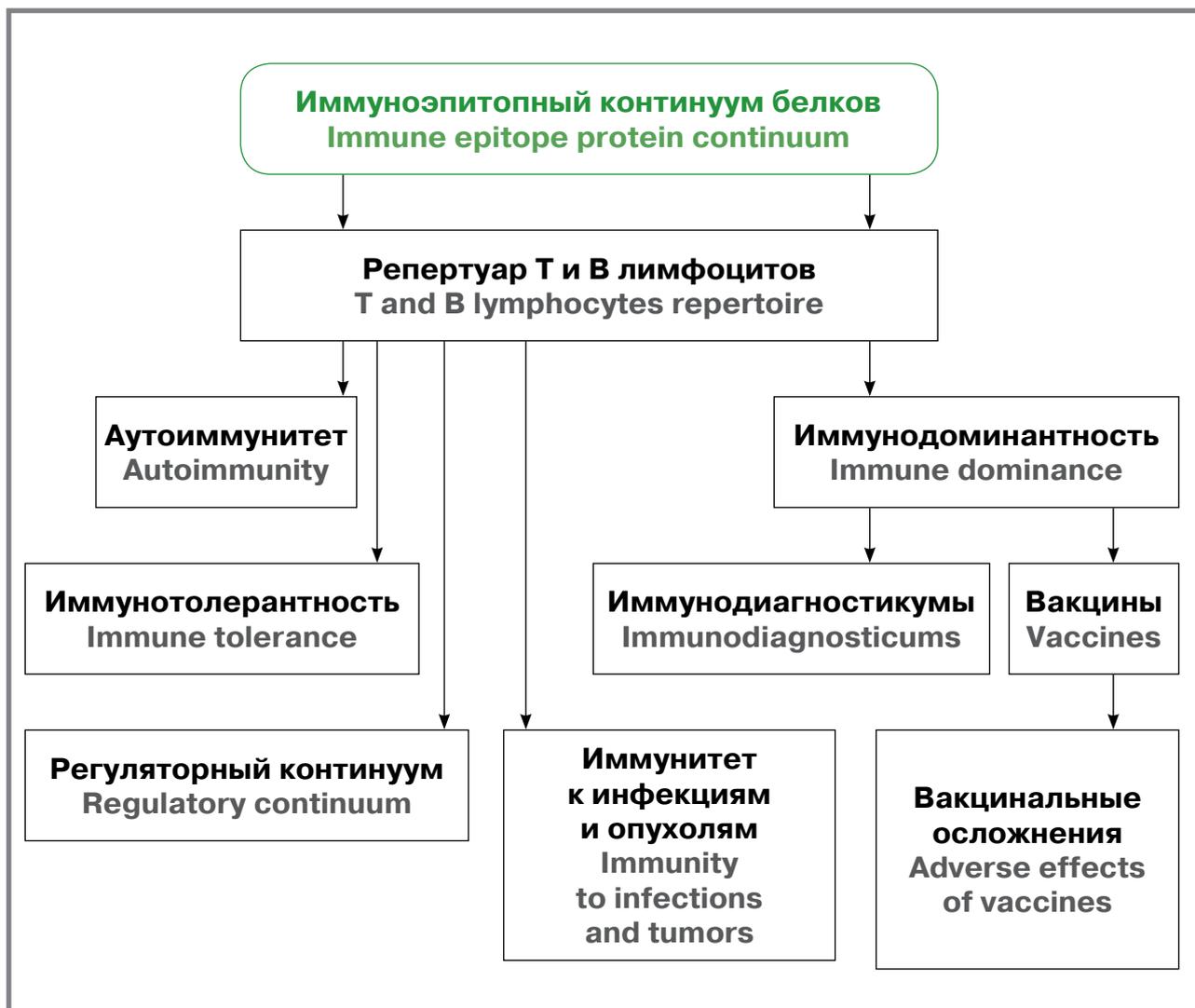
В патогенезе тяжелых поствакцинальных осложнений возможно участие и эпигенетических механизмов – наследуемых изменений в геноме, которые не могут быть объяснены изменениями в последовательности оснований ДНК и обусловлены структурными адаптациями областей хромосом. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что эпигенетические изменения могут возникать на протяжении всей жизни – от эмбриональной стадии и до старости – как результат развития или физиологических и патологических процессов, влияния окружающей среды или, что хотелось бы подчеркнуть, случайного события [8], например, реактогенность вакцины, проявившаяся у привитого с редкой комбинацией гаплотипов МНС.

По своему проявлению эпигенетические эффекты могут быть такими же сильными, как и генетические, проявляясь в многостадийной и многоуровневой дезорганизации организма, передаваясь даже нескольким поколениям по мужской и женской линиям и при определенных обстоятельствах также реверсируясь. В проявлении эпигенетических эффектов задействованы различные молекулярные процессы: метилирование нуклеиновых кислот; модификации гистонов; позиционирование нуклеосом на ДНК; контроль транскрипции связывающихся с ДНК белков и некодирующими малыми и длинными РНК, контроль трансляции микроРНК и связывающимися с РНК белками. Среди них наиболее изученными являются метилирование ДНК, происходящее в цитозиновом основании в контексте дуплета CpG, и модификации гистонов (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и др.) [9,10].

ПКРБ проявляется в рассеивании в первичных структурах белков родственных пептидов, соизмеримых по длине с иммунными эпитопами (ИЭ), по принципу: один и тот же мотив родственных пептидов (или ИЭ) содержится во множестве разных белков, и каждый белок содержит множество разных мотивов ИЭ. Это, по-видимому, позволяет обеспечивать презентацию большинства линейных ИЭ в белках экспрессированием в клетках тимуса, осуществляющего центральные механизмы иммунной толерантности, малой частью генома и, соответственно, селективировать подавляющее большинство аутореактивных клеток [5].

Адаптивная иммунная система возникла у позвоночных намного позднее формирования основных функциональных систем и вовлеченных в них белков. Предсуществование ПКРБ, охватывающего организмы разных ступеней эволюционного развития (в том числе вирусов и их хозяев), обрекло адаптивную иммунную систему формироваться и функционировать на предуготовленном ей ИЭКРБ, который вносит важный вклад в такие

Рисунок 1. Некоторые возможные проявления иммуоэпитопного континуума родства белков
Figure 1. Some possible manifestations of immune epitope continuum



свойства иммуноглобулинов, как полиреактивность и аутореактивность в отношении белков [5].

На рисунке 1 представлен свод некоторых возможных проявлений ИЭКРБ при функционировании иммунной системы, и одним из них является поствакцинальное осложнение.

В таблице 1 приведены показатели встречаемости в белках аденовирусов (использованных в качестве векторов в вакцинах против Covid-19) последовательностей, гомологичных белкам мозга человека. Наибольшее количество последних приходится на аденовирусный вектор АдУ25, использованный в вакцине ChAdOx1 nCov-19, что предопределяет больший риск возникновения потенциальных осложнений, затрагивающих нервную систему, а наименьшее – в Ад26, использованном в вакцине Sputnik-V, и, следовательно, минимальный риск поствакцинальных осложнений.

В таблице 2 приведены некоторые примеры пар гомологичных последовательностей ChAdY25 и белков нервной системы, в частности тех, которые

располагаются на поверхности клеток и соответственно наиболее уязвимы атакам иммунной системы. Примечательно, что аденовирусы отличаются как по спектру белков нервной системы, к которым у них содержатся гомологичные последовательности, так и по самим гомологичным последовательностям. Особенностью анализированных белков аденовирусов является высокое содержание в них аланина и его протяженных блоков, что обусловило выявление с высокой частотой гомологичных P₁₄ белков нервной системы с аналогичными характеристиками. Примечательно, что в белках вектора НАд5, по сравнению с НАд26 и ChAdY25, присутствуют последовательности, гомологичные S-белку коронавируса SARS-Cov-2 (приведены в конце табл. 2). Дополнительно в таблице 1 для сравнения приведены также данные по белкам аденовируса SAd3, использованного в качестве вектора вакцины против вируса Эбола [11].

Сопоставление данных таблицы 1 по всем четырем проанализированным штаммам аденовирусов

Таблица 1. Распространенность P_{14} белков нервной системы, гомологичных белкам аденовирусов
Table 1. The occurrence (in nervous system proteins) of the peptides of 14 amino acid length homologous to adenovirus proteins

Белки аденовируса Adenovirus proteins	N	Длина белков (в ак.) Length				P_{14}/P_{14}			
		Ad26	Ad5	Ad Y25	SAd3	Ad26	Ad5	Ad Y25	SAd3
Белок пентона Penton protein	60	519	571	532	504	0	60	20	3
Белок гексона Hexon protein	720	952	952	942	932	0	3	0	4
Белок фибры Fiber	36	374	581	443	546	0	8	4	0
Пре-протеин VI Pre-protein VI	360	234	250	243	256	9	0	0	1
Гексоновый переплетающий белок Hexon-interlacing protein	240	134	140	142	136	143	65	178	66
Пре-гексон связывающий белок IIIa Pre-hexon-linking protein IIIa	60	560	582	589	579	3	2	11	8
Пре-гексон связывающий белок VIII Pre-hexon-linking protein VIII	120	227	227	227	232	0	0	1	3
Пре-гистоноподобный нуклеопротеин Pre-histonelike nucleoprotein	814–852	195	198	193	185	34	67	17	20
Общее количество Total						189	205	231	105

Примечание: N – количество белка в вируоне; ак – аминокислоты; P_{14} – P_{14} белков нервной системы, гомологичные белкам аденовирусов.
 Notes: N – the number of a protein in virion; aa- amino acid; P_{14} – peptides of 14 amino acid length

свидетельствуют о том, что, во-первых, различные серотипы аденовирусов как человека, так и обезьяны сильно отличаются по содержанию в их белках последовательностей, гомологичных белкам нервной системы человека, и, во-вторых, среди сравниваемых аденовирусов ChAdY25 выделяется наибольшим количеством таких последовательностей, что дополнительно аргументирует высокие риски его использования в качестве вакцинного вектора, а SAd3 предстает как наиболее перспективный вектор не только для вакцин против вируса Эбола.

Для сравнения нами был выполнен анализ встречаемости в белках аденовирусов последовательностей, гомологичных белкам иммунной системы человека (табл. 3). Наибольшее количество их приходится опять-таки на аденовирусный вектор ChAdY25, а наименьшее – на Ad26, и, следовательно, с первым вектором связан наибольший, а со вторым – наименьший риск возникновения осложнений с дисрегуляцией иммунной системы. В этой связи нельзя не упомянуть о худшем профиле безопасности при клинических испытаниях вакцины ChAdOx1 nCov-19, чем у использованной в качестве плацебо одной из лицензированных противоменингитных вакцин, независимо от того, применялся или нет парацетамол для облегчения побочных эффектов [12]. Трудно признать случайным параллелизм в возникновении у двух привитых вакциной ChAdOx1 nCov-19 волонтеров неврологических осложнений и в целом худшего у этой вакцины

профиля безопасности по сравнению с плацебо. Наилучший же показатель по содержанию последовательностей, гомологичных белкам иммунной системы, свойственен SAd3.

Обнаружение в вирусном белке последовательности, гомологичной белку человека, в лучшем случае, следует рассматривать по иммуногенности как потенциально «немую» при условии сохранности механизмов аутоперантности к соответствующему белку человека. В противном случае такая последовательность представляет риск возникновения аутоиммунной реакции. Механизм ее возникновения часто остается непонятным, прежде всего, из-за неясности – реализуется ли она через центральные или многочисленные периферические механизмы толерантности.

Индукция антител с перекрестной активностью ведет к связыванию их с гомологичными последовательностями, общими для хозяина и вирусного вектора, модулируя функциональное состояние органа или системы органов хозяина. Взаимодействие антител с белками возможно различными способами, и не исключена возможность связывания одного и того же антитела с несколькими белками, либо при наличии в одном и том же белке нескольких гомологичных последовательностей с ним будут связываться разные антитела. Эффект антител будет определяться, с одной стороны, их концентрацией и множественностью, а с другой стороны, множественностью распределения гомологичных последовательностей в белках. Одни

Таблица 3. Распространенность P_{14} белков иммунной системы, гомологичных белкам аденовирусов
Table 3. The occurrence (in immune system proteins) of the peptides of 14 amino acid length homologous to adenovirus proteins

Белки аденовируса Adenovirus proteins	N	P_{14}/P_{14}			
		Ad26	Ad5	AdY25	SAd3
Белок пентона Penton protein	60	0	0	0	0
Белок гексона Hexon protein	720	0	0	2	0
Белок фибры Fiber	36	0	1	0	2
Пре-протеин VI Pre-protein VI	360	2	0	1	0
Гексоновый переплетающий белок Hexon-interlacing protein	240	2	3	12	4
Пре-гексон связывающий белок IIIa Pre-hexon-linking protein IIIa	60	0	4	6	0
Пре-гексон связывающий белок VIII Pre-hexon-linking protein VIII	120	0	0	0	0
Пре-гистонподобный нуклеопротеин Pre-histone-like nucleoprotein	814-852	0	6	0	0
Общее количество Total		4	14	21	6

Примечание: N – количество белка в вирионе; P_{14} – P_{14} белков иммунной системы, гомологичных белкам аденовирусов.
 Notes are the same as in Table 1.

и те же антитела при наличии родственных ИЭ в разных белках вызовут многоуровневую реакцию, формируя сеть связанных изменений [5].

Второй механизм может быть предопределен функциональными нарушениями, вызванными комплементарным связыванием гомологичной последовательности белка вирусного вектора с теми молекулами, с которыми белок хозяина с соответствующей гомологичной последовательностью взаимодействует функционально.

Третий механизм является продолжением первого: с нарушением клеточной целостности в результате связывания с кросс-реактивными антителами происходит сопутствующая активация иммунной системы в отношении новых высвобождаемых, ранее «молчащих» ИЭ. Наконец, четвертый механизм включает антитело-зависимое усиление инфицирования, фагоцитоз клеток и связывание комплемента, когда синтезируемые к патогену антитела не обладают способностью нейтрализовать сам патоген, но связываются с ним [13].

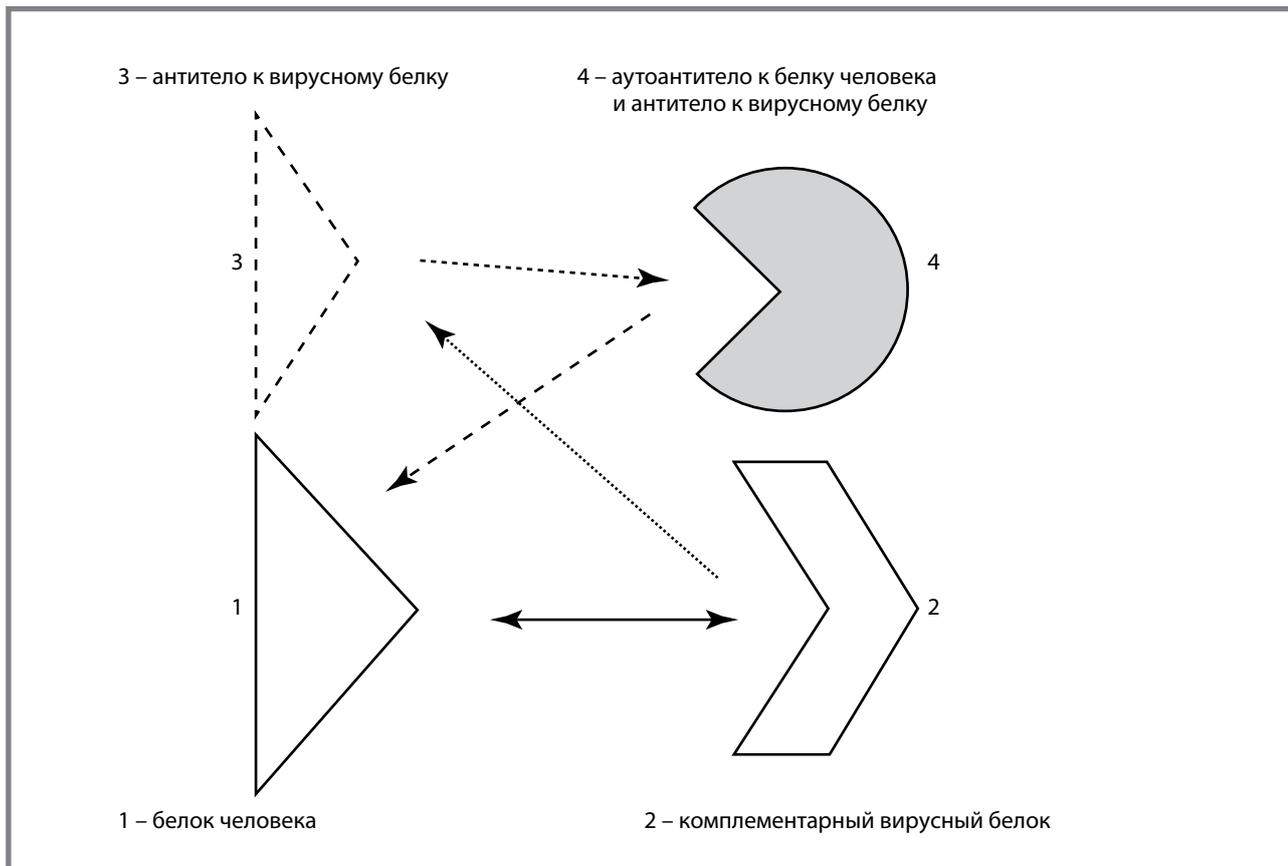
Кроме того, могут возникнуть сложности с выведением самих образовавшихся иммунных комплексов, приводящие к отягощению иммуновоспалительного процесса, рассматриваемого как вариант антитело-зависимого усиления вакцинального повреждения. Если Fab-фрагмент антител ответственен за узнавание ИЭ, то процесс выведения иммунного комплекса реализуется через участие Fc-фрагмента антител,

связывающегося с Fc-рецепторами на поверхности клеток врожденной иммунной системы. Свойственная Fc-рецепторам генетическая вариабельность, как и различия индивидуумов по содержанию их в клетках врожденной иммунной системы, могут предопределять два типа осложнения. Первое связано со снижением связывания Fc-фрагмента антитела с Fc-рецептором и трудностями выведения из организма иммунных комплексов, последствием чего будет отложение их в тканях, в которых соответственно возникнут воспаления. Второе является альтернативой первому: сильное связывание Fc-фрагмента антитела с Fc-рецептором влечет избыточную реакцию лейкоцитов и формирует хроническое воспаление [14].

Другой, не упомянутый ранее источник вакцинальных осложнений, может быть связан с сетевой природой иммунной системы, когда выработка специфичных антител к белкам хозяина опосредуется через комплементарные к ним последовательности белков вирусного вектора. На рисунке 2 представлена схема образования в два этапа антител к белку через участие комплементарной последовательности вирусного белка. Первоначально возникают антитела к соответствующей комплементарной последовательности вирусного белка. Затем к возникшему антителу индуцируются антитела, которые будут способны реагировать с белком, содержащим комплементарную последовательность к вирусному белку, и, по существу,

Рисунок 2. Схема образования аутоантиантител к белку через участие комплементарной к нему последовательности вирусного белка

Figure 2. The scheme of autoantiantibody formation to a protein by means of a complementary virus protein sequence



Notes: 1 – a human protein, 2 – a complementary virus proteins, 3 – an antibody to the virus protein and 4 – an autoantiantibody to the human protein and an antibody to the virus protein

являться (согласно концепции об антиидиотипических сетях) аутоантиантителом. Хотя существование такого механизма иммунопатологии было одной из предпосылок создания концепции об антиидиотипических сетях иммунной системы, выявление его при конкретных заболеваниях стало достоянием исследователей сравнительно недавно, прояснив существование скрытых триггеров патогенеза ревматоидных заболеваний.

Хотя вакцинальные осложнения могут быть связаны с поражением различных органов, наиболее высокая вероятность их возникновения приходится на мозг из-за его иммунной привилегированности [15]. При наличии последней мозгу человека свойственна самая высокая в организме аутоиммунная уязвимость, обусловленная особенностями эволюционного возникновения нервной и иммунной систем. Для ряда жизненно важных органов разрушительные проявления реакций иммунной системы несовместимы с выполнением ими физиологических функций. Поэтому природа ограничила «открытость» таких органов (например, мозг, глаза, яички, кора надпочечников и др.) для иммунной системы, т.е. наделила их иммунной привилегированностью. Однако иммунная привилегированность

способствует не только сохранению нормальных функций этих органов, но и может обуславливать множество патологических процессов, например, развитие опухолей или опасных хронических инфекций. Суть иммунной привилегированности в ее физиологическом или же патологическом проявлении состоит в локальном избегании надзора иммунной системы, причем для каждого органа или патологического состояния иммунная привилегированность обеспечивается своим набором стратегий. Из существования множественных механизмов, поддерживающих естественную и патологическую иммунную привилегированность, следует невозможность и ненадежность поддержания ее за счет какого-либо одного механизма. По-видимому, целесообразно выделить иммунную привилегированность как самостоятельный и распространенный в организме феномен в дополнение к центральной и периферической иммунной толерантности на том основании, что этот феномен задается сочетанием анатомических, физиологических и иммунорегуляторных процессов и тем самым является более сложным, частично генетически запрограммированным. В аспекте существующей у мозга иммунной привилегированности паразитерная

множественность аутоиммунной уязвимости мозга предстает как парадокс. Несомненным свидетельством того, что мозг является самой большой мишенью иммунной системы, служит длинный перечень аутоиммунных нарушений мозга, затрагивающих различные его структуры и реализуемые ими функции [16]. Чем объясняется такая подверженность мозга аутоиммунным поражениям и, в частности, вакцинальным осложнениям? Рассмотрим проблему в общебиологическом контексте.

Представления об иммунной привилегированности мозга сформировались под влиянием первых экспериментов по выживанию в нем трансплантатов, а также из-за наличия у него гематоэнцефалического барьера и барьера между кровью и спинномозговой жидкостью, проявления активности иммуносупрессирующих факторов, отсутствия в нем классических антиген-презентирующих клеток, конститутивного синтеза и экспрессии МНС классов I и II, а также лимфатической системы циркуляции в паренхиме мозга [17]. Хотя гематоэнцефалический барьер лимитирует доступ к паренхиме мозга многих компонентов иммунной системы, он не является строго непроницаемым для ее клеток и цитокинов, и осуществляемый ими иммунный надзор за состоянием мозга является важным механизмом его защиты, прежде всего, от патогенных микроорганизмов. В значительной степени аутоиммунная уязвимость мозга связана с тем, что иммунная привилегированность мозга не касается гуморального звена адаптивной иммунной системы [6]. Оно, оказывается, необходимо для нормального функционирования нервной системы.

В организме антитела, представленные 5 классами иммуноглобулинов, синтезируются разными линиями В-клеток, и их индукция реализуется различными механизмами. В противоположность В2-клеткам, осуществляющим тимус-зависимый 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 спонтанными, 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 [18]. В контексте существующего ИЭКРБ полиаутореактивность антител может быть обусловлена как их конформационной мобильностью, так и рассеиванием среди белков гомологичных ИЭ.

Физиологическая роль аутоантител сегодня уже не нуждается в подтверждении, их многочисленность не вызывает сомнения. Для некоторых из них выявлены ключевые мишени их действия и конкретное участие как в физиологических процессах, отличных от иммунных, так и в патогенезе

различных заболеваний, т.е. естественные антитела являются активными соучастниками глобального регуляторного континуума. Первоначально исследование естественных антител было сосредоточено главным образом на преобладающем среди них IgM, и им объяснялись многочисленные эффекты естественных антител. Новые данные о IgG и IgA свидетельствуют о том, что их роль как естественных антител также нельзя игнорировать. Тестирование специфичности IgG на микропанели почти из 10 000 белков выявило их взаимодействие с более 1000 белками, зависимость состава естественных IgG от возраста, пола и имеющегося патологического состояния. Пациенты с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и рассеянным склерозом имели статистически значимое снижение естественных IgA по сравнению с лицами из контрольной группы того же возраста и пола. Профиль сывороточных IgG аутоантител уникален для каждого индивидуума и удивительно стабилен во времени. Количество, разнообразие и явная эволюционная консервативность профиля IgG аутоантител предполагает существование у них определенной нераспознанной функции [19]. В отсутствие IgG аутоантител к миелину нарушается регенерация аксонов после их повреждения [20]. Моноклональные IgM, выделенные из естественных антител и специфичные к разным компонентам нервной системы, также способствуют регенерации аксонов, что послужило основанием предложить их для терапии рассеянного склероза [21]. Дети с аутизмом имели значительно пониженные уровни IgG и IgM, и это снижение коррелировало со степенью их поведенческих отклонений [22].

Ограниченное поступление в мозг клеток иммунной системы, в том числе и аутореактивных, помогает очистить межклеточную среду, снять интоксикацию жизнеспособных нейронов, окружающих пораженную область, и тем самым предотвратить их гибель, реализуя нейропротективную функцию. Следовательно, в аутореактивности природа предусмотрела не только деструктивную, но и защитную компоненту, распознать которую на фоне сложных межклеточных взаимодействий оказалось возможным лишь совсем недавно. Аутоиммунные клетки стали рассматриваться как важный и распространенный компонент здоровой иммунной системы, но их гомеостаз может быть нарушен различными внешними и внутренними факторами, в том числе и вакцинами.

Признание нейропротективной роли иммунной системы осложнило понимание этиопатогенеза многих заболеваний нервной системы и вакцинальных осложнений. Особенно это относится к формированию при нейровоспалительных заболеваниях интратекального В-клеточного иммунитета, описанному ранее и воспринимаемому как парадокс особого иммунологического статуса центральной нервной системы [23]. Оказалось, что, наряду с Т-клетками, В-клетки способны проникать

в мозг, проявлять клональную экспансию при антигенной стимуляции и иногда задерживаться в паренхиме мозга, поддерживая образование эктопических лимфоидных структур. Имеются доказательства того, что молекулы, регулирующие заселение и выживание В-клеток в мозгу (различные воспалительные и гомеостатические хемокины, интерлейкины и другие цитокины), продуцируются самим мозгом [24]. В нем, во вторичных лимфоидных органах, чаще всего в менингеальной оболочке, например, при рассеянном склерозе, происходит локальная рекапитуляция дифференциации В-клеток.

Обосновывая представления о мозге как самой большой мишени для иммунной системы, следует иметь в виду прежде всего то, что в организме центральные механизмы обеспечения аутоотолерантного репертуара Т-клеток основаны на положительной и отрицательной селекции Т-лимфоцитов в тимусе в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с МНС классов I и II, загруженных полипептидами из белков, синтезированных в клетках тимуса. Источником большинства ИЭ в тимусе является экспрессия в медуллярных эпителиальных клетках генов различных органов и тканей, названная беспорядочной экспрессией генов [25,26]. Она осуществляется под контролем транскрипционного регулятора AIRE (от *autoimmuneregulator*). В совокупности с базальной экспрессией генов самих этих клеток и других клеток тимуса (корковых эпителиальных клеток, макрофагов и дендритных клеток) она служит источником ИЭ примерно из 2000–3000 белков разных органов и тканей, гены которых охватывают до 5% генома [25,26]. Ко многим белкам аутоотолерантность обеспечивается через периферические механизмы. Они могут реализовываться через использование ингибиторных молекул, анегию иммунных клеток, игнорирование антигена, активную супрессию, апоптоз, редактирование рецепторов [27]. В последние годы расширились представления о механизмах периферической иммунной толерантности, и показано участие в ней стромальных клеток лимфоузлов [28]. Но упомянутые центральные и периферические механизмы аутоотолерантности не охватывают все белки мозга.

Например, в мозге транскрибируется до 10% генома, в то время как в других органах лишь 3–5% [29], т.е., учитывая и принадлежность мозга к иммуноприлегированным органам, к подавляющей части белков мозга толерантности не существует. Это подтверждается при паранеопластической нейродегенерации, проявляющейся неврологическими нарушениями, которые развиваются у пациентов со злокачественными опухолями (чаще всего при раке молочной железы и яичников, мелкоклеточном раке легких) и обусловлены эффективным противоопухолевым иммунным ответом против антигенов раковых клеток, которые в норме экспрессируются исключительно в мозгу. Их обозначают

как онконейральные антигены. Индуцированный онконейральными антигенами иммунный ответ нередко супрессирует рост опухоли. Успешный иммунный ответ и сами опухоли не были бы замечены, если бы иммунные клетки, первоначально распознающие онконейральные антигены в опухоли, не проникали бы в мозг, вызывая аутоиммунную реакцию против нейронов, экспрессирующих те же антигены, что и возникшая опухоль, и соответствующую неврологическую симптоматику [30,31].

Из-за несовершенства центральных механизмов селекции часть аутореактивных Т- и В-клеток проникает в циркуляцию. Для нейтрализации их активности иммунная система снабжена такими механизмами как делеция, анегия, иммунное отклонение, редактирование рецепторов Т-клеток. Кроме того, в иммунной системе действуют и механизмы иммуносупрессии. Один из них проявляется формированием естественных регуляторных Т- и В-клеток, специализирующихся на блокировании активации и экспансии аутореактивных Т- и В-клеток на периферии. Присутствие в организме аутореактивных как естественных антител, так Т- и В-клеток, считается даже обязательным практически для всех здоровых лиц с самого рождения и сегодня не рассматривается как несомненный маркер развивающегося аутоиммунного процесса. Им отводится важная роль в поддержании тканевого гомеостаза и в активном участии в очищении организма от отмирающих под воздействием разных механизмов клеток и тканей.

Сама вакцинация вызывает повреждение тканей и способствует выделению сигналов опасности и соответственно активированию инфламмосом, и ее сопутствующим эффектом может быть стимулирование (за счет паракринного выделения факторов роста) экспансии предсуществующих аутореактивных клеток, количество которых до введения вакцины было недостаточным, чтобы вызвать аутоиммунную реакцию. Кроме того, результатом вакцинации может быть локальная активация антиген-презентирующих клеток, вызывающая примирование Т- и В-лимфоцитов и экспансию их клонов к новым антигенам хозяина (*epitope spreading*).

Таким образом, наибольшая, по сравнению с другими органами, аутоиммунная уязвимость мозга обусловлена, во-первых, более поздним, как упоминалось выше, возникновением в эволюции адаптивной иммунной системы, которая обречена формироваться и функционировать в рамках пептидного континуума родства белков (и соответственно иммуоэпитопного континуума родства белков). Во-вторых, сформировавшиеся центральные и периферические механизмы иммунной толерантности изначально также были обречены быть недостаточными и из-за невозможности обеспечить в тимусе и костном мозге тотальную экспрессию белков для создания полностью аутоотолерантного репертуара Т- и В-клеток. В-третьих,

потенциально большая, чем у других органов, аутоиммунная уязвимость мозга predetermined, как отмечено выше, характерной для нейронов мозга наиболее высокой экспрессией генома и ограниченностью центральных и периферических механизмов ауто толерантности иммунной системы. Подтверждено, что медуллярные эпителиальные клетки тимуса превосходят по уровню экспрессии генов другие клетки, но значительно уступают в этом даже одной из областей мозга – гиппокампу [25], то есть тимус не обеспечивает ауто толерантность ко многим белкам мозга, что, следовательно, обуславливает существование у мозга более высокой, по сравнению с другими органами, иммунной уязвимости. В-четвертых, в эволюционном аспекте «диссонанс» между мозгом и иммунной системой у человека, по-видимому, связан со скачкообразным увеличением размеров и сложности строения и функций мозга, а в онтогенетическом аспекте – с существенным возрастанием продолжительности жизни. Развитие цивилизации за короткий срок, по меркам эволюции, быстро увеличило продолжительность жизни человека, что фактически оказалось не зафиксированным в эволюционном опыте, и, к тому же, как справедливо замечает R. Zinkernagel [32], в эволюционной перспективе нет преимущества защищать вид от заболевания, возникающего по прошествии детородного возраста. Это подводит к признанию того, что, вступая в период среднего возраста, человеческий организм не следует каким-то закрепленным эволюцией программам, как это происходит от момента его рождения до полового созревания, а пускается в «свободное плавание», отягощаемое сдвигом иммунной системы к провоспалительному и аутоиммунному статусу особенно в старческом возрасте.

Особенности патогенеза аутоиммунных поражений мозга, как отмечалось выше, обуславливаются не только генетическими особенностями индивидуума, но и эпигенетическими наслоениями. Явные симптомы реактогенности вакцины могут исчезнуть, но последствия трудно обратимых сдвигов в иммунной и нервной системах могут длительно сохраняться из-за aberrантной реактивации гуморального звена иммунной системы и микроглии и астроцитов мозга, модифицирующих синаптические связи между нейронами [33,34]. Именно высокая иммунная уязвимость мозга predetermined включение в рекомендации по ограничениям выбора вакцинного вектора (как и любой другой конструкции вакцины) необходимость избегания в их белках последовательностей, гомологичных белкам иммунопривилегированных органов, особенно нервной системы [13]. Аденовирусному вектору оксфордской вакцины ChAdOx1 nCov-19, по сравнению с другими векторами, как показал анализ, свойственно наиболее высокое содержание пептидов, гомологичных белкам нервной системы, что наделяет его самым высоким риском индуцирования иммуновоспалительного поражения

нервной системы, и возникшие проблемы на III стадии клинических испытаний, по-видимому, не случайны. Аденовирусы HAd5 и HAd26 отличаются не только меньшим содержанием пептидов, гомологичных белкам нервной системы, но и содержат гомологичные последовательности к S-белку коронавируса SARS-Cov-2, что наделяет их потенциалом индуцировать антитела с перекрестной активностью против SARS-Cov-2. Потенциально наименее реактогенной и с наименьшими рисками осложнений является пептидная вакцина (ЭпиВакКорона) ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора, содержащая минимум иммуногенов.

Поскольку в большинстве случаев иммуногеном в разрабатываемых вакцинах против Covid-19 служит S-белок коронавируса либо его фрагменты, то следует заметить, что среди циркулирующих в России 551 штамма с секвенированным геномом, лишь 6 штаммов были практически идентичны по S-белку референсному китайскому штамму, выделенному в Ухане (Wuhan virus isolate Wuhan-Hu-1, Reference Sequence: NC_045512.2). Остальные штаммы имели мутацию D614G. В США также преобладает коронавирус с мутацией D614G в S-белке, которая, как предполагается, сделала вирус более заразным и повлияла на характер пандемии Covid-19 в этой стране [35]. Анализ S-белков последних (по времени возникновения) штаммов из европейских стран и Китая, для которых в базе данных приводятся сведения по секвенированному геному, свидетельствуют о том, что все они содержат мутацию D614G. Ее возникновение снижает отрицательную полярность S1-субъединицы S-белка и соответственно увеличивает электростатическое взаимодействие S-белка с клеточными рецепторами коронавируса SARS-Cov-2 (ангиотензин-конвертирующим энзимом-2 и нейропилином-1, имеющими выраженную отрицательную полярность) [36], а также придает большую конформационную гибкость молекуле S-белка [37].

Возникает, естественно, вопрос: будут ли антитела, индуцированные вакцинами, основанными на использовании S-белка (либо самого вируса) с и без мутации D614G, сходными по своей вируснейтрализующей активности? Если не будут, то для универсальности вакцины против Covid-19 должны быть поливалентными (минимально – двухвалентными), что усложнит технологию получения вакцины и увеличит ее стоимость. В случае вытеснения штаммом с мутацией D614G других штаммов коронавируса проблема поливалентности вакцины против Covid-19 отпадает. Однако не исключены отличающиеся результаты оценки эффективности одной и той же вакцины в разных странах (например, вакцины Китая в России и наоборот) в зависимости как от используемого в вакцине штамма коронавируса, так и от штамма коронавируса, взятого для проверки вируснейтрализующей активности антител.

Клинические испытания некоторых вакцин вступили уже в III фазу, и пока еще нет данных

о длительности вызываемой ими иммунной защиты организма от Covid-19, но имеется ряд сообщений о быстром исчезновении антител к коронавирусу SARS-Cov-2 у переболевших. Не исключена ситуация с непродолжительным эффектом вакцин против Covid-19 аналогично противогриппозным вакцинам. Гипотетическое объяснение этому в контексте ИЭКРБ могло бы заключаться в следующем. Поскольку белки коронавируса SARS-Cov-2, особенно S-белок, содержат множество последовательностей, гомологичных к белкам человека [13,36], то потенциально вакцины против Covid-19 способны индуцировать образование аутореактивных антител, длительное поддержание синтеза которых представляло бы угрозу для организма. Избавление от таких антител после очистки организма от коронавируса представляется его защитной и необходимой реакцией. Для уточнения природы специфичности антител к коронавирусу SARS-Cov-2 необходимо тестирование их аутореактивности на панелях с многотысячным набором образцов белков человека.

Остается загадкой природа бессимптомного течения коронавирусной инфекции. С первого взгляда возможными объяснениями этого феномена, который не следует отнести к числу уникальных, могут быть, например, гетерологичный иммунитет [36], иммунная привилегия, иммунная толерантность и иммунная супрессия. Иммунная привилегия определяется как ограничение функционирования иммунной системы в ряде органов. Физиологическая иммунная привилегия генетически запрограммирована и формируется уже на стадии эмбриогенеза параллельно центральной иммунной толерантности, и ее можно рассматривать как врожденную. В отношении микробиома, в частности непатогенной микрофлоры кишечника, также проявляется физиологическая иммунная привилегия. Ограничивают реакции иммунной системы организма и многие хронические инфекции, обеспечивая себе патологическую иммунную привилегию. Изменения в организме в случае инфекций, вызываемых, например, вирусами иммунодефицита человека, гепатита В и гепатита С, свидетельствуют об их сложности и параллельной вовлеченности множества молекулярных систем, обеспечивающих выживание и распространение вирусов в пораженном организме. В противостоянии иммунной системе инфекционный агент может супрессировать ее, что позволяет отождествить некоторые сценарии патологической иммунной привилегии как иммунную супрессию, часто ярко проявляющуюся в случае тяжелого течения инфекции. Многие стратегии по их возникновению и прогрессированию оказываются не только общими для патологической иммунной привилегии, но и для физиологической иммунной привилегии органов, то есть иммунная привилегия причастна и к нормальному функционированию организма и к возникновению в нем жизнеопасных состояний.

Поэтому функциональное состояние иммунной системы корректнее было бы рассматривать в аспекте континуума.

В этой связи было бы упрощением рассматривать хронические вирусные инфекции только как болезнь. Вирусная инфекция, в том числе хроническая, может вызывать метастабильное равновесие с хозяином – вредоносные, положительные проявления и даже симбиоз [38], что может иметь место и в случае коронавирусов, объясняя его бессимптомное носительство. Аргументация последнего иммунной толерантностью, под которой понимается устойчивое восприятие иммунной системой (подразумевают чаще всего адаптивную) чужеродного антигена как своего, казалась бы оправданной в аспекте наличия в белках SARS-Cov-2 множества последовательностей, гомологичных многим белкам человека [13,36]. Но без данных по тренированному иммунитету (trained immunity), обеспечиваемому врожденной иммунной системой, объяснение бессимптомного носительства коронавирусов иммунной толерантностью представляется явно недостаточным. Бессимптомное носительство, возможно, связано с вирусостатическим эффектом, реализуемым врожденной иммунной системой.

Вакцины показаны не для всех, поэтому поиск новых средств против коронавируса SARS-Cov-2 продолжаются. В аспекте выявленной положительной заряженности S-белка вируса [36] и отрицательной заряженности его рецепторов к ангиотензин-конвертирующему энзим-2 и нейропиплину-1 потенциально эффективными против SARS-Cov-2, по аналогии с низкомолекулярным гепарином, могли бы быть многие давно лицензированные и используемые в медицине различные сульфатированные соединения, вводимые внутривенно посредством ультразвуковой ингаляции. В числе таковых можно привести, например, сульфаниламидные препараты или препараты, содержащие сульфатированные гликозаминогликаны. Активными могут оказаться и лекарства, содержащие радикалы других кислот.

Завершая обсуждение, заметим, что прогнозирование поствакцинальных нежелательных явлений возможно с помощью нескольких подходов. Первый – использование данных ИЭ IEDB (Immune Epitope Database) на самых первых стадиях дизайна вакцин, но IEDB не охватывает как все возможные мотивы ИЭ всего протеома человека, так и все многообразие гаплотипов МНС человека. Во втором подходе можно использовать тестирование специфичности антител в сыворотках иммунизированных животных на доклинической стадии исследования вакцины и затем у иммунизированных волонтеров на первых двух стадиях клинических испытаний на доступных микропанелях с многотысячным (> 10 000) набором образцов белков человека. Недостатком метода является то, что он применим лишь на стадиях доклинических и клинических испытаний вакцин, т.е. когда вложены большие материальные

и временные ресурсы на изготовление и испытания вакцины, и также не охватывает весь протеом человека.

В отличие от первых двух подходов, иммуноинформативный анализ гомологичных последовательностей среди белков человека и вируса позволяет охватить все многообразие ИЭ протеома человека (безотносительно привязки их к конкретному гаплотипу МНС) и протеома вирусов и прогнозировать риски на самом начальном этапе разработки вакцины,

привлекая IEDB для возможного уточнения принадлежности и видового происхождения ИЭ к определенному гаплотипу МНС и нацеливая последующее тестирование на выявление в сыворотках антител, с которыми могут быть связаны поствакцинальные риски. Использованный в данном исследовании иммуноинформационный анализ проявил эффективность в обнаружении различий как между штаммами аденовирусов разных видов, так и между штаммами одного вида.

Литература

- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open-label, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; published online Sept 4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479–88. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31605-6 (2020).
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:467–78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31604-4 (2020).
- Ahmed SS, Volkmut W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(294).ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2354.
- Харченко Е. П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полиреактивность и аутореактивность антител. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, № 4. С. 335–346. DOI:10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
- Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends in Immunology*. 2006;28(1):12–8. DOI: 10.1016/j.it.2006.11.004.
- Харченко Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения. *Терапевтический Архив* 1, 2015;100–104. doi:10.17116/terarkh2015871100-104.
- Kharchenko EP, Tel'nova MN. Brain Plasticity: Limitations and Possibilities. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2018;48(5):603–607. DOI 10.1007/s11055-018-0606-4.
- Wang X., Prins B.P., Snieder S.S. et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:442–451. DOI:10.1007/s11906-011-0230-y.
- van Empel VPM, De Windt LJ, Martins PAC. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. DOI: 10.1007/s11906-012-0310-7.
- Milagritos DT, Samba OS, Birahim PN, et al. Safety, reactivity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30016-5.
- Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* DOI:10.1038/s41586-020-2798-3 (2020).
- Харченко Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущее пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020; 19(3):4–20. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20.
- Arvin AM, Fink K, Schmid MA, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2538-8.
- Харченко Е. П., Клименко М. Н. Иммунная уязвимость мозга. // *Ж. неврологии и психиатрии*. 2007;107:68–77.
- Pitcock SJ, Vincent A. Introduction to autoimmune neurology. *Hand. Clin Neurol*. 2016;133:ix. DOI:10.1016/B978-0-444-63432-0.09991-6.
- Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trend Immunol*. 2005;26(9):486–495. DOI: 10.1016/j.it.2005.07.004.
- Rothstein TL, Griffin DO, Holodick NE, et al. Human B-1 cells take the stage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285:97–114. DOI:10.1111/nyas.12137
- Nagele EP, Han M, Acharya NK, et al. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e60726. DOI: 10.1371/journal.pone.0060726.
- Vargas ME, Watanabe J, Singh SJ, et al. Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . 2010;107(26):11993–11998. DOI:10.1073/pnas.1001948107.
- Schwartz-Albiez R, Monteiro RC, Rodriguez M, et al. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158(1):43–50. DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.04026.x
- Heuer L, Ashwood P, Schauer J, et al. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism. Res*. 2008;1(5):275–83. DOI:10.1002/aur.42.
- Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering. *Trends Immunology*. 2005;26(5):254–259. DOI: 10.1016/j.it.2005.02.009.
- Alter A, Duddy M, Hebert S, et al. Determinants of human B-cell migration across brain endothelial cells. *J. Immunol*. 2003;170(9):4497–4505. DOI: 10.4049/jimmunol.170.9.4497.
- Derbinski J, Gähler J, Brors B, et al. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *JEM*, 2005;202(10):33–45. DOI:10.1084/jem.20050471.
- Mathis D, Benoist C. Aire. *Annu. Rev. Immunol*. 2009;27:287–312. DOI:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141532.
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. DOI:10.1038/ni.3731.
- Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. *Trends in Immunology*. 2011;32(1):12–18. DOI:10.1016/j.it.2010.11.002.
- McCarthy BJ, Nishiura JT, Doenecke D, et al. Transcription and chromatin structure. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol.* 1974;38:763–771. DOI:10.1101/sqb.1974.038.01.081.
- Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4(1):36–44. DOI:10.1038/nrc1255.
- Roberts WK, Darnell RB. Neurobiology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Cur. Opin Immunol*. 2004;16(5):616–622. DOI:10.1016/j.coi.2004.07.009.
- Zinkernagel RM. Immune against solid tumors? *Int J Cancer*. 2001;93:1–10. DOI: 10.1002/ijc.1305.
- Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nature Immunology*. 2017;18(2):132–141. DOI:10.1038/ni.3656.
- Klein R. S., Hunter C. A. Protective and Pathological Immunity during Central Nervous System Infections. *Immunity*. 2017; 46(6):891–909. DOI: 10.1038/ni.3656.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.04.29.069054 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04>
- 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>.
- Benton, DJ, Wrobel, AG, Xu, P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>.
- Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. 2009;138(1):30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036.

References

- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open-label, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; published online Sept 4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479–88. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31605-6 (2020).
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:467–78. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31604-4 (2020).
- Ahmed SS, Volkmut W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(294).ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2354.

5. Kharchenko EP. Immune epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies. *Medical Immunology*. 2015;17(4):335–346 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
6. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trends in Immunology*. 2006;28(1):12–8. DOI: 10.1016/j.it.2006.11.004.
7. Kharchenko EP. Arterial hypertension: An expanding pathogenic continuum and therapeutic limitations. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015. 87(1) :100-104 DOI: 10.17116/ter-arkh2015871100-104.
8. Kharchenko EP, Tel'nova MN. Brain Plasticity: Limitations and Possibilities. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2018;48(5):603–607. DOI 10.1007/s11055-018-0606-4.
9. Wang X., Prins B.P., Snieder S.S. et al. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:442–451. DOI:10.1007/s11906-011-0230-y.
10. van Empel VPM, De Windt LJ, Martins PAC. Circulating miRNAs: reflecting or affecting cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:498–509. DOI: 10.1007/s11906-012-0310-7.
11. Milagritos DT, Samba OS, Birahim PN, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30016-5.
12. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* DOI:10.1038/s41586-020-2798-3 (2020).
13. Kharchenko EP. The Coronavirus SARS-Cov-2: the Complexity of Infection Pathogenesis, the Search of Vaccines and Possible Future Pandemics. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):4–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-4-20>.
14. Arvin AM, Fink K, Schmid MA. et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2538-8.
15. Kharchenko EP, Klimenko MN. Immunnaya uyazvимость mozga // *ZH.nevrologii i psichiatrii*. 2007;107:68–77 (In Russ.).
16. Pittock SJ, Vincent A. Introduction to autoimmune neurology. *Hand. Clin Neurol*. 2016;133:ix. DOI:10.1016/B978-0-444-63432-0.09991-6.
17. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trend Immunol*. 2005;26(9):486–495. DOI: 10.1016/j.it.2005.07.004.
18. Rothstein TL, Griffin DO, Holodick NE, et al. Human B-1 cells take the stage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1285:97–114. DOI:10.1111/nyas.12137
19. Nagele EP, Han M, Acharya NK, et al. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e60726. DOI: 10.1371/journal.pone.0060726.
20. Vargas ME, Watanabe J, Singh SJ, et al. Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . 2010;107(26):11993–11998. DOI:10.1073/pnas.1001948107.
21. Schwartz-Albiez R, Monteiro RC, Rodriguez M, et al. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158(1):43–50. DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.04026.x
22. Heuer L, Ashwood P, Schauer J, et al. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism. Res*. 2008;1(5):275–83. DOI:10.1002/aur.42.
23. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering. *Trends Immunology*. 2005;26(5):254–259. DOI: 10.1016/j.it.2005.02.009.
24. Alter A, Duddy M, Hebert S, et al. Determinants of human B-cell migration across brain endothelial cells. *J. Immunol*. 2003;170(9):4497–4505. DOI: 10.1093/jimmunol.170.9.4497.
25. Derbinski J, Gäbler J, Brors B, et al. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *JEM*, 2005;202(10):33–45. DOI:10.1084/jem.20050471.
26. Mathis D, Benoist C. Aire. *Annu. Rev. Immunol*. 2009;27:287–312. DOI:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141532.
27. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*. 2017;18(7):716–724. DOI:10.1038/ni.3731.
28. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. *Trends in Immunology*. 2011;32(1):12–18. DOI:10.1016/j.it.2010.11.002.
29. McCarthy BJ, Nishiura JT, Doenecke D, et al. Transcription and chromatin structure. *Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol*. 1974;38:763–771. DOI:10.1101/1974.038.01.081.
30. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer*. 2004;4(1):36–44. DOI:10.1038/nrc1255.
31. Roberts WK, Darnell RB. Neurobiology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Cur. Opin Immunol*. 2004;16(5):616–622. DOI:10.1016/j.coi.2004.07.009.
32. Zinkernagel RM. Immune against solid tumors? *Int J Cancer*. 2001;93:1–10. DOI: 10.1002/ijc.1305.
33. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nature Immunology*. 2017;18(2):132–141. DOI:10.1038/ni.3656.
34. Klein R. S., Hunter C. A. Protective and Pathological Immunity during Central Nervous System Infections. *Immunity*. 2017; 46(6):891-909. DOI: 10.1038/ni.3656.
35. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.04.29.069054 (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04>.
36. 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>.
37. Benton, DJ, Wrobel, AG, Xu, P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>.
38. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*. 2009;138(1):30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036.

Об авторе

- **Евгений Петрович Харченко** – д. б. 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: 04.10.2020. **Принята к печати:** 16.10.2020.

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: 04.10.2020. **Accepted:** 16.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-18-24>

Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация: факты и возможности

Б. В. Каральник^{*1,2}, Б. И. Алимбекова², Л.Т. Ералиева³¹ Научное медицинское общество, г. Алматы² Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, филиал Национального центра общественного здравоохранения Республики Казахстан³ Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан

Резюме

Актуальность проблемы защиты от Covid-19 с помощью БЦЖ-вакцинации имеет важное значение не только для коронавирусных инфекций и должна рассматриваться с общебиологических и иммунологических (система врожденного иммунитета) позиций. **Цель.** На основе анализа известных научных фактов обсудить роль липидных компонентов и некоторых вакцин в стимуляции системы врожденного иммунитета, в частности – в индукции гетерологического иммунного ответа и защиты от различных патогенов, включая SARS-Cov-19. **Заключение.** Анализ данных 51 научной публикации, включающей результаты исследований с применением различных методов от иммунологических (*in vitro* и *in vivo*) до эпидемиологических, выявил реальные возможности гетерологической защиты от различных инфекций с помощью иммунизации БЦЖ и, по некоторым данным, коревой вакциной. Одновременно с этим возник ряд пока остающихся неясными вопросов: какова длительность гетерологической защиты; каково оптимальное время введения BCG по отношению к периоду вспышки опасной инфекции, урон от которой необходимо уменьшить. Проанализированные в обзоре материалы обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований и возможность использования уже накопленных данных для защиты, в первую очередь лиц из групп риска, от опасных инфекций, особенно в период, когда вакцин против них еще нет. Проведенный анализ позволяет также ожидать развития нового направления – системной вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: инфекции, коронавирусы, Covid-19, вакцина, профилактика, БЦЖ, липиды, врожденный иммунитет
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Каральник Б. В., Алимбекова Б. И., Ералиева Л.Т. Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация: факты и возможности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 18–24. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-18-24>.

Coronavirus Infection and BCG Vaccination: Facts and Possibilities

BV Karalnik^{**1,2}, BI Alimbekova², LT Eralieva³¹ Scientific Medical Society, Almaty, Republic of Kazakhstan² Kh. Zhumatov Scientific Center of Hygiene and Epidemiology, branch of National Center for Public Health, Republic of Kazakhstan³ National Scientific center of Phthisiopulmonology Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance. The relevance of protection against SARS-Cov-19 by means of BCG vaccination is important not only with respect to coronavirus infections. That issue should be considered in light of overall biological and immunological pillars (innate immunity system). **Aims.** To consider the role of the lipid components and certain vaccines in stimulation of the innate immunity system, in particular, in induction of the heterogenous immune response and protection against various pathogens, including Covid-19, based on analysis of known scientific facts. **Conclusions.** The relevant database has been analyzed (51 scientific publications), including studies with application of various methods from immunological tests (*in vitro* and *in vivo*) to epidemiological trials. The analysis revealed the meaningful potential of heterogenous protection against various infections by means of BCG immunization, and according to some data, measles vaccine capacity. Simultaneously on the basis of performed analysis, the following issues that so far remained unclear have been identified: what is the duration of heterogenous protection; what is the optimal timing for BCG administration as related to the outbreak period of dangerous infection for the sake of decrease of its harm. The analyzed materials of that review substantiate the rationale for further continuation of the scientific studies and possibility for application of already accumulated data in order to protect, primarily the risk groups, against dangerous infections, especially in the timeframe when no relevant vaccines are available. Besides, the conducted review serves as the leverage for expected development of the new preventive medicine dimension – the systemic vaccine prophylaxis.

* Для переписки: Каральник Борис Вольфович, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научного медицинского общества г. Алматы, Республика Казахстан. +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104. © Каральник Б. В. и др.
** For correspondence: Karalnik Boris V., Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher of Scientific Medical Society, Almaty, Republic of Kazakhstan. +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104. © Karalnik BV et al.

Key words: infections, coronaviruses, Covid-19, vaccines and prophylaxis, BCG, lipids, innate immunity
No conflict of interest to declare.

For citation: Karalnik BV, Alimbekova BI, Eralieva LT. Coronavirus Infection and BCG Vaccination: Facts and Possibilities. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 18–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-18-24>.

Введение

Семейство коронавирусов включает многочисленные виды патогенов животных и человека. Ранее человечество уже столкнулось с такими инфекциями, как SARS (тяжелый острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV) и ближневосточный респираторный синдром MERS, вызванный MERS-CoV. С конца 2019 г., когда появились заболевания Covid-19 (вызванные вскоре идентифицированным SARS-CoV-2.), актуальность коронавирусных инфекций, способов их профилактики и лечения резко возросла. Растущий интерес к этому вирусу обусловлен его значительным потенциалом изменчивости (способность быстро осваивать новых хозяев и передаваться от человека человеку), огромным уроном, наносимым человеческой популяции и экономике.

Разработка противовирусных стратегий должна учитывать все характеристики нового коронавируса, в том числе мутационную изменчивость вирусов этого семейства и их влияние на иммунную систему человека. Например, изучение на одном из ранее известных CoV механизма мутагенеза неструктурного белка 14, участвующего в противодействии противовирусному ответу хозяина, показало, что подобные механизмы нужно принимать во внимание при разработке противовирусных стратегий для модуляции врожденного иммунного ответа [1]. Другой пример. Уже вскоре после начала пандемии SARS-CoV-2 американские исследователи провели сравнение заболеваемости и смертности от Covid-19 в странах с различной политикой БЦЖ-вакцинации. БЦЖ является аттенуированным штаммом *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*). Они пришли к заключению, что страны, не проводившие противотуберкулезную вакцинацию, пострадали более значительно [2]. В странах, в которых БЦЖ-вакцинацию начали проводить сравнительно недавно, смертность была высокой из-за незащищенности лиц старших возрастов. Результаты этого исследования некоторыми учеными были восприняты как предварительные. Но следует учесть, что влияние БЦЖ-вакцинации на заболеваемость и смертность от различных причин, включая инфекции, гетерологичные по отношению к туберкулезу, изучается давно. Поэтому продолжающие накапливаться данные многих исследований о гетерологичной протективной активности БЦЖ, видимо, нужно учитывать в разработке стратегий вакцинопрофилактики и, возможно, лечения различных инфекционных заболеваний, включая коронавирусные инфекции. В этом обзоре в широком плане

рассматриваются накопленные научные данные о влиянии BCG-вакцинации на взаимодействие возбудителей инфекций, включая коронавирусы, и макроорганизма, включая человека.

БЦЖ защищает не только от туберкулеза

БЦЖ – вакцинация в экспериментах защищала животных от вирусных, бактериальных и протозойных инфекций [3], хотя в некоторых экспериментальных моделях вирусных инфекций не вызывала неспецифическую защиту [4].

Вакцинация БЦЖ защищает людей не только от туберкулеза, но и от лепры и других нетуберкулезных микобактериальных инфекций [5]. В течение 3 и 6 лет после вакцинации БЦЖ обеспечивала профилактический эффект в отношении рецидивов простого герпеса у людей в 19 и 9% случаев соответственно [6]. Вакцинация БЦЖ защищала людей от экспериментальной инфекции ослабленным вакцинным штаммом вируса желтой лихорадки [7]. У младенцев с низкой массой тела в Гвинее-Бисау после ранней вакцинации БЦЖ снижение смертности от всех причин, особенно в результате сепсиса новорожденных, респираторных инфекций и лихорадки, оказалось меньшим, чем у младенцев, не получивших БЦЖ [8]. Хотя дискуссия о роли БЦЖ-вакцинации в таких позитивных побочных эффектах не прекращается, о многих аналогичных данных позднее сообщил N. Curtis [9].

О важных не только в практическом, но и в фундаментальном отношении результатах недавно сообщили MLT Berendsen с соавт. [10]. Среди детей в возрасте от 4,5 до 36 месяцев наличие рубца БЦЖ в целом было связано со снижением смертности на 41%. Снижение смертности составило 66%, если у матери также был рубец БЦЖ, но только 8%, если у матери не было рубца БЦЖ. Следовательно, прошлое примирование матерей БЦЖ может иметь важное значение для влияния вакцинации БЦЖ на выживание ребенка. Обеспечение вакцинации БЦЖ среди матерей и детей может оказать значительное влияние на снижение уровня детской смертности. В общебиологическом аспекте приведенные результаты подтверждают также наследование приобретенных в онтогенезе признаков.

Брюшнотифозная Vi (антиген получен из *Salmonella Typhi* Ty2 4446 или *S. Typhi Bathnagar*)-полисахаридная вакцина снижала провоспалительные реакции на невакцинные (не Vi) микробные стимулы, но предшествующее введение БЦЖ уменьшало этот нежелательный побочный эффект [11]. Некоторые авторы сообщают, что БЦЖ, живая тривакцина «корь, краснуха, паротит»,

Original Articles

а также *Candida* могут защищать от SARS-Cov-2 лиц из группы высокого риска [12]. Многие исследователи на основании своих данных поддерживают эту гипотезу [13–16 и др.]. При этом некоторые авторы отмечают, что ряд вопросов (например, как влияет ранняя вакцинация БЦЖ на отдаленное по времени инфицирование вирусом, как долго сохраняется способность к гетерологическому ответу после вакцинации БЦЖ в период пандемии) требует проведения специальных исследований.

Введение БЦЖ в мочевой пузырь – предпочтительный метод лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [17 и другие]. Это – результат иммуномодулирующих свойств вакцины. БЦЖ и даже туберкулин оказывали некоторый положительный эффект при лечении папиллом [18,19]. Исходя из того, что БЦЖ является хорошим средством против вирусных и аутоиммунных заболеваний, ИК Sharquie предполагает, что эту вакцину можно применить для лечения SARS-CoV-2 инфекции [20].

Наряду с вышеизложенным опубликована попытка альтернативного объяснения результатов гетерологической профилактической эффективности БЦЖ. Так, в странах с высокой младенческой смертностью значительный положительный эффект на показатель младенческой смертности могут оказать и другие факторы, например, пробиотики [21]. Но на основании данного результата предполагать роль пробиотиков в снижении младенческой смертности из-за расширения спектра иммунного ответа на вакцинацию нельзя: любые факторы, укрепляющие здоровье, будут снижать показатель смертности младенцев. Проведенный ВОЗ независимый мета-анализ показал, что БЦЖ и вакцины против кори сокращают общую смертность больше, чем это можно было бы ожидать, благодаря их воздействию на заболевания, для профилактики которых их разработали и применяют [22].

Врожденный иммунитет и активационные особенности БЦЖ

Расширенный спектр ответа на антигенный стимул является свойством системы врожденного иммунитета. Очевидно, что исследования роли врожденного иммунитета в активации гетерологического ответа на вакцинацию следует продолжать. Немалую роль в таких исследованиях играют экспериментальные модели *in vitro*. Например, в такой модели изучили тренировку моноцитов наиболее часто используемыми активаторами врожденного иммунитета – β -глюканом, БЦЖ и окисленным липопротеином низкой плотности (oxLDL). Были получены важные результаты: воздействие БЦЖ и oxLDL привело к увеличению продукции активных форм кислорода, а β -глюкана, напротив, привело к их снижению. Увеличение активных форм кислорода отражает активацию врожденного иммунитета при воздействии БЦЖ и oxLDL путем развития тренированного иммунитета [23].

БЦЖ индуцирует память врожденной иммунной системы [7,24–26]. Этот феномен, заключающийся

в развитии гетерологических иммунных ответов и развитии иммунной памяти, получил название «тренированный иммунитет (training immunity)». При развитии тренированного иммунитета в результате БЦЖ-вакцинации происходит эпигенетическое перепрограммирование реакции моноцитов [27,28 и др.]. Введение БЦЖ вызывает устойчивые изменения в иммунной системе, связанные с неспецифическим ответом на инфекции, как на уровне тренированного иммунитета, так и на уровне гетерологических ответов Th1/Th17. Гетерологическая продукция Th1 (IFN- γ) и Th17 (IL-17 и IL-22) иммунных ответов на немикобактериальную стимуляцию моноцитов оставалась сильно повышенной даже через год после вакцинации младенцев БЦЖ [29]. У неонатально вакцинированных БЦЖ младенцев уменьшается продукция противовоспалительных цитокинов. Это подтверждает гипотезу о модуляции этой вакциной врожденной системы иммунитета [30].

Недавно высказано соображение, что в клинических испытаниях влияния БЦЖ на иммунный ответ к гетерологическим антигенам важно учитывать количество использованных доз БЦЖ, что пока не изучено [31]. Видимо, целесообразно считаться и с возможностью штаммовых особенностей вакцины БЦЖ разных производителей. Роль штаммовых особенностей возбудителя продемонстрирована на примере оспенных вакцин: штаммы оспенной вакцины, такие как Vaccinia или Vaccinia Ankara, могут оказывать *in vitro* противоположный эффект на стимулированный невакцинным антигеном тренированный иммунитет человеческих моноцитов [32]. Возможно, результаты, полученные в этой (не БЦЖ) модели, проливают некоторый свет на различную эффективность гетерологической защиты (например, смертность от разных причин) при использовании в разных странах БЦЖ различных производителей из разных вакцинных штаммов).

Известно, что коронавирусы подавляют врожденный противовирусный иммунитет. Это четко показано на моделях культур макрофагов при определении продуцируемых ими провоспалительных цитокинов, в частности, ключевого элемента системы врожденного иммунитета – интерферона β при изучении ответа на вирулентные для человека вирусы острого тяжелого респираторного синдрома [33], восточно-средиземноморского респираторного синдрома [34] и при изучении SARS-Cov-2 [35]. Эти результаты подтверждают целесообразность стимуляции системы врожденного иммунитета при коронавирусных инфекциях, хотя при этом важно избежать развития цитокинового супершторма, для чего, очевидно, необходимо дальнейшее проведение специальных исследований [36].

Значение липидов и содержащих их структур в побочных позитивных эффектах БЦЖ-вакцинации

Применяющиеся до настоящего времени вакцины были разработаны и уже более 200 лет

применяются для борьбы с конкретными инфекциями. Очень тщательно исследуются возможные редкие побочные негативные эффекты вакцинации. Но побочные позитивные эффекты вакцинации до сих пор в официальных документах оценивать не принято – ни в одной инструкции к производимой вакцине о них даже не упоминается. Тем не менее БЦЖ давно и хорошо известна как активатор иммунного ответа на различные антигены: она входит в состав полного адьюванта Фрейнда, часто используемого в экспериментальной иммунологии.

Еще в 1981 г. было показано, что БЦЖ, по сравнению с другими микобактериями, стафилококками и коринебактериями различных видов, обладает наиболее богатым составом фосфолипидов, которые индуцируют у иммунизированных кроликов наиболее широкий ответ антител к фосфолипидам различных изученных в работе бактерий [37]. Иммуноактивные свойства липидов известны. Клетки врожденной системы иммунитета располагают рецепторами, распознающими молекулярный образ патогена (PAMP), в частности, различные липиды и структуры, их содержащие: липополисахарид (ЛПС) – лиганд для TLR4, липопотеины, липотейхоевые кислоты, гликолипиды, липоарабиноманнан – для TLR2, диациллированные липопептиды – для TLR2/6, триациллилопептиды – для TLR2/1, мономерный ЛПС – для CD14 [38,39]. Они относятся к мощным индукторам тренированного иммунитета [40]. Бактериальные или синтетические липиды, в смеси с антигенами или конъюгированные с ними, проявляют адьювантные свойства, стимулируя системные или локальные иммунные ответы слизистых при разных путях введения вакцин [41], активируя при этом систему врожденного иммунитета [42]. Два липидсодержащих адьюванта лицензированы ВОЗ: Al(OH)₃+AS04 (3-О-дезацил-4-монофосфорил А), полученный из *S. minisotae*, и MF59 (эмульсия масла в воде). AS04 входит в состав двух вакцин – одной из папилломавирусных и одной из гепатитных В [43,44]. При применении этих вакцин был продемонстрирован высокий иммуногенный эффект AS04. Этот липидный адьювант в опытах на мышах индуцировал экспансию и мобилизацию факторов врожденного иммунитета [45]. Монофосфорил липид А в эксперименте усиливает иммуногенность живой вакцины *Francisella tularensis*, авторы расценивают это как шаг в направлении создания субъединичной вакцины против туляремии [46]. Изучение протективной активности против вируса гриппа А бактериальной везикулы, содержащей модифицированный липид А, показало значительную защиту мышей от смертельной дозы пандемических вирусов H1N1, PR8, H5N2 и высокопатогенных вирусов H5N1 [47]. Этот результат также демонстрирует широкий спектр гетерологической защиты, обеспечиваемой липидом А. Монофосфорил липид А в комбинации с олигодезоксинуклеотидом обеспечивает улучшение не только гомо-, но и гетерологической защиты

от гриппа при иммунизации коммерческой гриппозной лизатной вакциной [48].

Липид А находится как бы в сердцевине врожденного иммунитета. В зависимости от своей структуры липид А и его дериваты обладают или токсическими свойствами, или действуют как мощный активатор врожденной иммунной системы хозяина через Toll-подобный рецептор 4/комплекс рецепторов миелоидного фактора дифференцировки 2 (TLR4 / MD-2) [49].

Приведенные факты демонстрируют широкие иммуноактивные свойства липидов, в частности, фосфолипидных структур, их активирующее влияние на систему врожденного иммунитета и в результате – на расширение спектра иммунного ответа. Это в значительной степени объясняет обеспечение гетерологического ответа на различные вакцины, исходно предназначенные для защиты от конкретных инфекций, если такие вакцины используют в сочетании с предварительным или одновременным введением BCG, чрезвычайно богатой фосфолипидами. Конечно, установленное значение липидов в активации системы врожденного иммунитета не исключает возможности сходной активности других факторов, например, коревой вакцины [12,22].

Заключение

Понимание и использование множества факторов, влияющих на качество вакцин, привело к созданию комплексного направления вакцинологии – системной вакцинологии. В последние годы она проходит замечательный путь: от акцента на ключевую роль иммуногена и разработки метода обратной вакцинологии к четкому пониманию важности роли иммуногена в обязательном сочетании с ролью адьювантов и путей доставки антигена. Разработка новых составов вакцин, включающих компоненты, активирующие необходимым образом систему врожденного и адаптивного иммунитета, и эффективных путей доставки иммуногена, должна обеспечить не только более активный ответ, но и развитие более долговременной иммунной памяти. Основанные на уже установленных характеристиках тренированного иммунитета вакцины, несомненно, будут способствовать расширению как формул вакцин, так и спектра их протективной активности [50].

Дополнительные возможности открываются, в частности, благодаря накапливающимся данным о стимуляции гетерологических иммунных ответов некоторыми известными и лицензированными вакцинами (БЦЖ, коревая вакцина). Расширение возможностей обусловлено более глубоким пониманием функций и роли врожденного иммунитета и увеличивает потенциал иммунопрофилактики более широкого спектра инфекций, особенно в период, когда новая инфекция появилась, а вакцины еще нет. Такое понимание расширяет также возможности лечебного применения вакцин.

При изучении и использовании этих возможностей, вместе с уже понятными аспектами вакцинологии, нужно учитывать общий инфекционный и вакцинальный анамнез и, при необходимости, наряду с вакциной против конкретной инфекции, применять те или другие препараты, в том числе - вакцину, обеспечивающую более широкий спектр защиты и более долговременную иммунную память. БЦЖ отвечает этим требованиям. Но ВОЗ в 2015 г. рекомендовала прекратить ревакцинацию БЦЖ в возрасте 6–7 лет [51]. Очевидно, что при этом ВОЗ исходила из действующей сегодня парадигмы вакцинологии (нацеленность вакцины лишь на конкретную инфекцию) и не приняла во внимание роль врожденного иммунитета в вакцинопрофилактике и ряд конкретных свойств БЦЖ. В отличие от вакцинации, возможную положительную роль ревакцинации БЦЖ в защите от других инфекций пока не проверяли. Поэтому сегодня такая рекомендация представляется, как минимум, преждевременной. Выше было отмечено мнение фармаколога о важности учета количества используемых доз БЦЖ при изучении стимулирующей активности этой вакцины [31].

В перспективе, очевидно, нужно будет учитывать и особенности микробиома конкретного человека, поскольку «гемопоэтические и негемопоэтические клетки врожденной иммунной системы стратегически расположены на границе между хозяином и микробиомом» [52]. Углубляются представления и о возможной роли генетических рекомбинаций между возбудителями и человеком и их влиянии на результаты вакцинации [53,54]. Все это в дальнейшем позволит сделать очередные шаги

в развитии иммунопрофилактики, включая задачу дальнейшей индивидуализации вакцинации. Возможно, мы уже находимся на старте нового направления – системной вакцинопрофилактики⁴.

После завершения данного обзора получено сообщение о том, что в Греции с 1 июня 2020 г. для защиты населения от Covid-19 начали делать прививки вакциной БЦЖ. Об этом 27 мая сообщил телеканал Star. Решение греческих властей принято на основании исследования группы греческих врачей во главе с К. Э. Ямареллосом, показавших эффективность использования БЦЖ и получивших одобрение Национальной организации по лекарственным средствам (EOF). Ямареллос: «Когда специальная вакцина недоступна, тогда развитие коллективного иммунитета может быть осуществлено с помощью вакцин, обеспечивающих общую защиту, таких как противотуберкулезная вакцина». По данным греческих исследований, у вакцинированных БЦЖ риск развития респираторных инфекций в целом уменьшается на 80%. Ученые считают, что вакцинация против туберкулеза может послужить «щитом» для групп риска против коронавируса нового типа.

Кроме того, проанализировав динамику цитокиновых ответов у пациентов с COVID-19, В. S. Johnson и М. Laloraya пришли к заключению, что БЦЖ-вакцинация, индуцирующая тренированный иммунитет/иммунную память, является важной потенциальной стратегией управления иммунными последствиями COVID-19, по крайней мере, до тех пор, пока не станет доступной вакцина SARS-Cov-19 [56].

Материалы данного обзора также позволяют надеяться на эффективность такого подхода.

Литература

1. Becares M, Pascual-Iglesias A, Nogales A, et al. Mutagenesis of coronavirus nsp14 reveals its potential role in modulation of the innate immune response. *J. Virol.* 2016;90:5399–5414. doi:10.1128/JVI.03259-15.
2. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for Covid-19: the epidemiological study. *BMJ Yale med R.* doi.org/10.1101/2020.03.24.200429373.
3. Freyne B, Marchant A, Curtis N. BCG-associated heterologous immunity, a historical perspective: intervention studies in animal models infection diseases. *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2015;109(1):52–61. https://doi.org/10.1093/trstmh/tru197.
4. de Bree C, Marijnissen RJ, Kel JM, et al. Bacillus Calmette-Querin-induced trained immunity is not protective for experimental influenza A/Anhui/1/2013(H7N9) infection in mice. *Front. Immunol.* 2018; Publ. 30 April. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00869.
5. Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG Vaccination Protect Against Nontuberculous Mycobacterial Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases.* 2018;218(5):679–687. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy207.
6. Hippmann G, Wekkeli M, Rosenkranz AR, et al. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination//*Wien Klin Wochenschr.* 1992;104(7):200–204. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523844 PMID:1523844 er/1_BCG_report_revised_version_online.pdf
7. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host & Microbe.* 2018;23(1):89–100.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010 6.
8. Aaby, Roth A, Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination—at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *Pediatr. Infect. Dis. Journ.* 2011;204:245–252. doi: 10.1093/infdis/jir240
9. Curtis N. BCG vaccination and all cause neonatal mortality. *Pediatr. Infect. Dis. Journ.* 2019;38(2):195–197. DOI: 10.1093/INF.000000000002230.
10. Berendsen MLT, Bjerregård ChO, Bles P, et al. Maternal priming Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine scarring in mothers enhances the survival of their child with a BCG vaccine scar. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2020;9:166–172. https://doi.org/10.1093/jpids/piy142 Published: 03 February 2019.
11. Blok BA, Arts RJW, van Crevel R, et al. Differential effects of BCG vaccine on immune responses induced by Vi polysaccharide typhoid fever vaccination: an explorative randomized trial. *Eur J Clin Microb Infect Dis.* 2020; 39:1177–1184. doi.org/10.1007/s10096-020-03813-y. Accepted: 12 January 2020 / Published online: 17 February.
12. Salzman S, Salem ML. Routine immunization may protect childhood against COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020; Mar 25 (1-serial number 5):11–13. doi:10.21608/jcbr.2020.mar.25 doi:10.1016/j.mehy.2020.109689. PMID:PMCT727057979 PMID:32240961.
13. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Med Hypotheses.* 2020; Apr 6. PMID:PMCT7136957 https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109707
14. Dayal D, Gupta S. Connecting BCG vaccination and COVID-19. *medRxiv preprint.* https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20053272
15. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Publ. shed Online April 30, 2020; https://doi.org/10.1016/ doi.org/10.1016/j.soi140-6736(20)31025-4*
16. Macedo A, Febrá C. Relation between BCG coverage rate and COVID-19 infection worldwide. *Med Hypotheses* 2020;142:109816. PMID:PMCT7201219 PMID:32408. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mehy. 109816
17. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, et al. Immunotherapy for bladder cancer//*Res Rep Urol* 2015;7:65–79. doi.org/10.2147/rru.s63447
18. Sharquie KE, Al-Rawi JR, Al-Nuaimy AA, et al. Bacille Calmette-Guerin immunotherapy of viral warts//*Saudi Med J.* 2008; 29(4):589–593.

⁴ Примечание. На 1 июля 2020 г. на сайте «ClinicalTrials.gov» было зарегистрировано уже 17 клинических испытаний для оценки целесообразности индуцирования тренированного иммунитета против SARS-CoV-2, индуцированного BCG. Уже начался набор добровольцев в 3 текущих клинических испытаниях для выяснения возможности защиты медицинских работников от COVID-19 с помощью BCG в Австралии, США и Нидерландах [55].

19. Sharquie KE, Al-Rawi J, Nuaimi A, et al. Tuberculin as Intralesional Therapy for Viral Warts – Single-Blind, Split, Placebo, Controlled Study. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2016; 6(5):191–198. <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2016.65024>
20. Sharquie IK. BCG is a Good Immunotherapeutic Agent for Viral and Autoimmune Diseases: Is it a New Weapon against Coronavirus (COVID-19)? *Electronic Journal of General Medicine* 2020; 17(6):em229 e:2516–3507. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7892>.
21. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India//*Nature*. 2017;(548):407–412.
22. Higgins JPT, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;(355):51–70.
23. Bekkering S, Blok BA, Joosten LAB, et al. In vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes. *Clin vaccine immunol*. 2016. Doi: 10.1128/CVI.00349-16
24. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via genetic reprogramming of monocytes. *PNAS*. October 23, 2020;109:17537–17542. doi.org/10.1073/pnas.202870109.
25. Flanagan KL, van Crevel R, Curtis N, et al. Optimize Network. Heterologous («nonspecific») and sex-differential effects of vaccines: epidemiology, clinical trials, and emerging immunologic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2013;57:283–289.
26. Goodridge HS, Ahmed SSI, Curtis N, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Publ 09 May 2016;Nature Reviews Immunology*. 2016; 16:392–400.
27. Arts RJW, Netea MG. Epigenetic rewiring of monocytes in BCG vaccination. In: *The value of BCG and TNF in autoimmunity (Second Edition)*. Ed.: Faustman DL. Chapter 8 ELSEVIER Academic Press 2018;109–120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814603-3.00008-2>
28. O'Neil LAJ, et al, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20:335–337 <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>.
29. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Long-Lasting Effects of BCG Vaccination on Both Heterologous Th1/Th17 Responses and Innate Trained Immunity. *J. Immune* 2014;6:152–158.
30. Freine B, Donath S, Kaya G, et al. Neonatal BCG vaccination influences cytokine responses to Toll-like receptor ligand and heterologous antigens. *J. Inf Dis*. 2018; 217(11):798–1808. doi.org/10.1093/infdis/jiy069
31. Ayoub BM. COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG. *Pharmazie*. 2020;75(4):159. Apr. 6 2020. doi: 10.1691/ph.2020.0444.
32. Blok BA, Jensen KJ, Aaby P, et al. Opposite effects of Vaccinia and modified Vaccinia Ankara on trained immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):449–456. DOI:10.1007/s10096-018-03449-z PMID: 30719592
33. Cheung CHY, Poon LLM, Ng JHY, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. virol*. 2005; doi:10.1128/jvi.79.12.7819-7826.2005
34. Lau SK, Lau CC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J. Gen. Virol*. 2013;94(12): First Publ 01 December 2013. doi.org/10.1099/vir.0.055533-0. <https://doi.org/10.1099/vir.0.055533-0>.
35. Chu H, Chan J Fuk-Woo, Yuen T. TSZ-Tai, et al. Comparative tropism., replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-Co with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e14–e23. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5) Get rights and content
36. Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors; the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Available online 1 July 2020. In Press <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.
37. Каральник Б. В., Разбаиш М. П., Ахметова Е. А. Фосфолипидные антигены бактерий и их таксономическое значение. *Журнал Гигиены, Эпидемиологии, Микробиологии и Иммунологии*. Прага. 1981.25 (2):163–170.
38. Ахметова Н. К., Кумилевский М. В. Врожденный иммунитет противораковый и противоионизирующий. Москва: Практическая медицина; 2008. 256 С.
39. Петров Р. В., Хаустов Р. М. Иммуногены и вакцины нового поколения. Москва: «ГЭОТАР-Медиа»; 2011. 608 С.
40. Rusek P, Wala M, Drusczyńska M, et al. Infectious agents as stimuli of trained innate immunity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2):456. doi.org/10.3390/ijms19020456.
41. Bartlett S, Skwarczynski M, Toth I. Lipids as activators of innate immunity in peptide vaccine delivery. *Current Med Chemistry*. 2018. <https://doi.org/10.2174/0929867325666181026100849>.
42. Giannini SL, Hanon PM, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 14 August 2006; 24(33–34):5937–5949. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.005>
43. Levie K, Gjorup I, Skinhoj MA. 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix B in healthy young adults. *Scand. J. Infect. Dis*. 2002; 34(8):610–614. Publ. online: 08 Jul 2009 <https://doi.org/10.1080/00365540110080881>
44. Boland G, Beran J, Lievens M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine*. 2004; 23(3):316–320. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.006>.
45. Hernandez A, Bohannon JK, Luan L, et al. The role of MyD88- and TRIF-dependent signaling in monophosphoryl lipid A-induced expansion and recruitment of innate immunocytes//*J. Leukocyte Biology*. 2016;100(6):1311–1322. doi.org/10.1189/jlb.1A0216-072R.
46. Richard K, Mann BJ, Qin A, et al. Monophosphoryl lipid A enhances efficacy of Francisella LVS-cationic nanoparticle subunit vaccine against F. tularensis Schu S4 challenge by augmenting both humoral and cellular immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2017; 24(3):e00574–16. DOI:10.1128/cvi.00574-16.
47. Bae E-H, Seo SH, Rim C, et al. Bacterial outer membrane vesicles provide broad-spectrum protection against influenza virus infection via recruitment and activation of macrophages. *J. innate immun*. 2019; 1:316–329. <https://doi.org/10.1159/000494098>.
48. Eun-JuKo, Lee Y, Lee Y-T, et al. MPL and CpG combination adjuvants promote homologous and heterosubtypic cross protection of inactivated split influenza virus vaccine. *Antiviral Research*. 2018; 156:107–115 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.06.004>.
49. Molinaro A, Holst O, Di Lorenzo F, et al. Chemistry of Lipid A: At the Heart of Innate Immunity. *Chemistry Europe*. 2014; 21(2). First publ. 29 October 2014. <https://doi.org/10.1002/chem.201403923>.
50. Sanchez-Ramon S, Conejero L, Netea MG, et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious formulation. *Front Immunol*. 2018; 9 Article 2936.
51. WHO, EUR/RC65/17 Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. Доступно на: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/283804/65wd17e_Rev1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf.
52. Thaiss ChA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016;(535):65–74.
53. Сергеев В. П., Пальцев М. А. Физиология паразитизма и проблема биологической безопасности. Москва: Издательство «Медицина», Издательство «ШИК» 2008. 144 С.
54. Харченко Е. П. Распространенность генетических рекомбинаций между вирусами и человеком, возможное их влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;6:4–14.
55. O'Connor E, The J, Ashish M, et al. Bacillus Calmette G. (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Medicine. Future oncology*. 2020;16(19): commentary. Publ. Online 14 May <https://doi.org/10.1093/fon/2020-0381-0-0381>.
56. Johnson BS, Laloraya M A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization. *tokine & Growth Factor Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.

Reference

1. Becares M, Pascual-Iglesias A, Nogales A, et al. Mutagenesis of coronavirus nsp14 reveals its potential role in modulation of the innate immune response. *J. Virol*. 2016;90:5399–5414. doi:10.1128/JVI.03259-15.
2. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality GHJ for Covid-19: the epidemiological study. *BMJ Yale medR*. doi.org/10.1101/2020.03.24.200429373.
3. Freyne B, Marchant A, Curtis N. BCG-associated heterologous immunity, a historical perspective: intervention studies in animal models infection diseases. *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 2015;109(1):52–61. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru197>.
4. de Bree C, Marijnissen RJ, Kel JM, et al. Bacillus Calmette-Guérin-induced trained immunity is not protective for experimental influenza A/Anhui/1/2013(H7N9) infection in mice. *Front. Immunol*. 2018; Publ. 30 April. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00869>.
5. Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG Vaccination Protect Against Nontuberculous Mycobacterial Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(5):679–687. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy207>.
6. Hippmann G, Weckell M, Rosenkranz AR, et al. Nonspecific immune stimulation with BCG in Herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination//*Wien Klin Wochenschr*. 1992;104(7):200–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523844> PMID:1523844 er/1_BCG_report_revised_version_online.pdf
7. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host et Microbe*. 2018; 23(1):89–100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.016>.
8. Aaby, Roth A, Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination—at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *Pediatr. Infect. Dis. Journ*. 2011;204:245–252. doi: 10.1093/infdis/jir240
9. Curtis N. BCG vaccination and all cause neonatal mortality. *Pediatr. Infect. Dis. Journ*. 2019;38(2):195–197. DOI: 10.1093/INF.0000000000002230.
10. Berendsen MLT, Bjerregård CH, Bles P, et al. Maternal priming Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine scarring in mothers enhances the survival of their child with a BCG vaccine scar. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc*. 2020;9:166–172. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy142> Published: 03 February 2019.
11. Blok BA, Arts RJW, van Crevel R, et al. Differential effects of BCG vaccine on immune responses induced by Vi polysaccharide typhoid fever vaccination: an explorative randomized trial. *Eur J Clin Microb Infect Dis*. 2020; 39:1177–1184. doi.org/10.1007/s10096-020-03813-y. Accepted: 12 January 2020 /Published online: 17 February.
12. Salman S, Salem ML. Routine immunization may protect childhood against COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; Mar 25 (1-serial number 5):11–13. doi:10.21608/jcbr.2020. mar 25 doi:10.1016/j.mehy.2020.109689. PMID:PMC727057979 PMID:32240961.
13. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Med Hypotheses*. 2020; Apr 6. PMID:PMC7136957 <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109707>
14. Dayal D, Gupta S. Connecting BCG vaccination and COVID-19. *medRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20053272>
15. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, et al. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Publ. shed Online April 30, 2020*; [https://doi.org/10.1016/doi.org/10.1016/https://S0140-6736\(20\)31025-4](https://doi.org/10.1016/doi.org/10.1016/https://S0140-6736(20)31025-4)

16. Macedo A, Febra C. Relation between BCG coverage rate and COVID-19 infection worldwide. *Med Hypotheses* 2020;142:109816. PMID:32408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109816>
17. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, et al. Immunotherapy for bladder cancer//*Res Rep Urol* 2015;7:65–79. doi.org/10.2147/rru.s63447
18. Sharquie KE, Al-Rawi JR, Al-Nuaimy AA, et al. Bacille Calmette-Guérin immunotherapy of viral warts//*Saudi Med J*. 2008; 29(4):589–593.
19. Sharquie KE, Al-Rawi J, Nuaimi A., et al. Tuberculin as Intralesional Therapy for Viral Warts – Single-Blind, Split, Placebo, Controlled Study. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2016; 6(5):191–198. <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2016.65024>
20. Sharquie IK. BCG is a Good Immunotherapeutic Agent for Viral and Autoimmune Diseases: Is it a New Weapon against Coronavirus (COVID-19)? *Electronic Journal of General Medicine* 2020; 17(6):em229 e:2516–3507. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7892>.
21. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India//*Nature*. 2017;(548):407–412.
22. Higgins JPT, Soares-Weiser K, Lopez-Lopez JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016;(355):51–70.
23. Bekkering S, Blok BA, Joosten LAB, et al. In vitro experimental model of trained innate immunity in human primary monocytes. *Clin vaccine immunol*. 2016. Doi: 10.1128/CVI.00349-16
24. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via genetic reprogramming of monocytes. *PNAS*. October 23, 2020;109:17537–17542. doi.org/10.1073/pnas.1202870109.
25. Flanagan KL, van Crevel R, Curtis N, et al. Optimize Heterologous («nonspecific») and sex-differential effects of vaccines: epidemiology, clinical trials, and emerging immunologic mechanisms//*Clin Infect Dis*. 2013;57:283–289.
26. Goodridge HS, Ahmed SSI, Curtis N, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Publi 09 May 2016;Nature Reviews Immunology*. 2016; 16:392–400.
27. Arts RWJ, Netea MG. Epigenetic reprogramming of monocytes in BCG vaccination. In: *The value of BCG and TNF in autoimmunity (Second Edition)*. Ed.: Faustman DL. Chapter 8 ELSEVIER Academic Press 2018;109–120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814603-3.00008-2>.
28. O'Neil LAJ, et al, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020; 20:335–337 <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>.
29. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, et al. Long-Lasting Effects of BCG Vaccination on Both Heterologous Th1/Th17 Responses and Innate Trained Immunity. *J. Immune* 2014;6:152–158.
30. Freine B, Donath S, Kaya G, et al. Neonatal BCG vaccination influences cytokine responses to Toll-like receptor ligand and heterologous antigens. *J. Inf Dis*. 2018; 217(11):798–1808 doi.org/10.1093/infdis/jiy069.
31. Ayoub BM. COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG. *Pharmazie*. 2020;75(4):159. Apr. 6 2020. doi: 10.1691/ph.2020.0444.
32. Blok BA, Jensen KJ, Aaby P, et al. Opposite effects of Vaccinia and modified Vaccinia Ankara on trained immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):449–456. DOI:10.1007/s10096-018-03449-z PMID: 30719592.
33. Cheung CHY, Poon LLM, Ng IHY, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. virol*. 2005; doi:10.1128/jvi.79.12.7819-7826.2005.
34. Lau SK, Lau CC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J. Gen. Virol*. 2013;94(12): First Publ 01 December 2013. doi.org/10.1099/vir.0.055533-0. <https://doi.org/10.1099/vir.0.055533-0>.
35. Chu H, Chan J, Fuk-Woo, Yuen T. Tsz-Tai, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-Co with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):e14–e23. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5) Get rights and content
36. Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors; the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Available online 1 July 2020. In Press <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.
37. Karalnik BV, Razbasch MP, Ahmetova EA Phospholipid bacterial antigens and their taxonomic significance *Journal of Gigiyena, Epidemiology, Microbiology and Immunology*. Praha. 1981;25(2):163–170 (In Russ.).
38. Akhmatova NK, Kimilevsky MV. Innate immunity antitumor and antiinfectious. *Moskov:Practical Medicine*; 2008:256 (In Russ.).
39. Petrov RV, Chaitov RM. Immunogens and vaccines of new generation. *Moskov: «Geotar-Media*; 2011:08 (In Russ.).
40. Rusek P, Wala M, Druszczyńska M, et al. Infectious agents as stimuli of trained innate immunity. *Int J Mol Sci* 2018; 19(2):456. doi.org/10.3390/ijms19020456.
41. Bartlet S, Skwarczynski M, Toth I. Lipids as activators of innate immunity in peptide vaccine delivery. *Current Med Chemistry*. 2018. <https://doi.org/10.2174/0929867325666181026100849>.
42. Giannini SL, Hanon PM, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 14 August 2006; 24(33–34):5937–5949. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.005>
43. Levie K, Ghorup I, Skinhoj MA. 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix B in healthy young adults. *Scand. J. Infect. Dis*. 2002; 34(8):610–614. *Publ. online: 08 Jul 2009* <https://doi.org/10.1080/00365540110080881>
44. Boland G, Beran J, Llievens M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine*. 2004; 23(3):316–320. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.006>.
45. Hernandez A, Bohannon JK, Luan L, et al. The role of MyD88- and TRIF-dependent signaling in monophosphoryl lipid A-induced expansion and recruitment of innate immunocytes//*J. Leukocyte Biology*. 2016;100(6):1311–1322. doi.org/10.1189/jlb.1A0216-072R.
46. Richard K, Mann BJ, Qin A, et al. Monophosphoryl lipid A enhances efficacy of Francisella LVS-cationic nanoparticle subunit vaccine against F. tularensis Schu S4 challenge by augmenting both humoral and cellular immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2017; 24(3):e00574–16. DOI: 10.1128/cvi.00574-16.
47. Bae E-H, Seo SH, Rim C, et al. Bacterial outer membrane vesicles provide broad-spectrum protection against Influenza virus infection via recruitment and activation of macrophages. *J. innate immun*. 2019; 1:316–329. <https://doi.org/10.1159/000494098>.
48. Eun-JuKo, Lee Y, Lee Y-T, et al. MPL and CpG combination adjuvants promote homologous and heterosubtypic cross protection of inactivated split influenza virus vaccine. *Antiviral Research*. 2018; 156:107–115 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.06.004>.
49. Molinaro A, Holst O, Di Lorenzo F, et al. Chemistry of Lipid A: At the Heart of Innate Immunity. *Chemistry Europe*. 2014; 21(2). First publ. 29 October 2014. <https://doi.org/10.1002/chem.201403923>.
50. Sanchez-Ramon S, Conejero L, Netea MG, et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious formulation. *Front Immunol*. 2018; 9 Article 2936.
51. WHO, EUR/RC65/17 Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. Available at: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/283804/65wd17e_Rev1_TBActionPlan_150588_withCover.pdf.
52. Thaiss ChA, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016;(535):65–74.
53. Sergiev VP, Paltcev MA. Physiology of parasitism and biological safety problem. *Moskov: Mockery «Medicine», Mockery «SCHIK»* 2008. 144 (In Russ.).
54. Kharachenko EP. The occurrence of genetic recombination between viruses and human, it's possible influence on vaccination Epidemiology and vaccine prophylactic. 2019;18(6):4–14 (In Russ.).
55. O'Connor E, The J, Ashish M, et al. Bacillus Calmette G. (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Medicine*. *Future oncology*. 2020;16(19): commentary. *Publ. Online 14 May*. <https://doi.org/10.2217/fon2020-0381on-0381>.
56. Johnson BS, Laloraya M. A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.014>.

Об авторе

- Каральник Борис Вольфович – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научного медицинского общества г. Алматы, Республика Казахстан, Научного центра гигиены и эпидемиологии им. Хамзы Жуматова, филиал Национального центра общественного здравоохранения Республики Казахстан +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104.

Поступила: 05.06.2020. Принята к печати: 02.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- Karalnik Boris V. – Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher of Scientific Medical Society, Almaty, Republic of Kazakhstan, Kh. Zhumatov Scientific Center of Hygiene and Epidemiology, branch of National Center for Public Health. +7 (727) 303-10-89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104.

Received: 05.06.2020. Accepted: 02.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-25-33>

Уровень менингококкового носительства и генотипирование штаммов *N. meningitidis* в группе трудовых мигрантов

М. А. Королева*¹, М. И. Грицай¹, К. О. Миронов¹, Н. Н. Фомкина², И. С. Королева¹,
И. И. Гапонова¹, А. С. Есьман¹, В. П. Буланенко¹, Ю. Г. Янушевич¹,
А. А. Шеленков¹, В. В. Каптелова¹, Ю. В. Михайлова¹

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

²Управление Роспотребнадзора по городу Москве

Резюме

Введение. Миграция населения может играть решающую роль в распространении инвазивных штаммов менингококка, инициируя вспышки менингококковой инфекции и изменяя заболеваемость на местном уровне. **Цель исследования.** Оценить распространенность менингококкового носительства среди мигрантов, прибывших в Москву, и охарактеризовать антигенные и генетические свойства носительских штаммов менингококка. **Материалы и методы.** Исследование проведено в марте 2020 г. на базах Многофункционального миграционного центра г. Москвы и ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Пробы носоглоточной слизи отобраны у 352 человек. Выявление и идентификация носоглоточных штаммов менингококка проводили с применением микробиологических, серологических и молекулярно-биологических методов. **Результаты и их обсуждение.** Общий уровень носительства составил 5,7%. Из двадцати выделенных штаммов у 10 определена серогруппа: Y – 5 штаммов, W – 3, A и B – по 1. Полученные генетические и антигенные характеристики не позволяют говорить об импорте в РФ представителей известных гипервирулентных клональных комплексов. В данном исследовании выделены штаммы, входящие в клональный комплекс ST-175 complex, который ранее не был описан на территории РФ. **Заключение.** Перспективным представляется продолжение динамического наблюдения за носительством менингококка в различных коллективах, в т.ч. среди лиц, въезжающих в страну с целью получения миграционного патента. Полученные данные дополняют текущую информацию о заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции и будут иметь решающее значение для определения групп риска населения, подлежащего вакцинации.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококк, носительство, вакцинация
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Королева М. А., Грицай М. И., Миронов К. О. и др. Уровень менингококкового носительства и генотипирование штаммов *N. meningitidis* в группе трудовых мигрантов. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 25–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-25-33>.

The Level of Meningococcal Carriage and Genotyping of *N. meningitidis* Strains in the Group of Labor Migrants

MA Koroleva**¹, MI Gritsay¹, KO Mironov¹, NN Fomkina², IS Koroleva¹, II Gaponova¹, AS Esman¹, VP Bulanenko¹,
YuG Yanushevich¹, AA Shelenkov¹, VV Kaptelova¹, YuV Mikhailova¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

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

Abstract

Relevance. Population migration can play a crucial role in the spread of invasive strains of meningococcus, initiating outbreaks of meningococcal infection, and changing the incidence at the local level. **Aim.** To assess the prevalence of meningococcal carriage among migrants arriving in Moscow and to characterize the antigenic and genetic properties of carrier strains of meningococcus.

Materials and methods. The study was conducted in March 2020 at the bases of the Multifunctional Migration Center of Moscow and the Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology». Samples of nasopharyngeal mucus were

* Для переписки: Королева Мария Александровна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7(916) 363-82-48, korolevamarina389@gmail.com. © Королева М. А. и др.

** For correspondence: Koroleva Maria Aleksandrovna – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of the epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(916) 363-82-48, korolevamarina389@gmail.com. © Koroleva MA et al.

collected from 352 people. Nasopharyngeal strains of meningococcus were identified and identified using microbiological, serological, and molecular biological methods. **Results.** The overall level of the carriage was 5.7%. Of the twenty selected strains, 10 have a serogroup defined: Y – 5 strains, W – 3, A, and B – 1 each. The obtained genetic and antigenic characteristics do not allow talking about the import into the RF of representatives of known hypervirulent clonal complexes. In this study, strains were identified that are part of the clonal complex ST-175 complex, which has not been previously described in the Russian Federation. **Conclusion.** It seems promising to continue the dynamic monitoring of carriage of meningococcus in various groups, including among people entering the country to obtain a migration patent, as well as identifying risk factors for acquiring carriage. The data obtained will supplement current information on the incidence of the generalized form of meningococcal infection and will be crucial for determining the epidemiology at the country level, the population groups responsible for the transmission of the disease, and the need for targeted vaccination.

Keywords: meningococcal infection, meningococcus, carriage, vaccination

No conflict of interest to declare.

For citation: Koroleva MA, Gritsay MI, Mironov KO et al. The Level of Meningococcal Carriage and Genotyping of *N. meningitidis* Strains in the Group of Labor Migrants. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 25–33 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-25-33](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-25-33).

Введение

Носительство является неотъемлемой составной частью эпидемического процесса менингококковой инфекции (МИ), играя двоякую роль: иммунизирующего фактора и источника возникновения случаев генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ). Иммунизирующее действие реализуется в двух направлениях: 1 – стимулирует выработку системного специфического иммунного ответа, защищающего человека от генерализованной инфекции, и 2 – вызывает местный (мукозный) иммунитет, приводящий к освобождению от колонизации менингококком и защищающий от повторного заражения. По данным литературного обзора Н. Н. Костюковой [1], распространение носительства зависит от природных и социальных факторов. Доказано, что курение способствует возникновению и распространению носительства менингококка. В закрытых коллективах молодежи с высокой плотностью контактов – студенты, учащиеся профессиональных школ, солдаты и т.п. – носительство доходит до 50–80%. В окружении заболевших ГФМИ (т.е. в очагах инфекции) носительство также может быть повышенным, однако это отмечается не всегда. По некоторым наблюдениям, носительство менингококка чаще встречается среди лиц мужского пола, что объясняют скорее интенсивностью общения (армия, работа в коллективах, вахтовый принцип работы и т.п.), нежели гендерными различиями. Исследователи указывают на низкую распространенность носительства среди маленьких детей до 5 лет и постепенное нарастание его с возрастом, достигающее наибольшего уровня среди подростков и молодежи. На основании этого большинство работ по изучению носительства менингококка проведено на когорте молодых людей в возрасте 16–25 лет. Исследователи Австралии установили уровень носительства среди студентов

со средним возрастом 18,5 лет на уровне 6,2% и 8,6% при повторном взятии мазка через 3 месяца. Посещение баров, поцелуи и курение отнесены к факторам риска приобретения носительства [2]. В Великобритании при изучении носительства среди лиц 10–25 лет в 2011 г. серогруппы менингококка В и Y отмечены как наиболее распространенные, с уровнем носительства 6,5% и 5,5% соответственно [3]. В Дании уровень носительства среди школьников и студентов 13–23 лет в 2013–2014 гг. составил 16%. Курение, уровень образования, посещение многолюдных общественных мест, поцелуи и употребление алкоголя определены как факторы, определяющие связь между возрастом и носительством [4]. Общая частота носоглоточного менингококкового носительства среди лиц 10–24 года в исследовании, проведенном в 2015 г. в Турции, составила 6,3%. Частота носительства составляла 5% в возрастной группе 10–14 лет, 6,4% – 15–17 лет и 4,7% – 18–20 лет; самый высокий коэффициент обнаружен в возрастной группе 21–24 года (9,1%). Уровень носительства был выше среди лиц, тесно контактирующих с паломниками хаджа, а также у переболевших инфекциями верхних дыхательных путей за последние 3 месяца в анамнезе. Наиболее распространенной серогруппой определена W (66,6%), далее следовали серогруппа В – 9,4%, серогруппа А – 5,2%, серогруппа Y – 4,2% и негруппируемые штаммы менингококка – 14,4% [5]. Американские исследователи отразили в систематическом обзоре уровень носительства менингококка в группах риска – среди студентов, военнослужащих или паломников хаджа – в разных странах за десятилетний период (2007–2016 гг.). В целом уровни носительства составляли от 0 до 27,4% среди паломников, от 1,5% до 71% – среди студентов, и от 4,2% до 15,2% – у военнослужащих. Серогруппа В была наиболее распространенной

среди паломников хаджа, В и Y – у студентов университетов и В, С и Y – у военнослужащих. Курение, мужской пол и частое тесное общение в период вечернего отдыха повышает риск носительства для студентов. [6]. В исследовании Сидоренко С. В. распространенность носительства среди лиц, поступающих в военный колледж Российской Федерации (РФ), определена на уровне 16% [7]. Сидоренко С. В. указывает на аналогичные показатели среди новобранцев, поступающих на военную службу в Греции (15%) и Польше (16–24%), с более низкими показателями для новобранцев в Турции (4,2%) и Иране (8%) [7].

Доказана высокая эффективность современных менингококковых вакцин в отношении заболеваемости ГФМИ. Применение современных конъюгированных вакцин также приводит к снижению менингококкового носительства [1]. Введение в календарь прививок Великобритании конъюгированной вакцины против МИ, вызванной серогруппой С, снижало уровень носительства менингококка серогруппы С среди подростков и молодых людей. Доказано, что четырехвалентная вакцина может оказывать аналогичное воздействие на носительство 4 штаммов менингококка. Однако при исследовании уровня носительства менингококка серогруппы W среди студентов Великобритании в 2015–2016 гг., было показано, что из 21 носителей, вакцинированных по меньшей мере за 5 месяцев до отбора проб, у 15 (71%) обнаружены изоляты, экспрессирующие капсулу W. Несмотря на 71% охват вакцинацией конъюгированной четырехвалентной вакциной MenACWY студентов, включенных в исследование, уровень носительства менингококка серогруппы W с течением времени значительно увеличился [8].

В исследовании Т. А. Максиной [9] определена эпидемиологическая значимость носителей менингококка в очагах МИ в Москве. В семейных очагах общий уровень носительства определен на меньшем уровне (6,9%), чем в очагах среди мигрантов рабочих-строителей (54%). Данное обстоятельство послужило поводом для разработки Управлением Роспотребнадзора по городу Москве мероприятий по предупреждению распространения менингококковой инфекции (Постановление №3 Главного Государственного санитарного врача по городу Москве от 17 апреля 2009 г. «Об усилении мероприятий по профилактике менингококковой инфекции в Москве»).

Миграция населения может играть решающую роль в распространении инвазивных штаммов менингококка, инициируя вспышки ГФМИ и изменяя заболеваемость на местном уровне [10]. По данным статистики Министерства внутренних дел РФ, в 2019 г. на миграционный учет с целью работы было поставлено 5 478 249 граждан других стран (38,4% из Узбекистана, 21,5% из Таджикистана), из них 1 879 291 человек – в Москве [11]. Условия проживания мигрантов могут повысить риск передачи менингококка среди этой категории лиц [12].

Цель настоящего исследования: оценить распространенность менингококкового носительства среди мигрантов, прибывших в Москву, и охарактеризовать антигенные и генетические свойства носительских штаммов менингококка.

Материалы и методы

Исследование проведено в марте 2020 г. на базах Многофункционального миграционного центра г. Москвы и ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (лаборатория эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов и отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии). Пробы носоглоточной слизи отобраны у 352 человек. Возраст участвовавших в исследовании – 18–64 года (средний возраст 32 года); 95% – лица мужского пола. Граждане Узбекистана составили 48%, Таджикистана – 49%, Украины – 2%, Азербайджана – 1%. Лица, прибывшие в Москву в период с января по март 2020 г., составили 35%, приехавшие в 2019 г. – 11%, находящиеся в стране от 2 до 5 лет – 24%, больше 5 лет – 30%. Среди обследованных 41% сообщили, что работают на стройке, 14% – в сфере обслуживания, деятельность 13% связана с перевозками и разгрузками, 9% работают в сфере общественного питания, 10% – другие специальности, 13% находятся в поисках работы. Выявление и идентификация носоглоточных штаммов менингококка проводили с применением микробиологических, серологических и молекулярно-биологических методов.

Забор назофарингеальной слизи с задней стенки глотки осуществлялся натошак или через 3–4 часа после приема пищи стерильным ватным тампоном. Забор материала осуществлялся с обязательным надавливанием шпателем на корень языка для наиболее полного открытия глоточного кольца. Тампон вводился ватным концом сверху за мягкое небо в носоглотку и проводился 2–3 раза по задней стенке. Тампон с содержимым помещали в готовую транспортную среду (транспортная среда Amies, компания-производитель «БиоМерье», Франция). Биологический материал в течение 2 часов доставлялся в бактериологическую лабораторию в контейнерах, способных поддерживать температуру 37 °С.

Забор назофарингеальной слизи с задней стенки глотки осуществляли стерильным ватным тампоном. Тампон с содержимым помещали в готовую транспортную среду (транспортная среда Amies, компания-производитель «БиоМерье», Франция). Биологический материал в течение 2 часов доставляли в бактериологическую лабораторию в контейнерах, способных поддерживать температуру 37 °С. Высев материала проводили на селективный питательный шоколадный агар со смесью факторов роста PolyViteX и VCAT3 для селективного выделения менингококка («БиоМерье», Франция). Инкубацию посевов осуществляли в течение 24 часов при 37 °С в присутствии 5% CO₂. Окончательное заключение по росту культуры принимали через

48 часов. Видовую принадлежность определяли по метаболической и ферментативной активности культуры. С этой целью использовали набор реагентов API NH («БиоМерье», Франция). Кроме того, идентификацию проводили методом ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс® NSH-FL» (компания-производитель «Интерлабсервис», Россия).

Антигенные и генетические характеристики штаммов установили согласно международным требованиям к типированию бактерий вида *Neisseria meningitidis* [13]. Бактериальная ДНК была секвенирована методом Сэнгера с использованием реагентов и оборудования фирмы «Applied Biosystems» (США) согласно инструкции производителя и с помощью высокопроизводительного секвенирования на платформе «HiSeq1500» («Illumina», США) [14]. Определяли 3 поверхностных вариабельных фрагмента белков наружной мембраны PorA и FetA, аллельный профиль, сиквенс-тип и принадлежность (или ее отсутствие) к известным клональным комплексам [15]; часть штаммов, антигенные свойства которых не удалось охарактеризовать в полной мере и для которых были получены полногеномные нуклеотидные последовательности с помощью массового параллельного секвенирования, анализировались с использованием биоинформационных возможностей Интернет-ресурса PubMLST.org [16].

Серогруппирование *N. meningitidis* проводили двумя способами: в реакции агглютинации с использованием группоспецифических сывороток «Менгрувид», а также с помощью набора реагентов «АмплиСенс® NmABCW-FL» [17] и методики для определения серогрупп Y и X [18] с незначительными модификациями.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) проводили диффузным методом Е-тест (компания-производитель «БиоМерье», Франция). Результаты интерпретировали на основании клинических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», Версия-2018-03, 2018 [19].

Результаты и обсуждение

1. Уровень и структура носительства

При обследовании 352 мигрантов выявлено 20 носителей, таким образом, общий уровень носительства составил 5,7%. Все штаммы менингококка идентифицированы бактериологическим методом, видовая принадлежность 12 из них подтверждена дополнительно методом ПЦР. Принадлежность к *N. meningitidis* 8 штаммов с использованием метода ПЦР определить не удалось. Из двадцати выделенных штаммов у 10 определена серогруппа: Y – 5 штаммов, W – 3, A и B – по 1. Серогруппу 10 штаммов определить не удалось. Возраст выявленных носителей – от 20 до 48 лет, средний возраст составил 33 ± 2 года. Все выявленные носители мужского пола, прибыли из Таджикистана (40%) и Узбекистана (60%), 9 из них прибыли в Москву

в январе–марте 2020 г. Самая распространенная из установленных серогруппа Y отмечена только среди граждан Узбекистана. Показано, что 65% носителей работают на стройке. В серогрупповой характеристике выделенных от строителей штаммов 4 штамма серогруппы Y, 2 штамма – W, 1 штамм – A, 6 штаммов – негруппируемые.

Заболееваемость ГФМИ вызывают преимущественно штаммы серогрупп A, B, C, Y, W, X, но они же встречаются и у носителей. Среди носительских штаммов в 50% случаев и чаще выделяются бескапсульные штаммы менингококка, что не позволяет определить серогруппу изолята. В настоящем исследовании половина изолятов принадлежала к негруппируемым, что широко встречается при проведении исследований по определению уровня носительства. Факта лидирующей позиции серогруппы Y ранее в РФ при исследовании носительства в различных коллективах не было отмечено. Данное обстоятельство требует пристального внимания, учитывая, что в некоторых странах менингококк серогруппы Y занимает значимую роль в этиологии инвазивной МИ.

2. Антигенные и генетические свойства носительских штаммов

Результаты серогруппирования в сочетании с данными мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) и антигенной характеристикой трех вариабельных фрагментов белков наружной мембраны оболочки микробной клетки представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, для части штаммов определены генотипы, характерные для изолятов, ассоциированных с ГФМИ на территории РФ. К ним относятся штамм серогруппы A («A: P1.5-2,10: F3-5: ST-75 (cc1)»), все штаммы серогруппы W («W: P1.5,2: F1-1: ST-11 (cc11)») и часть штаммов серогруппы Y, клональные комплексы для которых в PubMLST не определены [20], но которые при анализе с помощью алгоритма кластеризации BURST [21] образуют группу генетически близких изолятов «ST-10033», охарактеризованную нами ранее [22], кроме штамма «80к» («Y: P1.5-3,10-4: F3-6: ST-10033 (-)») в эту группу входит штамм «31к» («Y: P1.5-3,10-4: F3-6: ST-11585 (-)») и штамм «121к» с таким же антигенным профилем и сиквенс-типом. Выделение у мигрантов штаммов, входящих в известные клональные комплексы, циркуляция которых характерна для текущего межэпидемического периода, не позволяет говорить об импорте на наблюдаемую территорию представителей известных гипервирулентных клональных комплексов. Вместе с тем повышенную настороженность должны вызывать случаи выявления штаммов серогруппы W, входящих в ST-11 complex, для которых, как было неоднократно показано ранее, 7-локусная схема МЛСТ [13, 16, 22] не обладает необходимой дискриминирующей способностью, позволяющей дифференцировать возбудителей, циркулирующих

Таблица 1. Антигенные и генетические свойства штаммов
Table 1. Antigenic and genetic properties of strains

№*	Серогруппа Serogroup	Антигенная характеристика Antigenic typing			Генетическая характеристика Characteristics	
		PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR**	Сиквенс-тип Sequence type	Клональный комплекс Clonal complex
«31к» (76601)	Y	5–3	10–4	F3-6	11585	Не определен Not defined
«80к» (76602)	Y	5–3	10–4	F3-6	10033	Не определен Not defined
«97к» (76603)	Y	5–1	10–1	F1-3	15488#	ST-167 complex
«102к» (76604)	NG	18–1	3	F5-2	15489#	Не определен Not defined
«121к» (76605)	Y	5–3	10–4	F3-6	15490#	Не определен Not defined
«332к» (76606)	Y	5–3	10–4	F4-77	15491#	Не определен Not defined
«404к» (76607)	NG	7	16–75	F2-6	15492#	Не определен Not defined
«2063» (76593)	NG	22–11	15–25	F5-1	175	ST-175 complex
«2073» (76594)	NG	22–11	15–25	F5-1	175	ST-175 complex
«2075» (76595)	NG	22–11	15–25	F5-1	175	ST-175 complex
«2077» (76596)	NG	22–11	15–25	F5-1	175	ST-175 complex
«2086» (76597)	NG	22–11	15–25	del	175	ST-175 complex
«2091» (76598)	NG	22–11	15–25	F5-1	175	ST-175 complex
«2092» (76599)	NG	22–11	15–34	F5-1	175	ST-175 complex
«2097» (76600)	NG	22–11	15–25	F5-1	175	ST-175 complex
«56к» (76608)	W	5	2	F1-1	11	ST-11 complex
«86к» (76609)	W	5	2	F1-1	11	ST-11 complex
«141к» (76610)	W	5	2	F1-1	11	ST-11 complex
«261к» (76611)	A	5–2	10	F3-5	75	ST-1 complex
«337к» (76612)	B	5–1	10–1	F1-5	15497#	Не определен Not defined

Примечание: * В скобках указан идентификационный номер в базе данных <https://pubmlst.org/neisseria>;

** Аллель F4-77 впервые найден в данном исследовании, у штамма «2086» выявлена делеция гена FetA;

Сиквенс-типы, впервые выявленные в данном исследовании.

Note: * The identification number in the database <https://pubmlst.org/neisseria> is indicated in brackets;

** Allele F4-77 was found for the first time in this study, in the strain «2086» deletion of the FetA gene was detected;

Sequence types first identified in this study.

в межэпидемический период, и возбудителей, ассоциированных с подъемом заболеваемости ГФМИ в течение двух последних десятилетий [23,24].

Антигенные и генетические характеристики всех остальных штаммов, входящих в клональные комплексы ST-167 complex и ST-175 complex, или для которых клональный комплекс определить не удается, не позволяют говорить об их повышенных вирулентных свойствах и потенциальной возможности вызвать генерализованные формы инфекции. Отсутствие принадлежности к клональному комплексу свидетельствует о низком

эпидемическом потенциале выделенных штаммов или его полном отсутствии. Согласно полученным ранее данным, примерно половина штаммов, входящих в клональный комплекс ST-167 complex, принадлежит серогруппе Y (для остальных – серогруппа не определена), выделенных преимущественно от носителей.

В данном исследовании впервые в РФ были выделены штаммы, входящие в клональный комплекс ST-175 complex. Серогруппу всех этих штаммов определить не удалось, как и не удалось определить их видовую принадлежность с помощью ПЦР.

В связи с этим данные штаммы охарактеризованы с помощью массового параллельного секвенирования. Используемый подход позволил получить нуклеотидные последовательности 1592 генетических локусов, образующих «основной геном» (core genome) бактерий вида *Neisseria meningitidis* [25], что позволяет однозначным образом идентифицировать вид этих микроорганизмов. Анализ полногеномных данных подтвердил делецию гена *FetA* у штамма «2086» и показал отсутствие у всех изученных штаммов с сиквенс-типом ST-175 гена *ctrA* (NEIS0055, capsule polysaccharide export outer membrane protein) и генетических локусов (NEIS0073, NEIS0249 и NEIS0250), что объясняет отрицательный результат ПЦР-исследования и отрицательный результат серогруппирования с использованием антисывороток: делеция гена *ctrA* приводит к невозможности синтеза капсульного полисахарида.

Анализ генетических взаимоотношений этих штаммов позволяет, с одной стороны, выделить несколько клонов в изученной выборке и, с другой стороны, дает возможность говорить об относительно неравномерном уровне генетической изменчивости у изученных представителей клонального комплекса ST-175 complex. В таблице 2 представлена матрица генетических расстояний между охарактеризованными штаммами, из которой следует, что количество несовпадений в «основном геноме» между ними колеблется от 0,7 до 13%.

Согласно данным, опубликованным в базе данных PubMLST, на момент окончания исследования (май 2020 г.), представители клонального комплекса ST-175 неоднократно описаны во многих странах (всего около 450), и принадлежали серогруппам Y, W или являлись негруппируемыми: 55, 20 и 19% соответственно. Данные микроорганизмы с примерно одинаковой частотой ассоциированы как с ГФМИ, так и с носительством, при этом негруппируемые изоляты или изоляты с неизвестной серогруппой редко ассоциированы с ГФМИ,

что характерно для штаммов, не способных к синтезу капсулы.

Отсутствие до проведения настоящего исследования данных о циркуляции представителей клонального комплекса ST-175 complex в РФ, в том числе среди носителей [22, 26], их относительно высокая частота выделения в данном исследовании, высокий уровень генетической изменчивости и, как следует из опубликованных в PubMLST данных, потенциальная способность к приобретению генов, обеспечивающих возможность синтеза капсулы W- и Y-типов, не позволяют исключить возможность возникновения ГФМИ, обусловленных штаммами этого клонального комплекса с измененными в результате рекомбинационных процессов свойствами.

3. Чувствительность носительских штаммов к антибактериальным препаратам

Среди 20 штаммов устойчивых к рифампицину, тетрациклину, хлорамфениколу и цефтриаксону не обнаружено. Однако обнаружены штаммы, нечувствительные к пенициллину и устойчивые к цiproфлоксацину: 5 штаммов проявили умеренную устойчивость к бензилпенициллину с одновременной устойчивостью к цiproфлоксацину, и дополнительно еще 3 штамма оказались резистентными к цiproфлоксацину. Характеристика нечувствительных к АБП штаммов менингококка представлена в таблице 3. Уровень нечувствительных к бензилпенициллину штаммов составил 25% (5 штамма), с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) препарата 0,064–0,125 мкг/мл, а уровень устойчивых к цiproфлоксацину – 40% (8 штаммов), с МИК 0,047–0,125 мкг/мл. Семь из них были отнесены к негруппируемым штаммам менингококка клонального комплекса ST-175 complex, 1 – к менингококку серогруппы Y сиквенс-типа ST-11585.

Учитывая крайнюю неоднородность менингококковой популяции по степени патогенности,

Таблица 2. Генетические расстояния между штаммами, входящими в клональный комплекс ST-175 complex: количество несовпадений в 1592 генетических локусах, образующих «основной геном» (core genome)

Table 2. Genetic distances between strains included in the clonal complex ST-175 complex: the number of mismatches in 1592 genetic loci that form the core genome loci

Штаммы Strains	2063	2063	2063	2063	2063	2063	2063	2063
2063	–							
2073	97	–						
2075	103	28	–					
2077	100	19	26	–				
2086	187	147	155	150	–			
2091	98	14	29	11	148	–		
2092	216	179	185	180	167	178	–	
2097	128	50	63	54	180	53	207	–

Таблица 3. Характеристика нечувствительных к АБП штаммов менингококка
Table 3. Characteristics of meningococcal strains insensitive to antibacterial drugs

Серогруппа менингококка Meningococcus serogroup	ST (cc)	МИК бензилпенициллина мкг/мл Minimum inhibitory concentration of benzylpenicillin mcg/ml	МИК ципрофлоксацина, мкг/мл Minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin mcg/ml
Y	ST-11585 (-)	0,012	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,064	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,125	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,047	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,047	0,047
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,094	0,125
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,094	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,064	0,064

Примечание: серым выделены МИК, характеризующие штаммы как нечувствительные к АБП.
 Note: minimum inhibitory concentration are highlighted in gray, characterizing strains as insensitive to antibacterial drugs.

результативными могут оказаться меры по борьбе с носительством только инвазивных (гипервирулентных) клонов [1]. Такие носители находятся в окружении заболевших ГФМИ, то есть в очагах. Бактериологический метод выявляет не всех инфицированных лиц, занимает 3 суток, в течение которых могут произойти новые заражения, которые останутся неучтенными. В связи с этим целесообразным представляется не выявление в очаге носителей, а химиопрофилактика носительства – применение антибиотиков в короткие сроки всем близкоконтактным лицам в окружении заболевшего ГФМИ. Круг saniруемых лиц определяется эпидемиологом на месте проведения расследования в очаге МИ. В РФ применяется химиопрофилактика, рекомендуемая СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции», с использованием рифампицина, ципрофлоксацина или ампициллина.

Заключение

В рамках настоящего исследования уровень менингококкового носительства среди мигрантов, прибывших в Москву с целью получения миграционного патента и осуществления профессиональной деятельности, превысил распространенность носительства среди школьников (2,4%) и студентов

(1,1%) согласно исследованиям, проведенным в Москве в 2018–2019 гг. (неопубликованные данные РЦБМ), и составил 5,7%. Полученные генетические и антигенные характеристики не позволяют говорить об импорте в РФ представителей известных гипервирулентных клональных комплексов.

В данном исследовании выделены штаммы, входящие в клональный комплекс ST-175 complex, который ранее не был описан на территории РФ. Видовая характеристика этих штаммов установлена бактериологическим методом и не подтверждена методом ПЦР. Анализ полногеномных данных подтвердил отсутствие у всех изученных штаммов с сиквенс-типом ST-175 гена *ctrA*, что объяснило отрицательный результат ПЦР-исследования. Принимая во внимание, что в ряде стран представители данного клонального комплекса с серогрупповой характеристикой Y и W вызывали инвазивную МИ, не исключена такая возможность и для РФ. Учитывая выявление в рамках настоящего исследования высокого уровня нечувствительных к пенициллину и ципрофлоксацину штаммов, а также возможность горизонтального переноса генов, кодирующих пенициллинсвязывающие белки, между представителями рода *Neisseria*, дальнейший мониторинг чувствительности менингококка к АБП не теряет своей

Original Articles

актуальности. Накопленные данные об изменении антибиотикочувствительности позволят проводить коррекцию антибактериального лечения и химио-профилактики МИ.

Перспективным представляется продолжение динамического наблюдения за носительством менингококка в различных коллективах, в т.ч. среди лиц, въезжающих в страну с целью

получения миграционного патента, а также установление факторов риска приобретения носительства. Полученные данные дополняют текущую информацию о заболеваемости ГФМИ и будут иметь решающее значение для определения эпидемиологии на уровне страны, групп населения, ответственных за передачу болезни, и необходимости целенаправленной вакцинации.

Литература

1. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Менингококковое носительство: эпидемиология, возбудитель, формирование иммунной защиты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(5):87–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-87-97>.
2. McMillan M, Walters L, Mark T, et al. Part of It study: a longitudinal study to assess carriage of *Neisseria meningitidis* in first year university students in South Australia, *Hum Vaccin Immunother*.2019;15(4):987–994, DOI: 10.1080/21645515.2018.1551672.
3. Jeppesen CA, Snape MD, Robinson H, et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *Journal of Infection*. 2015;71:43–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.006>.
4. van Ravenhorst MB, Bijlsma MW, van Houten MA et al. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;573.e1e573.e7. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.008>.
5. Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 201713:5, 1182–1189. DOI: 10.1080/21645515.2016.1268304.
6. Peterson ME, Milea R, Lia Yo, et al. Meningococcal carriage in high-risk settings: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;73:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.022>.
7. Sidorenko S, Zakharenko S, Lobzin Y, et al. Observational study of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in applicants to a military academy in the Russian Federation. *International Journal of Infectious Diseases* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.012>
8. Oldfield NJ, Cayrou C, AlJannat MAK et al. Rise in Group W meningococcal carriage in University Students, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis*. 2017 Jun;23(6):1009–1011. doi:10.3201/eid2306.161768.
9. Тагаченкова Т. А., Королева И. С., Миронов К.О. и др. Менингококковое носительство в очагах менингококковой инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009;4:6–9.
10. Barnett ED, Walker PF. Role of immigrants and migrants in emerging infectious diseases. *Med Clin North Am*. 2008;92:1447–1458. doi: 10.1016/j.mcna.2008.07.001. <https://med.pf/Deljatelnost/statistics/migraciannaya/item/19365693/>
11. Caugant DA, Høyby EA, Rosenqvist E, et al. Transmission of *Neisseria meningitidis* among asymptomatic military recruits and antibody analysis. *Epidemiol Infect*. 1992;109:241–253. <https://doi.org/10.1017/S0950268800050196>.
12. Fox AJ, Taha MK, Vogel U. Standardized nonculture techniques recommended for European reference laboratories. *FEMS Microbiol. Rev*. 2007; 31(1):84–88. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2006.00048.
13. Миронов К. О., Корчагин В. И., Михайлова Ю. В. и др. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(2):113–118. DOI:<https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118>.
14. Миронов К. О. Клональные комплексы *Neisseria meningitidis*, циркулирующие на территории России, и их роль в эпидемиологическом процессе менингококковой инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. 2016. № 6: 52–61.
15. Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res*. 2018;3:124. <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1>
16. Миронов К. О., Платонов А. Е., Дрибноходова О. П. и др. Методика для определения серогрупп А, В, С и W *Neisseria meningitidis* методом ПЦР в режиме реального времени. *Журн. микробиол*. 2014. №6:35–42. <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt10-pcr.html>.
17. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>
18. <https://pubmlst.org/neisseria/info/complexes.shtml>.
19. Feil EJ, Li BC, Aanensen DM, et al. eBURST: Inferring Patterns of Evolutionary Descent among Clusters of Related Bacterial Genotypes from Multilocus Sequence Typing Data. *J. Bacteriol*. 2004;186(5):1518–1530.
20. Миронов К. О. Опыт использования молекулярно-биологического мониторинга в эпидемиологическом надзоре за менингококковой инфекцией в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. 2019;1:93–99. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.1.93-99>.
21. Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J. Infect*. 2015;71(5):544–552.
22. Миронов К. О., Животова В. А., Мамосова С. В. и др. Характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W, циркулирующих на территории Москвы, с помощью массового параллельного секвенирования. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; 4(95):33–38.
23. Bratcher HB, Corton C, Jolley KA, et al. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC Genomics* 2014; 15:1138.
24. Миронов К. О., Тагаченкова Т. А., Королева И. С. и др. Генетическая характеристика штаммов *Neisseria meningitidis*, выделенных от здоровых носителей в очагах менингококковой инфекции. *Журн. микробиол*. 2011. №2: 22–29.

References

1. Kostyukova N.N., Behalo V.A. Meningococcal carriage: epidemiology, pathogen, formation of immune defense. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16 (5):87–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-87-97> (In Russ)
2. McMillan M, Walters L, Mark T, et al. Part of It study: a longitudinal study to assess carriage of *Neisseria meningitidis* in first year university students in South Australia, *Hum Vaccin Immunother*.2019;15(4):987–994, DOI: 10.1080/21645515.2018.1551672.
3. Jeppesen CA, Snape MD, Robinson H, et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *Journal of Infection*. 2015;71:43–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.02.006>.
4. van Ravenhorst MB, Bijlsma MW, van Houten MA et al. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;573.e1e573.e7. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.02.008>.
5. Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 201713:5, 1182–1189. DOI: 10.1080/21645515.2016.1268304.
6. Peterson ME, Milea R, Lia Yo, et al. Meningococcal carriage in high-risk settings: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;73:109–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.022>.
7. Sidorenko S, Zakharenko S, Lobzin Y, et al. Observational study of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in applicants to a military academy in the Russian Federation. *International Journal of Infectious Diseases* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.012>
8. Oldfield NJ, Cayrou C, AlJannat MAK et al. Rise in Group W meningococcal carriage in University Students, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis*. 2017 Jun;23(6):1009–1011. doi:10.3201/eid2306.161768.
9. Tagachenkova T.A., Koroleva I.S., Mironov K.O., et al. Meningococcal carriage in the foci of meningococcal infection. *Epidemiology and infectious diseases*. 2009;4: 6–9 (In Russ).
10. Barnett ED, Walker PF. Role of immigrants and migrants in emerging infectious diseases. *Med Clin North Am*. 2008;92:1447–1458. doi: 10.1016/j.mcna.2008.07.001. <https://med.pf/Deljatelnost/statistics/migraciannaya/item/19365693/>
11. <https://med.pf/Deljatelnost/statistics/migraciannaya/item/19365693/>

12. Caugant DA, Høyby EA, Rosenqvist E, et al. Transmission of *Neisseria meningitidis* among asymptomatic military recruits and antibody analysis. *Epidemiol Infect.* 1992;109:241–253. <https://doi.org/10.1017/S0950268800050196>.
13. Fox AJ, Taha MK, Vogel U. Standardized nonculture techniques recommended for European reference laboratories. *FEMS Microbiol. Rev.* 2007; 31(1):84–88. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2006.00048.x.
14. Mironov K.O., Korchagin V.I., Mikhailova Yu.V. et al. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with invasive pneumococcal infections using high-throughput sequencing. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2020;97(2):113–118. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118> (In Russ).
15. Mironov K.O. Clonal complexes of *Neisseria meningitidis* circulating in Russia and their role in the epidemic process of meningococcal infection. *Epidemiology and infectious diseases. Actual issues.* 2016;No.6:52–61 (In Russ).
16. Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018;3:124. <http://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826>
17. Mironov K.O., Platonov A.E., Dribnokhodova O.P. et al. Methodology for determination of serogroups A, B, C and W of *Neisseria meningitidis* by real-time PCR. *Zhurn. microbiol.* 2014. No6: 35–42 (In Russ)
18. <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt10-pcr.html>.
19. <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>
20. <https://pubmlst.org/neisseria/info/complexes.shtml>.
21. Feil EJ, Li BC, Aanensen DM, et al. eBURST: Inferring Patterns of Evolutionary Descent among Clusters of Related Bacterial Genotypes from Multilocus Sequence Typing Data. *J. Bacteriol.* 2004;186(5):1518–1530.
22. Mironov K.O. The experience of using molecular biological monitoring in the epidemiological surveillance of meningococcal infection in Russia. *Epidemiology and infectious diseases. Actual issues.* 2019;1: 93–99. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.1.93-99> (In Russ).
23. Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J. Infect.* 2015;71(5):544–552.
24. Mironov K.O., Zhivotova V.A., Matosova S.V., et al. Characterization of *Neisseria meningitidis* serogroup W circulating in the territory of Moscow using mass parallel sequencing. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;4(95):33–38 (In Russ).
25. Bratcher HB, Corton C, Jolley KA, et al. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC Genomics* 2014;15:1138.
26. Mironov K.O., Tagachenkova T.A., Koroleva I.S. et al. Genetic characteristics of strains of *Neisseria meningitidis* isolated from healthy carriers in foci of meningococcal infection. *Zhurn. microbiol.* 2011;No2:22–29 (In Russ).

Об авторах

- **Мария Александровна Королева** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7(916) 363-82-48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Константин Олегович Миронов** – руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7(495)305-54-25 (2387), mironov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-8207-9215.
- **Ирина Игоревна Гапонова** – лаборант-исследователь научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7 (495)305-54-24, gaponova@cmd.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4481-2249>.
- **Анна Сергеевна Есьман** – лаборант-исследователь научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7(495)305-54-24, esman@cmd.su, ORCID: 0000-0002-5456-7649.
- **Нона Николаевна Фомкина** – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по городу Москве. 129626, Москва, Графский переулок, д. 4, корп. 2,3,4. +7(903) 686-48-13, fomkina.nona@mail.ru.
- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и бактериальных менингитов ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. irina.korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.
- **Юрий Григорьевич Янушевич** – научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7(495) 305-54-25, yanushevich@cmd.su. ORCID: 0000-0001-9061-752X.
- **Андрей Александрович Шеленков** – старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. shelenkov@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7409-077X.
- **Валерия Владимировна Каптелова** – младший научный сотрудник научной группы геномики и постгеномных технологий ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7(969)054-35-67, valerii.kaptelova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0952-0830.
- **Юлия Владимировна Михайлова** – заведующая лабораторией молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ эпидемиологии, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7(903) 234-05-66, mihailova@cmd.su. ORCID - 0000-0002-5646-538X.

Поступила: 30.06.2020. Принята к печати: 09.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **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, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(916) 363-82-48, korolevamar389@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2714-1191.
- **Konstantin O. Mironov** – Head of scientific Group for genetic polymorphism detection of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(495)305-54-25 (2387), mironov@pcr.ru. ORCID: 0000-0001-8207-9215.
- **Irina I. Gaponova** – laboratory assistant-researcher scientific Group for genetic polymorphism detection of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(495)305-54-24, gaponova@cmd.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4481-2249>.
- **Anna S. Esman** – laboratory assistant-researcher scientific Group for genetic polymorphism detection of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(495)305-54-24, esman@cmd.su, ORCID: 0000-0002-5456-7649.
- **Nona N. Fomkina** – Head of the Department of Epidemiological Surveillance of the Office of Rosпотребнадзор in Moscow, Grafsky Lane, 4, building. 2,3,4, Moscow, 129626, Russia. +7(903) 686-48-13, fomkina.nona@mail.ru.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. irina.korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.
- **Yurii G. Yanushevich** – researcher of Laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(495) 305-54-25, yanushevich@cmd.su. ORCID: 0000-0001-9061-752X.
- **Andrey A. Shelenkov** – senior researcher of Laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. shelenkov@cmd.su. ORCID: 0000-0002-7409-077X.
- **Valeriia V. Kaptelova** – junior researcher of genomics and postgenomics technologies groups of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(969)054-35-67, valerii.kaptelova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0952-0830.
- **Yuliya V. Mikhailova** – Head of laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7(903) 234-05-66, mihailova@cmd.su. ORCID - 0000-0002-5646-538X.

Received: 30.06.2020. Accepted: 09.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Частота и факторы риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом сердце

В. И. Сергевнин¹, Л. Г. Кудрявцева*², А. И. Золотухина¹

¹ ФГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

² ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова» Минздрава России, г. Пермь

Резюме

Актуальность. Проблема внутрибольничных послеоперационных гнойно-септических инфекций (ГСИ) продолжает оставаться одной из главных причин летальных исходов пациентов кардиохирургических стационаров и значительных материальных затрат. **Цель работы** – оценить интенсивность эпидемического процесса и факторы риска ГСИ у взрослых пациентов после различных видов открытых операций на сердце. **Материалы и методы.** Проведено изучение медицинских карт 1540 пациентов старше 18 лет, прооперированных на открытом сердце с целью аортокоронарного шунтирования (АКШ), протезирования клапанов и устранения дефектов аорты. Учитывали типичные и донозологические формы ГСИ в соответствии с эпидемиологическим стандартным определением случаев. **Результаты.** Показатели заболеваемости типичными и донозологическими формами ГСИ составили в среднем 39,6 и 72,7 на 1000 операций. Максимальная заболеваемость ГСИ выявлена после операций на аорте за счет инфекций мочевыводящих путей (ИМП) и внутрибольничной пневмонии (ВП). **Заключение.** Установлено, что повышенный уровень заболеваемости ИМП и ВП после операций на аорте обусловлен более продолжительной операцией и соответственно более длительным, чем при других кардиохирургических операциях, пребыванием пациентов в отделении анестезиологии и реанимации, сопровождающимся искусственной вентиляцией легких и катетеризацией мочевого пузыря.

Ключевые слова: гнойно-септические инфекции, открытые операции на сердце, заболеваемость, факторы риска
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергевнин В. И., Кудрявцева Л. Г., Золотухина А. И. Частота и факторы риска гнойно-септических инфекций у взрослых после различных видов операций на открытом сердце. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 34–40. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-34-40>.

Frequency and Risk Factors of Purulent Septic Infection among Adults after Different Types of an Open Heart Operations

VI Sergevnin¹, LG Kudryavtseva**², AI Zolotukhina¹

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia

² Cardiovascular surgery federal center named after S. G. Sukhanov, Perm, Russia

Abstract

Relevance. The problem of purulent postoperative septic infection (the hospital acquired infection or HAI) is still one of the main cause of fatal outcomes of patients in cardiac hospitals, which demands significant material costs. The aim of the work is to evaluate the intensity of the epidemic process and risk factors for HAI among adults after various types of open heart surgery. **Materials and methods.** The study of medical records of 1540 patients over 18 years old, who underwent open heart surgery for the purpose of coronary artery bypass grafting (CABG), prosthetics of valves and elimination of aortic defects, was held. Typical and donozological forms of HAI were taken into account in accordance with the epidemiological standard definition of cases. **Results.** The incidence rates of typical and donozological forms of HAI in average was 39.6 and 72.7 per 1000 operations. The maximum incidence of HAI was detected after aortic surgery due to urinary tract infection (UTI) and hospital-acquired pneumonia. **Conclusions.** It was found that the increased incidence of UTI and hospital-acquired pneumonia after aortic surgery is contingent on a longer cardiosurgical operations and, accordingly, a longer stay of patients in the Department of anesthesia and resuscitation, accompanied by artificial ventilation and catheterization of the bladder, than in other cardiac operations.

* Для переписки: Кудрявцева Лариса Геннадьевна, к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова, 614064, г. Пермь, ул. Борчанинова, 50-30. +7 (342) 239-87-83, +7 (919) 442-34-28, kudryavcevalg@mail.ru. © Сергевнин В. И. и др.

** For correspondence: Kudryavtseva Larisa G., Cand. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department, Doctor-Epidemiologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery named after S. G. Sukhanov, 50-30 Borchaninov st., Perm, 614064, Russia. 7 (342) 239-87-83, +7 (919) 442-34-28, kudryavcevalg@mail.ru. ©Sergevnin VI et al.

Keywords: purulent-septic infections, open heart surgery, morbidity, risk factors
No conflict of interest to declare.

For citation: Sergevni V, Kudryavtseva LG, Zolotukhina AI. Frequency and Risk Factors of Purulent Septic Infection among Adults after Different Types of an Open Heart Operations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 34–40 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-34-40](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-34-40).

По данным Л. А. Бокерия и Р. Г. Гудковой [1], в России ежегодно выполняется более 46 тысяч операций на открытом сердце. Причем количество таких операций увеличивается, и параллельно растет внедрение новых высокотехнологичных методов оперативных вмешательств. Однако внутрибольничные послеоперационные гнойно-септические инфекции (ГСИ) продолжают оставаться одной из главных причин летальных исходов среди пациентов кардиохирургических стационаров и значительных материальных потерь [2,3].

Частота развития ГСИ после кардиохирургических операций на открытом сердце варьирует в достаточно широких пределах – по данным литературы, от 4,9 до 35,1% [4–6]. При этом основными клиническими формами послеоперационных ГСИ у пациентов кардиохирургического профиля являются внутрибольничная пневмония (ВП), инфекция в области хирургического вмешательства (ИОХВ), инфекция мочевыводящих путей (ИМП) и инфекция кровотока (ИК) [2,7,8]. Вместе с тем интенсивность эпидемического процесса ГСИ, в том числе разных клинических форм, как правило, не сопоставляется с видами кардиохирургических операций.

Имеются многочисленные данные о факторах риска ГСИ в кардиохирургии. Выделяют предоперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска. К предоперационным относят возраст старше 65 лет, ожирение, застойную сердечную недостаточность, сахарный диабет, почечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), длительное дооперационное нахождение пациента в стационаре. Интраоперационными факторами считают продолжительность операции, длительность искусственного кровообращения, кровопотери. Послеоперационные факторы риска: продолжительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), использование интракорпоральных диагностических и лечебных технологий [6,7,9]. Однако факторы риска послеоперационных ГСИ в кардиохирургии обычно рассматриваются без сопоставления с разными видами оперативных вмешательств.

Цель работы – оценить интенсивность эпидемического процесса и факторы риска ГСИ у взрослых после различных видов операций на открытом сердце.

Материалы и методы

Работа проведена в условиях специализированного кардиохирургического стационара. Госпитализация больных в кардиохирургический

стационар осуществляется в плановом порядке в рамках государственного задания по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи. Не исключается поступление пациентов и в экстренном порядке, однако доля таких поступлений невелика. В стационаре проводят открытые и закрытые операции на сердце. Открытые операции сопровождаются стернотомией (разведением грудины) для получения доступа к сосудам, клапанам сердца и крупным сосудам и включают аортокоронарное шунтирование (АКШ), протезирование клапанов сердца и операции на крупных сосудах. Открытые кардиальные операции осуществляют в операционных, после чего пациенты поступают в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), где могут находиться от суток и более в зависимости от клинического состояния. Впоследствии пациенты переводятся в кардиохирургические отделения.

Проведено изучение медицинских карт 1540 пациентов старше 18 лет, прооперированных на открытом сердце по поводу острой и хронической патологии сердечно-сосудистой системы в 2019 г. Выявление послеоперационной ГСИ, возникшей в период госпитализации пациентов, осуществляли в соответствии с эпидемиологическим стандартным определением случаев ИОХВ, ВП, ИК, ИМП [10]. Кроме того, учитывали донозологические формы ГСИ, т. е. формы, когда у пациентов уже имеются отдельные патологические симптомы, характерные для ГСИ, но дающие основания для постановки диагноза типичной ГСИ в соответствии со стандартными определениями [11]. Показатели заболеваемости типичными и донозологическими формами ГСИ рассчитывали на 1000 оперированных.

С целью изучения основных факторов риска возникновения ГСИ проведен анализ заболеваемости типичными и донозологическими формами ГСИ с учетом наличия сопутствующей хронической патологии у пациентов (сахарный диабет, ХОБЛ, ожирение, инсульт), длительности операции, искусственного кровообращения, нахождения в ОАиР.

Статистическую обработку данных проводили путем расчета критерия соответствия χ^2 . Доверительные интервалы показателей (0,95% ДИ) определяли с помощью программы WinPeri. Различия показателей считали статистически значимыми при значении критерия соответствия $\geq 3,8$ ($p < 0,05$). При оценке показателей, характеризующих среднюю длительность пребывания больных в ОАиР, достоверность отличий в двух

Original Articles

независимых группах оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Всего за год было проведено 1540 открытых кардиохирургических операций. Отмечен 61 типичный внутрибольничный случай ГСИ. Показатель заболеваемости типичными ГСИ составил 39,6 [30,4–50,5] на 1000 операций. Количество случаев донозологических форм ГСИ составило 111, заболеваемость – 72,1 [60,3–86,9] на 1000 операций, т. е. в 1,8 раза больше, чем типичными ГСИ. Общий показатель случаев типичных и донозологических форм ГСИ достигал 112,3 [96,9–129,1] на 1000 операций.

Оценка заболеваемости типичными ГСИ в зависимости от вида операций показала (табл. 1), что типичные ГСИ чаще встречались после операций

на аорте (95,2 на 1000 операций) и при протезировании клапанов сердца (57,8 на 1000 операций), чем при АКШ (30,8 на 1000 операций). Причем показатель случаев ГСИ после операций на аорте по сравнению АКШ оказался в 3,1 раза выше ($\chi^2 = 7,5$; $p = 0,007$) после протезирования по сравнению с АКШ – в 1,9 раз ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,03$). При анализе суммарного количества типичных и донозологических форм ГСИ лидирующая роль операций на аорте оказалась еще более очевидной. Показатель заболеваемости после операций на аорте (238,1 на 1000 операций) оказался достоверно выше, чем после протезирования (135,0) ($\chi^2 = 4,3$, $p = 0,04$) и после АКШ (94,4 на 1000 операций) ($\chi^2 = 13,4$, $p = 0,0001$) при наличии достоверных различий между заболеваемостью после операций на аорте и после протезирования ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$).

Таблица 1. Заболеваемость ГСИ после разных видов открытых операций (на 1000)

Table 1, The incidence of purulent septic infection (PSI) after different types of open operations (per 1000)

Группы операций Operation groups	Формы ГСИ Forms PSI	Кол-во ГСИ Number of cases	
		абс.	на 1000
Аорто-коронарное шунтирование (n = 1133) Coronaryarterybypassgrafting	Типичные формы Typical forms	35	30,8 [21,6–42,7]
	Донозологические формы Prenosological forms	71	62,6 [50,1–79,3]
	Всего Total	106	93,5 [78,4–119,9]
Протезирование клапанов (n = 311) Valve prosthetics	Типичные формы Typical forms	18	57,8 [34,6–89,9]
	Донозологические формы Prenosological forms	27	86,8 [57,9–123,8]
	Всего Total	45	135,0 [107,5–188,7]
Операции на аорте (n = 63) Aortic Surgery	Типичные формы Typical forms	6	95,2 [35,7–195,9]
	Донозологические формы Prenosological forms	9	142,8 [67,5–253,9]
	Всего Total	15	238,1 [139,8–362,1]
Прочие операции (n = 33) Other operations	Типичные формы Typical forms	2	60,6 [7,4–202,1]
	Донозологические формы Prenosological forms	4	121,2 [34,0–281,9]
	Всего Total	6	181,8 [69,8–354,6]
Итого (n = 1540) Total	Типичные формы Typical forms	61	39,6 [30,4–50,5]
	Донозологические формы Prenosological forms	111	72,1 [60,3–86,9]
	Всего Total	172	111,6 [96,9–129,1]

В структуре типичных внутрибольничных ГСИ доля ИОХВ составила 31,1%, ВП – 29,5%, ИК – 9,8%, ИМП – 16,3%, микст-инфекций – 13,3% (табл. 2). Показатель случаев ИОХВ, ВП, ИК, ИМП и микста составил соответственно 12,3; 11,6; 3,9;

6,5 и 5,2 на 1000 операций. При этом случаи ИОХВ регистрировались достоверно чаще, чем случаи ИК ($\chi^2 = 6,8$; $p = 0,01$), заболеваемость ВП была достоверно выше инфекции кровотока ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,01$). В то же время существенных различий

Таблица 2. Заболеваемость разными клиническими вариантами ГСИ после открытых операций (на 1000)
Table 2. Incidence of different clinical options for purulent septic infection (PSI) after open surgery (per 1000)

Формы ГСИ Forms PSI	Инфекция в области хирургического вмешательства Surgeryin fection на 1000	Внебольничная пневмония Community-acquired pneumonia на 1000	Инфекция кровотока Blood flow infection на 1000	Инфекция мочевыводящих путей Urinary tract infection на 1000	Миксты Mixed на 1000
Типичные формы Typical forms	12,3 [7,4–19,2]	11,6 [6,9–18,4]	3,9 [1,4–8,5]	6,5 [3,1–11,9]	5,2 [2,3–10,2]
Донозологические формы Prenosological forms	15,6 [10,0–23,1]	46,1 [36,8–58,5]	0	4,5 [1,8–9,3]	5,8 [2,3–10,2]
Всего Total	27,9 [20,3–37,4]	57,7 [47,2–71,4]	3,9 [1,8–9,3]	11,0 [6,4–17,6]	11,1 [5,9–16,6]

Примечание: Кол-во операций всего 1540.
 Note: Number of operations total 1540.

Таблица 3. Заболеваемость разными клиническими вариантами ГСИ после основных видов открытых операций (на 1000)
Table 3. The incidence of different clinical variants of purulent septic infection (PSI) after the main types of open surgery

Группы операций Operation groups	Формы ГСИ Forms PSI	ИОХВ Surgery infection на 1000	ВП Community-acquired pneumonia на 1000	ИК Blood flow infection на 1000	ИМП Urinary tract infection на 1000	Миксты Mixed на 1000
Аорто-коронарное шунтирование (n = 1133) Coronary artery bypass grafting	ТФ	12,3 [6,8–20,6]	7,9 [3,6–15,0]	3,5 [0,9–9,0]	3,5 [0,9–9,0]	3,5 [0,9–9,0]
	ДФ	15,9 [9,4–4,9]	37,9 [28,4–51,8]	0	3,5 [0,9–9,0]	5,3 [1,4–10,3]
	Всего Total	29,9 [19,4–39,6]	46,8 [35,2–60,7]	4,4 [1,4–10,3]	7,1 [3,1–13,9]	7,9 [3,6–15,0]
Протезирование клапанов (n = 311) Valve prosthetics	ТФ	12,7 [3,5–32,6]	19,2 [7,1–41,5]	6,4 [0,8–23,0]	6,4 [0,8–23,0]	12,7 [3,5–32,6]
	ДФ	19,2 [7,1–41,5]	54,6 [32,2–86,1]	0	3,2 [0,1–17,7]	9,6 [1,9–27,9]
	Всего Total	32,1 [15,5–58,3]	73,9 [47,4–108,9]	6,4 [0,8–23,0]	9,6 [1,9–27,9]	22,5 [9,1–45,8]
Операции на аорте (n = 63) Aortic Surgery	ТФ	0	47,6 [9,9–132,8]	0	47,6 [9,9–132,8]	0
	ДФ	0	126,9 [56,4–234,9]	0	15,9 [0,4–85,3]	0
	Всего Total	0	174,6 [90,5–290,9]	0	63,5 [17,6–154,6]	0
Прочие операции (n = 33) Other operations	ТФ	30,3 [0,8–157,5]	0	0	30,3 [0,8–157,5]	0
	ДФ	0	90,9 [29,1–349,1]	0	30,3 [0,8–157,5]	0
	Всего Total	30,3 [0,8–157,5]	90,9 [29,1–349,1]	0	60,6 [7,8–202,1]	0

Примечание: ТФ – типичная форма; ДФ – донозологическая форма.
 Note: ТФ – typical forms; ДФ – prenosological forms.

Таблица 4. Заболеваемость ГСИ при открытых операциях на сердце у больных в зависимости от длительности пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (на 1000)

Table 4. The incidence of purulent septic infection (PSI) in open heart surgery in patients, depending on the length of stay in the anesthesia and resuscitation department (per 1000)

Клинические формы ГСИ Clinical forms of PSI	Варианты ГСИ PSI options	Более суток (n=307) More than a day	Менее суток (n= 1233) Less than a day	χ^2 ; p	ОШ Odds ratio
		кол-во случаев ГСИ на 1000 number of PSI cases per 1000	кол-во случаев ГСИ на 1000 number of PSI cases per 1000		
ИОХВ	ТФ	13,0 [53,6–33,0]	12,1 [6,8–19,9]	0,02; 0,9	—
	ДФ	19,5 [7,2–42,1]	14,6 [8,7–22,9]	0,4; 0,2	—
	Всего Total	32,5 [15,7–59,1]	26,7 [18,5–37,4]	0,3; 0,6	—
ВП	ТФ	9,7 [2,0–28,2]	12,1 [6,8–19,9]	0,1; 0,7	—
	ДФ	107,5 [75,2–147,6]	30,8 [21,9–42,0]	27,1; ,001	3,8 [2,3–6,1]
	Всего Total	117,3 [84,5–158,6]	42,9 [32,4–55,8]	24,9; 0,001	2,9 [1,9–4,6]
ИК	ТФ	16,2 [5,3–37,6]	0,8 [0,02–4,5]	15,2; 0,01	20,4 [2,4–175]
	ДФ	0	0	0	—
	Всего Total	16,3 [5,3–37,6]	0,8 [0,02–4,5]	15,2; ,001	20,4 [2,4–175]
ИМП	ТФ	19,5 [7,2–42,1]	3,2 [0,9–8,2]	10,1; 0,002	6,1 [1,7–21,8]
	ДФ	6,5 [0,8–23,3]	4,1 [1,3–9,4]	0,3; 0,9	1,6 [0,3–8,3]
	Всего Total	26,0 [11,3–50,7]	7,3 [3,3–13,8]	32,2; 0,001	3,6 [1,4–9,3]
Миксты Mixed	ТФ	22,8 [9,2–46,4]	0,8 [0,02–4,5]	23,0; 0,001	7,0 [0,9–57,2]
	ДФ	19,5 [7,2–42,1]	2,4 [0,5–7,1]	12,4; 0,001	8,1 [2,0–32,8]
	Всего Total	42,3 [22,7–71,3]	3,3 [0,9–8,2]	34,2; ,001	13,6 [4,3–1,9]
Всего Total	ТФ	81,4 [53,4–117,8]	29,1 [20,5–40,2]	17,6; 0,001	2,9 [1,7–4,9]
	ДФ	153,1 [114,7–198,3]	51,9 [40,2–65,8]	33,6; 0,001	3,3 [2,2–4,9]
	Всего Total	234,5 [188,3–285,9]	81,1 [66,5–97,7]	58,3; 0,001	3,5 [2,5–4,8]

Примечание: ТФ – типичная форма; ДФ – донозологическая форма.

Note: ТФ – typical forms; ДФ – prenosological forms; ИОХВ – surgery infection; ВП – community-acquired pneumonia; ИК – blood flow infection; ИМП – urinary tract infection.

между количеством случаями ИОХВ и ВП, между ИОХВ и ВП, между ИК и ИМП, между ВП и ИМП не было обнаружено. При анализе суммарных случаев ГСИ (типичные и донозологические формы) четко проявилась повышенная распространенность ВП и ИОХВ. Так, показатель случаев ВП (57,7) оказался выше, чем ИОХВ (27,9 на 1000 операций), ИК (3,9 на 1000 операций), ИМП (11,0 на 1000 операций) в 2,1–12,9 раза ($\chi^2 = 17,4-73,3$; $p = 0,001$). Второй по распространенности по сравнению с ИК и ИМП была ИОХВ соответственно в 6,2 и 2,5 раза чаще ($\chi^2 = 26,3$ и $11,4$; $p = 0,001$).

Анализ разных клинических вариантов типичных ГСИ в зависимости от вида операций показал (табл. 3), что ИОХВ, ВП и ИК одинаково часто

встречались после всех видов оперативных вмешательств. ИМП чаще выявлялась после операции на аорте – в 13,6 раза чаще по сравнению с АКШ ($\chi^2 = 19,9$, $p = 0,001$) и в 7,4 раза чаще, чем после протезирования клапанов сердца ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,04$). По данным суммированных показателей заболеваемости ГСИ, ИМП после операций на аорте встречалась в 8,9 раза чаще, чем после протезирования ($\chi^2 = 6,5$, $p = 0,01$) и в 6,6 раза чаще, чем после АКШ ($\chi^2 = 19,1$; $p = 0,001$). Кроме того, выявлено превышение показателей заболеваемости ВП после операций на аорте по сравнению с протезированием ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,01$) и АКШ ($\chi^2 = 19,3$; $p = 0,001$). Таким образом, максимальные уровни заболеваемости ГСИ отмечены после операций на аорте за счет ИМП и ВП.

Изучение эндогенных (организменных) факторов риска выявило связь диабета со случаями типичных и донозологических форм ИОХВ ($\chi^2 = 7,3$; $p = 0,007$), ожирения – с типичными формами ИОХВ ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$) и суммой микст-инфекций ($\chi^2 = 14,7$; $p = 0,01$), ХОБЛ – с типичными формами ИОХВ ($\chi^2 = 3,8$; $p = 0,05$) и ВП ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,01$), а также с суммой микст-инфекций ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,01$). Наиболее значимым фактором риска оказался инсульт, который оказал влияние на возникновение типичных форм ИОХВ ($\chi^2 = 5,9$; $p = 0,01$), ИК ($\chi^2 = 14,1$; $p = 0,001$), ИМП ($\chi^2 = 14,2$; $p = 0,001$) и микстами ($\chi^2 = 18,6$; $p = 0,001$). Причем какой-либо закономерной связи эндогенных факторов риска с разными видами операций не наблюдалось.

В качестве интраоперационных факторов риска ГСИ была установлена длительность искусственного кровообращения более 60 минут при типичных формах ВП ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,04$), а также длительность операции более 4 часов в случае возникновения как типичных форм ВП ($\chi^2 = 28,4$, $p = 0,001$), ИМП ($\chi^2 = 12,0$; $p = 0,001$) и микстов ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,003$), так и суммы типичных и донозологических вариантов ВП ($\chi^2 = 14,9$; $p = 0,001$), ИМП ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,003$) и микстов ($\chi^2 = 8,9$; $p = 0,003$).

Наиболее значимым послеоперационным фактором риска ГСИ оказалась длительность пребывания пациентов после операции в ОАиР (табл. 4). При сопоставлении заболеваемости среди пациентов, находившихся в ОАиР до суток и более, было выявлено, что указанный фактор риска фигурировал при типичных ИК ($\chi^2 = 15,2$; $p = 0,01$), ИМП ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,002$) и микст-инфекциях ($\chi^2 = 23,9$; $p = 0,001$). При оценке суммированных показателей заболеваемости ГСИ типичными и донозологическими формами отмечена связь длительности пребывания пациентов в ОАиР с интенсивностью эпидемического процесса ВП ($\chi^2 = 24,9$, $p = 0,001$), ИК ($\chi^2 = 15,2$, $p = 0,001$), ИМП ($\chi^2 = 32,2$; $p = 0,001$) и микстов ($\chi^2 = 34,2$, $p = 0,001$). Причем статистически значимые различия между пациентами,

находящимися до и более суток в ОАиР, были отмечены в отношении ВП и ИМП. При этом длительность нахождения пациентов после операции в ОАиР зависит от продолжительности и сложности самого кардиохирургического вмешательства. Так, средняя продолжительность нахождения всех пациентов в ОАиР после операции на аорте составила $6,3 \pm 2,5$ дня, что в 2,2–3,2 раза больше, чем после протезирования ($2,9 \pm 0,4$), прочих операций ($2,0 \pm 0,5$) и АКШ ($1,5 \pm 0,1$) ($p < 0,05$ во всех случаях). Очевидно, что чем дольше пациенты находятся в ОАиР, тем более продолжительное время осуществляются такие эпидемиологически значимые факторы риска, как искусственная вентиляция легких и катетеризация мочевого пузыря. Эти данные совпадают с данными публикаций, в которых подчеркивается значимость отделений реанимации в формировании внутрибольничной заболеваемости ГСИ в крупных медицинских организациях хирургического профиля [12,13].

Заключение

Таким образом, показатель заболеваемости типичными ГСИ после кардиохирургических операций на открытом сердце составила 39,6 на 1000 операций, донозологическими формами – 72,7. Основными клиническими формами послеоперационных ГСИ являются инфекции области хирургического вмешательства, внутрибольничные пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и инфекции кровотока. Показатели заболеваемости типичными и донозологическими ГСИ после операций на аорте были достоверно выше, чем после протезирования клапанов сердца и АКШ за счет ИМП и ВП. Установлено, что повышенный уровень заболеваемости ИМП и ВП после операций на аорте обусловлен более продолжительным ходом операции и соответственно более длительным, чем при других кардиальных операциях, пребыванием пациентов в ОАиР, сопровождающимся искусственной вентиляцией легких и катетеризацией мочевого пузыря.

Литература

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия. 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2012;196.
2. Арефьева Л. И., Горская Е. М., Савостьянова О. А. и др. Инфекционные осложнения бактериальной природы в сердечно-сосудистой хирургии. // Российский медицинский журнал 2013;3:36–42.
3. Казачек Я. В., Помешкина С. А., Барбараш О. А. Профилактика инфекционных осложнений в кардиохирургии. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;4:62–69.
4. Попов Д. А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. // Анналы хирургии. 2013;5:15–21.
5. Настас А. Ф. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций у послеоперационных кардиохирургических пациентов. // Научные горизонты. 2018;2 (6):201–217.
6. O'Keefe S, Williams K, Legare JF. Hospital-Acquired Infections After Cardiac Surgery and Current Physician Practices: A Retrospective Cohort Study. JClinMedRes. 2017;9 (1):10–16. doi:10.14740/jocmr2637w.
7. Габриэлян Н. И. Гнойно-септические осложнения в трансплантологии и кардиохирургии: эпидемиология и профилактика. Автореф. Дис. докт. мед. наук. М., 2011.
8. Geljins AC, Moskowitz AJ, Acker MA, et al. Management Practices and Major Infections After Cardiac Surgery. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(4):372–381. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.052.
9. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастенитом и остеомиелитом грудины и ребер. Методические рекомендации МЗ РФ. 2014.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012.
11. Сергеевич В. И., Ключарева Н. М. Предэпидемическая диагностика заболеваемости внутрибольничными гнойно-септическими инфекциями. // Здоровье населения и среда обитания. 2018;1(298):27–29.
12. Руднов В. А., Зубарев А. С. Инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии. // Consilium Medicum. 2008;1(10):37–44.

Original Articles

13. Сергеев В. И., Ключарева Н. М. Проявления эпидемического процесса гнойно-септических инфекций среди пациентов реанимационного отделения многопрофильной больницы и антибиотикоустойчивость возбудителей. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2013;1(68):23–29.

References

1. Bokeria L.A., Gudkova R.G. *Cardiovascular surgery*. 2011. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. Moscow. A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. 2012;196 (In Russ.).
2. Aref'eva L. I., Gorskaya E. M., Savostyanova O. A. et al. Infectious complications of a bacterial nature in cardiovascular surgery. *Russian Medical Journal* 2013;3:36–42 (In Russ.).
3. Kazachek Y. V., Pomeskhina S. A., Barbarash O. A. Prevention of infectious complications in cardiac surgery. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2014;4:62–69 (In Russ.).
4. Popov D.A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Annals of Surgery*. 2013;5:15–21 (In Russ.).
5. Nastas A. F. Epidemiology of nosocomial purulent-septic infections in postoperative cardiac surgery patients. *Scientific horizons*. 2018;2(6):201–21 (In Russ.).
6. O'Keefe S, Williams K, Legare JF. Hospital-Acquired Infections After Cardiac Surgery and Current Physician Practices: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med Res*. 2017; 9 (1): 10–16. doi: 10.14740/jocmr2637w.
7. Gabrielyan N. I. Purulent-septic complications in transplantology and cardiac surgery: epidemiology and prevention. *Doct. dis. med. Moscow*, 2011 (In Russ.).
8. Gelijns AC, Moskowitz AJ, Acker MA, et al. Management Practices and Major Infections After Cardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(4):372–381. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.052.
9. Clinical recommendations for the surgical treatment of patients with postoperative mediastinitis and osteomyelitis of the sternum and ribs. *Methodical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2014 (In Russ.).
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 4.3. Stockholm: ECDC; 2012.
11. Sergeev V.I., Klyuchareva N.M. Pre-epidemic diagnosis of incidence of nosocomial purulent-septic infections. *Public health and habitat*. 2018;1(298):27–29 (In Russ.).
12. Rudnov V. A., Zubarev A. S. Infections in the intensive care unit. *Consilium Medicum*. 2008;1(10):37–44 (In Russ.).
13. Sergeev V.I., Klyuchareva N.M. Manifestations of the epidemic process of purulent-septic infections among patients in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital and antibiotic sensitivity of pathogens. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013;1(68):23–29 (In Russ.).

Об авторах

- **Виктор Иванович Сергеев** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. viktor-sergeev@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Лариса Геннадьевна Кудрявцева** – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии имени С. Г. Суханова, 614064, г. Пермь, ул. Борчанинова, 50-30. +7 (342) 239-87-83, +7 (919) 442-34-28, kudryavcevalg@mail.ru.
- **Анна Игоревна Золотухина** – ординатор кафедры эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. +7 (342) 233-40-15, +7 (902) 809-95-39, PSMU.2019@mail.ru.

Поступила: 12.05.2020. Принята к печати: 22.09.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Viktor I. Sergeev** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene of the Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya st., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. viktor-sergeev@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Larisa G. Kudryavtseva** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department, Doctor-Epidemiologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery named after S. G. Sukhanov, 50-30 Borchaninov st., Perm, 614064, Russia. +7 (342) 239-87-83, +7 (919) 442-34-28, kudryavcevalg@mail.ru.
- **Anna I. Zolotukhina** – resident of the Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya st., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (902) 809-95-39, PSMU.2019@mail.ru.

Received: 12.05.2020. Accepted: 22.09.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-41-48>

Современные тенденции в эпидемиологии бешенства в Республике Беларусь

О. Н. Ханенко*, Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

Резюме

Актуальность. По экспертным оценкам, от рабической инфекции, в основном в Азии и Африке, каждый год умирают десятки тысяч человек, для которых основным источником в передаче вируса являются собаки. **Целью** работы явилось установление эпидемиологических особенностей рабической инфекции в Республике Беларусь с 2013 г. по 2018 г. при отсутствии случаев заболевания бешенством среди населения. **Материалы и методы.** Основу методологии составил ретроспективный эпидемиологический анализ обращаемости населения за антирабической медицинской помощью (АРМП), анализ данных по эпизоотической ситуации. **Результаты и обсуждение.** Обращаемость населения за АРМП в разные годы наблюдения составляла от 209,6‰ до 227,2‰ и характеризовалась более высокими показателями в 1,6–1,7 раза ($P \leq 0,05$) среди лиц в возрасте до 18 лет. В результате наблюдения за эпизоотической обстановкой по бешенству установлено, что среди всех диких животных доля «лисьего» бешенства составила 80,7%, в то время как 94,4% обратившихся за АРМП, получили повреждения от собак и кошек. В 2018 г. по сравнению с 2013 г. отмечено нарастание в 3,3 раза ($P \leq 0,02$) частоты обращения лиц с 3-й категорией повреждения и увеличение в 1,6 раза ($P \leq 0,05$) удельного веса больных бешенством сельскохозяйственных животных в структуре причин обращений населения за АРМП. **Заключение.** На сохраняющуюся актуальность проблемы рабической инфекции в Республике Беларусь указывает активность эпизоотического процесса, стабильно высокая обращаемость населения за АРМП, события с контактами населения, в том числе массовыми, с больными бешенством животными, ежегодное увеличение частоты регистрации 3-й категории повреждения, а также отказы и самостоятельные прерывания пациентами лечебно-профилактической иммунизации.

Ключевые слова: бешенство, эпидемиология, укусы животными, эпизоотическая ситуация, анализ риска

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ханенко О. Н., Коломиец Н. Д., Тонко О. В. Современные тенденции в эпидемиологии бешенства в Республике Беларусь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 41–48. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-41-48>.

Current Trends in Epidemiology of Rabies in Belarus

ON Hanenko**, ND Kolomiets, OV Tonko

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Abstract

Relevance. According to expert estimates, tens of thousands of people die every year from rabies infection, mainly in Asia and Africa, for whom the main source of transmission of the virus is dogs. **The purpose** of the work is to establish the epidemiological characteristics of rabies infection in Belarus from 2013 to 2018 in the absence of cases of rabies among the population. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of treatment demand for anti-rabies medical care (ARMC), analysis of data on an epizootic situation was applied.

Results and discussion. The population treatment demand for ARMC ranged from 209.6‰ to 227.2‰ and was characterized by higher rates 1.6–1.7 times ($P \leq 0.05$) among people under the age of 18. The results of monitoring the epizootic situation of rabies revealed that among all wild animals the proportion of «fox» rabies was 80.7%, while 94.4% of the patients were injured by dogs and cats. In 2018 has increased in 3.3 times ($P \leq 0.02$) the frequency of treatment persons with the 3rd damage category and in 1.6 increase ($P \leq 0.05$) in the proportion of rabies of farm animals in the structure of the reasons for applying for ARMC in comparison with 2013. **Conclusion.** In Belarus, the relevance of the problem of rabies infection is determined by the activity of the epizootic process, the consistently high treatment demand for ARMC, the events of contacts of the population, including mass, with rabies animals, the annual increase in the frequency of registration of the 3rd category of damage, as well as refusals of immunization and spontaneous interruption of preventive immunization by patients.

Keywords: rabies, epidemiology, animal bites, epizootic situation, risk analysis

No conflict of interest to declare.

For citation: Hanenko ON, Kolomiets ND, Tonko OV. Current Trends in Epidemiology of Rabies in Belarus. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (5): 41–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-41-48>.

* Для переписки: Ханенко Оксана Николаевна – к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корпус 3. (+37517) 265-33-41. o_hanenko@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-0477-9133 220013. © Ханенко О. Н. и др.

** For correspondence: Hanenko Oksana N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department Epidemiology and Microbiology Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. (+37517) 2653341. o_hanenko@mail.ru. ©Hanenko ON et al.

Введение

Бешенство по-прежнему остается одним из самых опасных инфекционных заболеваний зоонозной природы для человека. По экспертным оценкам, от рабической инфекции, в основном в Азии и Африке, каждый год умирают десятки тысяч человек, для которых основным источником в передаче вируса являются собаки [1].

На территории стран, получивших статус свободных от бешенства, а также тех государств, где эпизоотическая ситуация контролируется посредством широкой оральной иммунизации диких животных и продолжающегося эпизоотолого-вирусологического мониторинга, ежегодно регистрируемые единичные случаи заболевания среди населения в основном связаны с заражением во время посещения эндемичных регионов мира [2]. Так, например, в мае 2019 г. в Норвегии впервые за последние 200 лет сообщалось о рабической инфекции со смертельным исходом у молодой женщины после укуса щенком на Филиппинах. В ноябре этого же года установлен случай бешенства у гражданина Италии, который был реализован в результате повреждений, нанесенных собаками в Танзании на острове Занзибар. В Латвии, где заболевания бешенством людей не регистрировались на протяжении последних 16 лет, в декабре 2019 г. установлен диагноз бешенства, связанный с визитом в Азию, и в этом же месяце – случай в Испании, обусловленный посещением Марокко [3,4]. Эти и многие другие трагические эпизоды со смертельными исходами от бешенства, как правило, возникшие из-за отсутствия настороженности у пострадавших к рабической инфекции, и, как следствие, обращения за медицинской помощью, актуализируют дальнейшую реализацию различных направлений профилактики бешенства, включая широкое информирование населения.

В Республике Беларусь с 1951 г. по 2012 г. заболело и умерло от бешенства 144 человека, среди которых 96 (66,7%) лиц пострадали от повреждений, нанесенных домашними животными, в основном собаками [5]. Несмотря на отсутствие заболевших бешенством людей в стране с 2013 г., что, несомненно, является результатом комплексного подхода в решении проблем по профилактике бешенства среди людей и животных, риски реализации эпидемического потенциала рабической инфекции, к сожалению, по-прежнему вероятны, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы – установить эпидемиологические особенности рабической инфекции в Республике Беларусь с 2013 г. по 2018 г. при отсутствии случаев заболевания бешенством среди населения.

Материалы и методы

Основу методологии исследования составил ретроспективный эпидемиологический анализ обращаемости населения Республики Беларусь за антирабической

медицинской помощью (АРМП) с 2013 г. по 2018 г. Изучение современных эпидемиологических особенностей рабической инфекции осуществлялось на основании сведений, включенных в ежегодные бюллетени «Эпидемическая и эпизоотическая ситуация по бешенству в Республике Беларусь» Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. Для расчета показателей частоты обращения населения за АРМП использованы данные о среднегодовой численности населения Республики Беларусь, в том числе детского и взрослого населения, представленные Национальным статистическим комитетом Республики Беларусь с учетом территориально-административного деления на шесть областей и г. Минск.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием методов статистики, адекватных поставленным задачам и объемам выборочных совокупностей. Для оценки частоты и структуры изучаемых явлений рассчитывали относительные показатели (p) со статистическими ошибками (Sp) и 95% доверительными интервалами (ДИ). Различия между сравниваемыми относительными величинами определяли по значению t -критерия Стьюдента и уровню значимости (P), сравнивая его с критической величиной для соответствующего объема выборки, а также по значениям 95% ДИ.

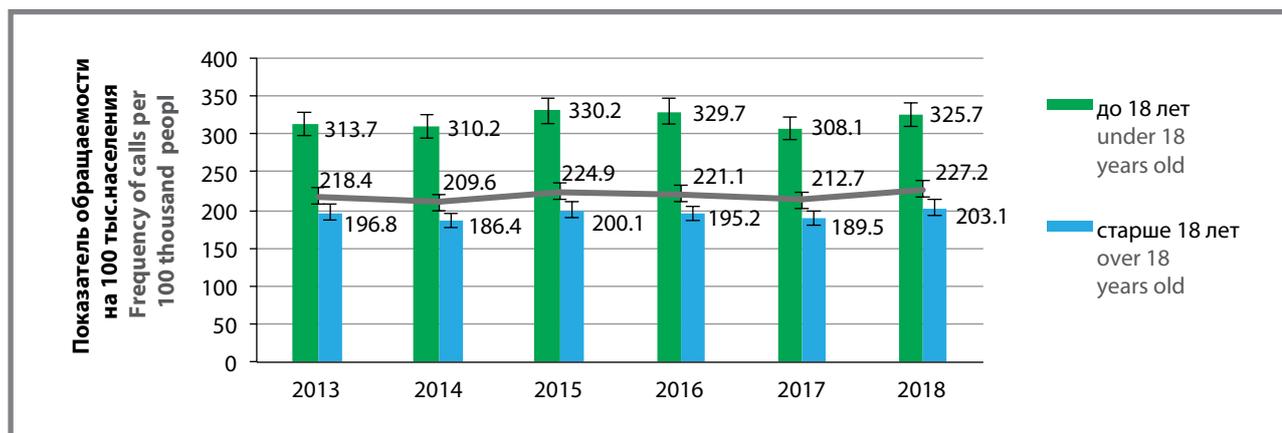
Результаты и их обсуждение

В Республике Беларусь с 2013 г. по 2018 г. при отсутствии случаев заболевания бешенством среди населения за оказанием АРМП обратились 124 658 человек, среди которых лица в возрасте до 18 лет составили 34 806 или 27,9% (ДИ 27,7–28,1). Ежегодная обращаемость населения за АРМП на протяжении всего периода наблюдения находилась на высоком уровне и не претерпела существенных изменений как среди совокупного населения в целом, так и среди возрастных когорт детского и старшего возраста (рис. 1).

При этом частота обращений лиц в возрасте до 18 лет была в 1,6–1,7 раза выше ($P \leq 0,05$) по сравнению с показателем обращаемости взрослого населения. В структуре обратившихся за АРМП доля несовершеннолетних пациентов также оставалась постоянной, составив 26,6% (ДИ 26,0–27,2) в 2013 г., 27,7% (ДИ 27,1– 8,3) в 2014 г., 28,0% (ДИ 27,4–28,6) в 2015 г., 28,8% (ДИ 28,2–29,4) в 2016 г., 28,2% (ДИ 27,6–28,8) в 2017 г. и 28,2% (ДИ 27,6–28,8) в 2018 г. Как известно, дети подвергаются повышенному риску заболевания бешенством. Так, по данным ВОЗ, на долю лиц в возрасте до 15 лет приходится примерно половина всех смертельных случаев рабической инфекции [1]. Предрасполагающими факторами риска получения укусов и других повреждений в детском возрасте, наносимых животными, могут быть любопытство детей, активный игровой, неосознанный контакт с потенциальными источниками инфекции, особенно когда они самостоятельно познают окружающий мир в отсутствие взрослых. В свою очередь,

Рисунок 1. Частота обращений за антирабической медицинской помощью населения Республики Беларусь в 2013–2018 гг.

Figure 1. Frequency of appeals for anti-rabies medical care in 2013–2018 in Belarus



при клинически легких повреждениях, наносимых больным бешенством животным, или в случаях таких опасных, но не всегда замеченных контактов, например, как попадание инфицированной слюны на слизистую или поврежденную кожу пострадавшего, риск заболевания может быть обусловлен отсутствием обращения или несвоевременным обращением за АРМП.

Несмотря на то, что в Республике Беларусь последний случай заболевания бешенством с летальным исходом зарегистрирован в 2012 г., в стране по-прежнему сохраняются очаги бешенства в природе и напряженная эпизоотическая ситуация среди животных. Так, установлено, что за указанный период наблюдения в выявленных неблагополучных по бешенству территориях заболело и пало 3034 диких, домашних и сельскохозяйственных животных. В 2013 г. зарегистрировано 453 случая, в 2014 г. – 354, а начиная с 2015 г. эпизоотическая ситуация стала ухудшаться. В 2015 г. бешенство лабораторно подтверждено уже у 582 животных, в 2016 г. – у 541, в 2017 г. – у 484 и в 2018 г. – у 620 животных. Вполне очевидно, что на таком неблагополучном фоне широкая осведомленность населения о проблеме рабической инфекции обуславливает высокую обращаемость за АРМП.

В Республике Беларусь в эпизоотическую цепь рабической инфекции вовлечены почти все виды животных, обитающих на территории страны. Однако в силу разности значимости и численного различия вовлеченных животных, конкуренции пищевых цепей и многих других факторов заболеваемость их бешенством различна. Из 3034 животных с установленным бешенством дикие составили 1897, или 62,5% (ДИ 60,7–64,3), тогда как домашние животные (собаки и кошки, включая безнадзорных) 740, или 24,4% (ДИ 22,8–26,0), сельскохозяйственные животные – 397, или 13,1% (ДИ 14,3–11,9). Основным доминирующим видом животных в структуре заболеваемости бешенством по-прежнему является лисица. На заболевших бешенством лис пришелся 1531 случай, или 50,5%

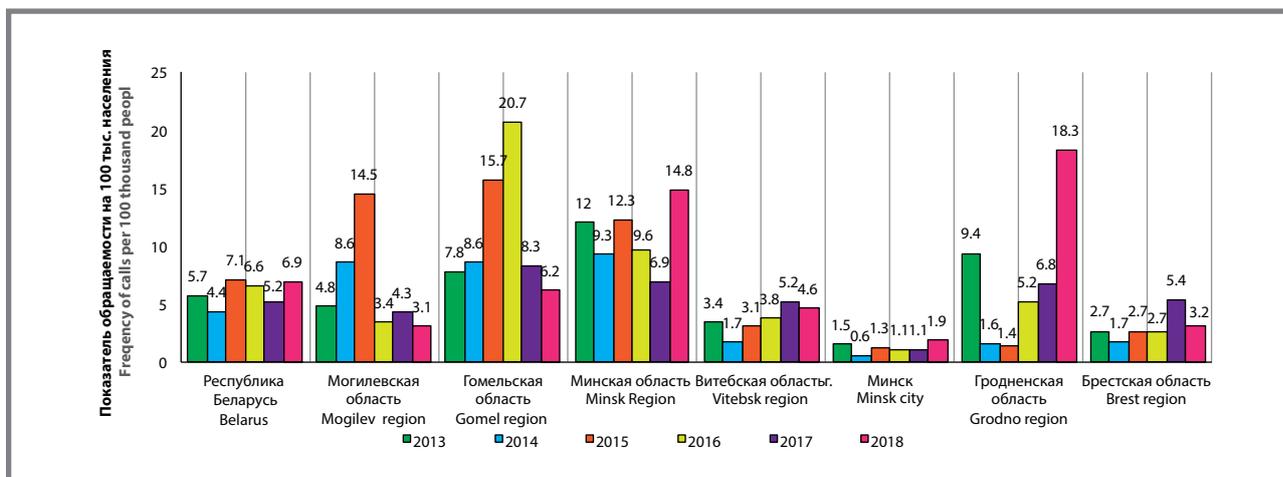
(ДИ 48,7–52,3) из всех зарегистрированных случаев заболевания среди животных, а среди всех диких животных доля «лисьего» бешенства составила 80,7% (ДИ 78,9–82,5). Среди 740 домашних животных с установленным бешенством на безнадзорных собак пришлось только 61, или 8,2% (ДИ 6,2–10,2), а на безнадзорных кошек – 74, или 10,0% (ДИ 7,8–12,2). Из 397 больных бешенством сельскохозяйственных животных на крупный рогатый скот пришлось 371, или 93,5% (ДИ 91,1–95,9), среди мелкого рогатого скота и лошадей – всего по 13 случаев, или 3,3% (ДИ 1,5–5,1).

На этом фоне ежегодная частота обращений населения Республики Беларусь за АРМП в связи с повреждениями, нанесенными животными с установленным бешенством, составила: в 2013 г. – $5,7^{\circ}/_{0000}$ (ДИ 5,3–6,1); в 2014 г. – $4,4^{\circ}/_{0000}$ (ДИ 4,8–4,0), что в 1,3 раза ниже значения предыдущего года ($P \leq 0,001$); в 2015 г. – $7,1^{\circ}/_{0000}$ (ДИ 6,5–6,7), превышая значение 2013 г. в 1,3 раза ($P \leq 0,001$) и показатель 2014 г. в 1,6 раз ($P \leq 0,001$); в 2016 г. – $6,6^{\circ}/_{0000}$ (ДИ 6,0–7,2), т. е. достоверно не изменилась по отношению к предшествующему году ($P \geq 0,05$) и была выше значений 2013 и 2014 г. в 1,2 раза ($P \leq 0,02$) и 1,5 раза ($P \leq 0,001$) соответственно. В 2018 г. по сравнению с 2017 г. обращаемость населения за АРМП вследствие контакта с больными бешенством животными в целом по стране увеличилась в 1,3 раза ($P \leq 0,001$) и составила $6,9^{\circ}/_{0000}$ (ДИ 6,3–7,5), рисунок 2.

На отдельных административных территориях страны ежегодная частота обращения населения за АРМП в связи с повреждениями, нанесенными животными с установленным бешенством, была неодинаковой. Так, наименьшие значения регистрировались на протяжении всех лет наблюдения в г. Минске, а также в Брестской и Витебской областях. Наибольшие значения показателя были отмечены в Могилевской области в 2015 г. – $14,5^{\circ}/_{0000}$ (ДИ 12,1–16,9), в Гомельской области в 2016 г. – $20,7^{\circ}/_{0000}$ (ДИ 18,3–23,1). В Гродненской и Минской областях в 2018 г. впервые за шестилетний период

Рисунок 2. Частота обращений населения Республики Беларусь за антирабической медицинской помощью в связи с повреждениями, нанесенными животными с установленным бешенством, на административных территориях страны в 2013–2018 гг.

Figure 2. Frequency of appeals of the population of Belarus for anti-rabies medical care in connection with injuries caused by rabies in the administrative territories of the country in 2013–2018.



наблюдения эти показатели составили $18,3^{0/0000}$ (ДИ 15,7–20,9) и $14,8^{0/0000}$ (ДИ 12,8–16,8) соответственно. Поскольку из 620 случаев бешенства среди животных, зарегистрированных в Республике Беларусь в 2018 г., около 2/3 всех случаев выявлено на территории Гродненской и Минской областей – 198, или 32,9% (ДИ 29,1–36,7) и 162, или 26,9% (ДИ 23,3–0,5), мы считаем, что сложившаяся ситуация и увеличение числа случаев обращаемости населения являются взаимосвязанными. Кроме того, по сравнению с 2017 г. в 2018 г. число животных с установленным бешенством возросло в Гродненской области с 77 до 198, а в Минской области, – с 107 до 162 особей. Среди больных бешенством животных по-прежнему в 2018 г. доминировали лисицы, составив 104, или 64,2% (ДИ 56,6–71,8) из 162 больных животных в Минской области и 112, или 56,6% (ДИ 49,6–63,6) из 198 больных животных в Гродненской области. В 2018 г. на долю домашних животных (собак и кошек, включая безнадзорных) с установленным бешенством в Гродненской области пришлось 29,3% (ДИ 22,9–35,7), в Минской области – 24,1% (ДИ 17,3–30,9). По сравнению с 2017 г. в 2018 г. возросло число заболевших сельскохозяйственных животных, например, в Минской области с 1 до 15 особей, а в Гродненской области – с 2 до 9 особей, в основном за счет крупного рогатого скота.

Как известно, с эпидемиологической точки зрения главным источником являются не дикие животные, а собаки и другие домашние и сельскохозяйственные животные, обитающие в окружении человека и вступающие с ним в контакт несравненно чаще, чем дикие животные. В Республике Беларусь в качестве непосредственного источника заражения человека домашние животные представляют также более серьезную опасность, чем дикие. Ежегодно в структуре причин обращений за АРМП ведущая роль принадлежит собакам

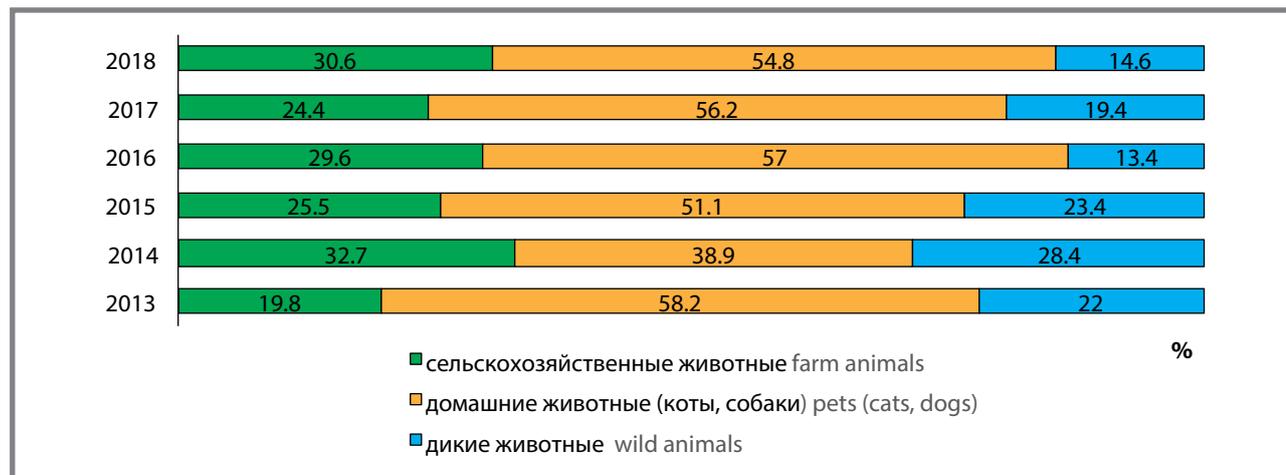
и кошкам. Из 124 658 человек, обратившихся с 2013 г. по 2018 г. за оказанием АРМП в организации здравоохранения страны, у 117 660, или 94,4% (ДИ 94,2–94,6) повреждения были нанесены домашними животными. При этом 58 039 (49,3%; ДИ 49,1–49,5) пострадавших указывали на контакт с собаками, имеющими владельцев, и 26 747 (22,7%; ДИ 22,5–22,9) – с безнадзорными. Домашними кошками было покусано, оцарапано 24 385, или 20,7% (ДИ 20,5–20,9), бездомными – 8489, или 7,2% (ДИ 7,0–7,4) человек, обратившихся за медицинской помощью. Кроме собак и кошек было травмировано дикими животными – 4599 (3,7%; ДИ 3,5–3,9) и сельскохозяйственными – 2399 (1,9%; ДИ 1,7–2,1) человек из 124 658 лиц. При этом за указанный период из 4599 обращений по поводу контактов с дикими животными на долю повреждений, нанесенных лисицами, пришлось 760 (16,5%; ДИ 15,5–17,5), енотовидными собаками – 230 (5,0%; ДИ 4,4–5,6), волками – 63 (1,4%; ДИ 1,0–1,8).

У 3392, или 2,7% (ДИ 2,5–2,9) из 124 658 пациентов повреждения были нанесены животными с лабораторно подтвержденной инфекцией. Структура причин обращений населения за АРМП вследствие контакта с больным бешенством животными по годам наблюдения представлена на рисунке 3.

В целом на долю лиц с повреждениями, нанесенными домашними животными с установленным бешенством, имеющими владельцев, за весь период наблюдения пришлось 1489 или 43,9% (ДИ 42,1–45,7) из 3392 пациентов. При этом доля пострадавших от укусов больных бешенством домашних собак составила 925 или 27,3% (ДИ 25,7–28,9) и домашних кошек – 564 или 16,6% (ДИ 15,4–17,8).

Реализацию риска инфицирования при бешенстве предопределяет также категория повреждения, устанавливаемая в зависимости от характера повреждений и данных о животном в момент обращения

Рисунок 3. Удельный вес сельскохозяйственных, домашних (коты, собаки) и диких животных с установленным бешенством в структуре причин обращения населения за антирабической медицинской помощью
Figure 3. The share of agricultural, domestic (cats, dogs) and wild animals with established rabies in the structure of reasons for the population seeking medical care for rabies



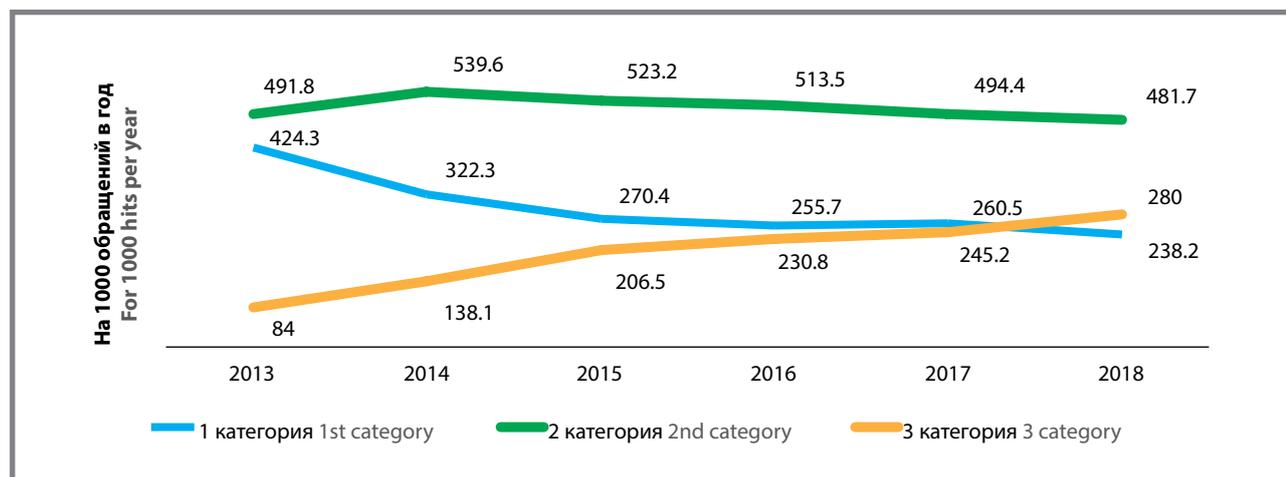
пациента за медицинской помощью. Так, при 1-й категории повреждения риск инфицирования человека вирусом бешенства отсутствует, поэтому антирабическое лечение не назначается. При 2-й категории повреждения вероятность реализации риска по передаче возбудителя требует немедленного начала лечения с применением схемы лечебно-профилактических прививок. Выраженный риск инфицирования вирусом бешенства при 3-й категории повреждения диктует необходимость начать немедленно комбинированное лечение антирабическим иммуноглобулином и антирабической вакциной.

Из 124 658 пациентов, обратившихся в течение шести лет за оказанием АРМП в организации здравоохранения страны, лечебно-профилактическая иммунизация (ЛПАИ) была назначена 87 945, или 70,5% (ДИ 70,3–70,7) пострадавших лиц, антирабический иммуноглобулин – 24 729, или 19,8% (ДИ 19,6–20,0), госпитализация потребовалась для 29 933, или 24,0% (ДИ 23,8–24,2) человек.

Проведенный анализ частоты обращения населения Республики Беларусь за АРМП с разными категориями повреждений с 2013 г. по 2018 г. демонстрирует ежегодное увеличение регистрации 3-й, наиболее опасной, категории повреждения (рис. 4).

Если в 2013 г. частота обращения населения с 3-й категорией повреждений составила 84,0 (ДИ 80,2–87,8) на 1000 обращений в год, то в 2018 г. – в 3,3 раза больше ($P \leq 0,02$) – 280,0 (ДИ 273,8–286,2) на 1000 обращений в год. В сравнении с другими категориями повреждений ежегодная частота обращения населения за АРМП со 2-й категорией была наибольшей и относительно стабильной на протяжении всего периода наблюдения, находясь в разные годы в интервале от 481,7 (ДИ 474,9–488,5) до 539,6 (ДИ 532,6–546,6) на 1000 обращений в год. В то же время обращаемость с 1-й, самой безопасной категорией повреждения, находилась вплоть до 2016–2017 гг.

Рисунок 4. Частота обращений населения Республики Беларусь за антирабической медицинской помощью с разными категориями повреждений
Figure 4. Frequency of appeals of the population in Belarus for anti-rabies medical care with different categories of injuries



Original Articles

на уровне промежуточных значений между 2-й и 3-й категориями. Ежегодно снижаясь в течение всего периода наблюдения, обращаемость с 1-й категорией достигла в 2018 году 238,2 (ДИ 232,4–244,0) на 1000 обращений в год, что в 1,8 раза ($P \leq 0,02$) меньше по сравнению с 2013 г.

Таким образом, наблюдающееся увеличение регистрации 3-й категории повреждения среди обратившихся за АРМП свидетельствует о нарастании числа случаев с выраженным риском инфицирования вирусом бешенства.

На протяжении всего периода наблюдения в стране использовались единые и постоянные подходы к определению категории повреждения у лиц, обратившихся за АРМП. Так, в качестве антирабической вакцины в течение анализируемого периода применялась «Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая» Федерального государственного унитарного предприятия «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института РАМН», Россия, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению к которой осуществлялся выбор тактики ЛПАИ в зависимости от категории повреждения.

Продолжают регистрироваться случаи массовых контактов людей с больными бешенством животными (с числом пострадавших на 1 случай – 5 и более человек), в результате которых за шесть лет в стране пострадало 1029 человек, из них 137 или 13,3% (ДИ 11,1–15,5) детей. Структура категорий повреждений у лиц, пострадавших в результате массовых контактов с больными бешенством животными, представлена на рисунке 5.

В связи с регистрацией у лиц, пострадавших в результате массовых контактов с больными бешенством животными, 2-й и 3-й категорий повреждений всем пациентам по показаниям была назначена ЛПАИ.

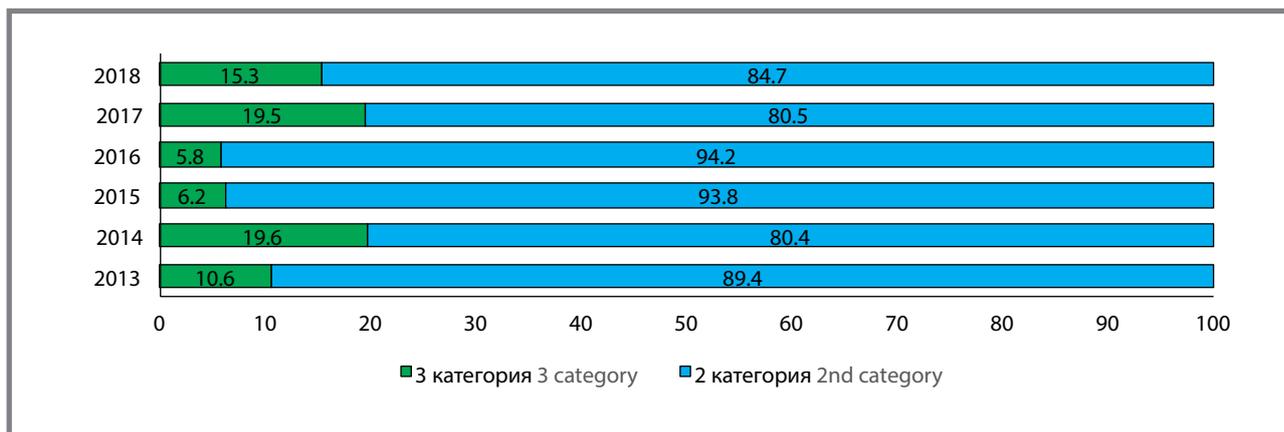
В то же время определенное беспокойство связано с событиями, когда пациенты отказываются

или самостоятельно прерывают курс ЛПАИ. Так, из 87945 лиц со 2-й и 3-й категориями повреждений, обратившихся на протяжении шести лет в организации здравоохранения Республики Беларусь за оказанием АРМП, отказались от лечебно-профилактической вакцинации 1416 (1,6%) человек, а 1325 (1,5%) обратившихся прервали прививочный курс.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в области борьбы и профилактики, бешенство по-прежнему остается одной из актуальных проблем отечественного здравоохранения. Широкое распространение в популяциях диких и домашних животных, а также прямая связь с заболеваниями среди животных и высокой обращаемостью населения за АРМП, определяют необходимость комплекса совместных действий для достижения стойкого благополучия. В свою очередь, современная ситуация по бешенству, складывающаяся в зарубежных странах, и непосредственно граничащих с Республикой Беларусь, имеет существенные отличия в достигнутом к настоящему времени эпизоотологическом и соответственно эпидемиологическом благополучии. Так, в Европе благодаря интенсивным и широкомасштабным кампаниям по оральной вакцинации примерно половина исторических эндемичных по бешенству стран признаны свободными от бешенства в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, среди которых Литва и Латвия [6,7], с которыми Республика Беларусь соседствует на северо-западе и севере соответственно. В то же время, по результатам эпизоотолого-вирусологического мониторинга бешенства среди диких животных в странах Европейского Союза за 2018 год, Литва сообщила об одной положительной находке у лисы [7]. В Польше, с которой у Республики Беларусь западная граница, последний случай заболевания среди населения зарегистрирован в 2002 г. Начатая в 1993 г. в этой стране массовая оральная иммунизация лис стала ключевым фактором

Рисунок 5. Структура категорий повреждений у лиц, пострадавших в результате массовых контактов с больными бешенством животными, в Республике Беларусь в 2013–2018 гг.

Figure 5. The structure of the categories of injuries in persons injured as a result of mass contacts with rabies animals in Belarus in 2013–2018



успешной стратегии ликвидации бешенства, хотя к настоящему времени Польша еще не достигла статуса государства, свободного от бешенства [8]. Так, в 2018 г. случаи бешенства лабораторно подтверждены у 4 лис, а у 5 летучих мышей идентифицирован лиссавирус *European bat lyssavirus type 1 (EBLV-1)* [7].

Вместе с тем, наравне с Республикой Беларусь, территория Российской Федерации и Украины, продолжают оставаться эндемичными по бешенству, а протяженность границы с этими странами составляет около 66% на северо-востоке и юге соответственно. Среди всех европейских стран в Украине наблюдается самое высокое число заболевших бешенством животных с максимальной регистрацией, достигающей в отдельные годы около 1500–2000 случаев. При этом среди заболевших диких животных доминируют лисы, а высокой заболеваемости бешенством у собак (более 19% всех случаев бешенства) и у кошек (более 25% всех случаев) способствуют экология и синантропия лис с высокой плотностью популяции (5–6 лис на 100 км²), наличие и плотность бродячих животных, а также низкий процент иммунопрофилактики бешенства у домашних животных. Напряженная эпизоотическая ситуация в стране отразилась на эпизоотической обстановке, с 2007 г. по 2016 г. в Украине зарегистрировано 36 случаев бешенства среди населения [9].

К новым особенностям бешенства на территории Российской Федерации относят уменьшение роли лисицы и увеличение роли собаки в заражении людей, повышение числа случаев гибели от гидрофобии после контакта с кошками, расширение ареала вируса в северном и восточном направлениях. При этом, если в 2012–2017 гг. доля не обратившихся за антирабической помощью от числа умерших от бешенства составляла 70%, то 2 летальных случая в Самарской и Пензенской областях, зарегистрированных в 2018 году и связанных с укусами лисиц, возникли на фоне проведения профилактических прививок [10,11].

Учитывая наличие внешних эпизоотических рисков, борьба с рабической инфекцией в отдельно взятой стране невозможна без усилий на уровне межгосударственного взаимодействия. Так, одним из ключевых направлений является реализация

«Решения о Комплексе совместных действий государств – государств-участников СНГ по профилактике и борьбе с бешенством на период до 2025 года», принятого Советом глав правительств Содружества Независимых Государств от 1 июня 2018 г. для снижения риска угрозы жизни человека через обеспечение благополучия по бешенству животных каждого государства-участника СНГ.

Заключение

По результатам изучения эпизоотических особенностей бешенства в Республике Беларусь с 2013 г. по 2018 г. установлено, что при отсутствии случаев заболеваний людей частота обращения населения за АРМП оставалась стабильно высокой и составила от 209,6⁰/₀₀₀₀ до 227,2⁰/₀₀₀₀ в разные годы наблюдения. Наиболее часто — в 1,6–1,7 раза ($P \leq 0,05$) — обращались лица в возрасте до 18 лет по сравнению с взрослым населением. При этом обращаемость населения за АРМП вследствие контакта с больным и бешенством животными в 2018 году увеличилась в 1,3 раза ($P \leq 0,001$) по сравнению с 2017 г., а доля сельскохозяйственных животных с установленным бешенством в структуре причин обращения населения за АРМП возросла в 1,6 раза ($P \leq 0,05$) в 2018 г. по сравнению с 2013 г.

Таким образом, сохраняющаяся актуальность проблемы рабической инфекции в Республике Беларусь определяют активность эпизоотического процесса, стабильно высокая обращаемость населения за АРМП, события с контактами населения, в том числе массовыми, с больными бешенством животными, ежегодное увеличение частоты регистрации 3-й категории повреждения, а также отказы и самостоятельные прерывания пациентами лечебно-профилактической иммунизации и связанные с ними эпизоотические риски.

В Республике Беларусь длительное время не наблюдается случаев бешенства среди населения. Для дальнейшего сохранения эпизоотического благополучия требуется постоянный неснижаемый контроль за эпизоотической и эпизоотической ситуацией и координация совместных действий в рамках «Решения о Комплексе совместных действий государств-членов СНГ по профилактике и борьбе с бешенством на период до 2025 года».

Литература

1. Rabies. Epidemiology and burden of disease. WHO; 2018. Доступно на: <https://apps.who.int/rabies/epidemiology/en/> Ссылка активна на 8 января 2020.
2. Rabies. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/rabies-annual-epidemiological-report-2018.pdf>. Ссылка активна на 8 января 2020.
3. Norwegian woman dies from rabies after Philippines puppy bite. Rabies – Bulletin – Europe; 2019. Доступно на: <https://www.who-rabies-bulletin.org/news/norwegian-woman-dies-rabies-after-being-bitten-puppy-philippines> Ссылка активна на 8 января 2020.
4. Three imported human rabies cases reported from Europe within the last three months. Rabies – Bulletin – Europe; 2019. Доступно на: <https://www.who-rabies-bulletin.org/news/three-imported-human-rabies-cases-reported-europe-within-last-three-months> Ссылка активна на 8 января 2020.
5. Материалы XIII Межгосударственной научно-практической конференции «Достижения в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в государствах-участниках СНГ в рамках реализации стратегии ВОЗ по внедрению ММСП (2005 г.) до 2016 года»; 1–2 ноября 2016. Саратов, 2016.
6. Robardet E., Picard-Meyer E., Dobrostan M., et al. Rabies in the Baltic States: Decoding a Process of Control and Elimination. // PLOS Neglected Tropical Diseases. 2016. Vol. 10, N 2. P. e0004432.
7. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific report on the European Union One Health 2018 Zoonoses Report. // EFSA Journal. 2019. Vol. 17, Issue 12. P. e05926. Доступно на: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5926>. Ссылка активна на 12 декабря 2019.

Original Articles

8. Krzowska-Firych J, Mazurek E, Hasiec B, et al. The first report evaluating the post-exposure rabies prophylaxis in children exposed to animals in the Lublin Province (Eastern Poland) in 2010–2016 – a retrospective study. // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018. Vol. 14, N11. P. 2660–2665.
9. Polupan I, Bezymennyi M, Gibaliuk Y, et al. An Analysis of Rabies Incidence and Its Geographic Spread in the Buffer Area Among Orally Vaccinated Wildlife in Ukraine From 2012 to 2016. // *Front. Vet. Sci.* 2019. Vol. 6, Article 290.
10. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Ежлова Е. Б. и др. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период 2002–2015 гг. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017. № 3. С. 27–32.
11. 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. Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053 Ссылка активна на 8 января 2020.

References

1. Rabies. Epidemiology and burden of disease. WHO; 2018. Available at: <https://apps.who.int/rabies/epidemiology/en/> Accessed: 8 Jan 2020.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Rabies. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/rabies-annual-epidemiological-report-2018.pdf>. Accessed: 8 Jan 2020.
3. Norwegian woman dies from rabies after Philippines puppy bite. Rabies – Bulletin – Europe; 2019. Available at: <https://www.who-rabies-bulletin.org/news/norwegian-woman-dies-rabies-after-being-bitten-puppy-philippines> Accessed: 8 Jan 2020.
4. Three imported human rabies cases reported from Europe within the last three months. Rabies – Bulletin – Europe; 2019. Available at: <https://www.who-rabies-bulletin.org/news/three-imported-human-rabies-cases-reported-europe-within-last-three-months> Accessed: 8 Jan 2020.
5. Materialy XIII Mezghosudarstvennoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Dostizheniya v oblasti obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya v gosudarstvakh-uchastnikah SNG v ramkah realizacii strategii VOZ po vnedreniyu MMSP (2005 g.) do 2016 goda»; 1–2 Nov 2016. Saratov; 2016 (In Russ).
6. Robardet E, Picard-Meyer E, Dobrostan M, et al. Rabies in the Baltic States: Decoding a Process of Control and Elimination. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016; 10(2):e0004432. doi:10.1371/journal.pntd.0004432.
7. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific report on the European Union One Health 2018 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2019;17(12):e05926. Available at: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5926>. Accessed: 12 Dec. 2019.
8. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5926
9. Krzowska-Firych J, Mazurek E, Hasiec B, et al. The first report evaluating the post-exposure rabies prophylaxis in children exposed to animals in the Lublin Province (Eastern Poland) in 2010–2016 – a retrospective study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(11):2660–5.
10. doi: 10.1080/21645515.2018.1477910.
11. Polupan I, Bezymennyi M, Gibaliuk Y, et al. An Analysis of Rabies Incidence and Its Geographic Spread in the Buffer Area Among Orally Vaccinated Wildlife in Ukraine From 2012 to 2016. *Front. Vet. Sci.* 2019;6:290.
12. doi: 10.3389/fvets.2019.00290.
13. Onishchenko GG, Popova AYU, Ezhlova EB, et al. Epidemiological Situation on and Problems of Identification of Rabies Virus in Humans in the Territory of the Russian Federation During the Period of 2002–2015. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017; 3:27–32 (In Russ.).
14. doi: 10.21055/0370-1069-2017-3-27-32.
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka; 2019. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053 Accessed: 8 Jan 2020. (in Russ).

Об авторах

- **Оксана Николаевна Ханенко** – к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корпус 3. (+37517) 265-33-41. o_hanenko@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-0477-9133 220013.
- **Наталья Дмитриевна Коломиец** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корпус 3. (+375 17) 265-33-41, ndkolomiets@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-4837-5181.
- **Оксана Владимировна Тонко** – к. м. н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования. Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корпус 3. (+375 17) 265-33-41, oxana_tonko@tut.by. ID ORCID 0000-0002-6853-3431.

Поступила: 01.07.2020. Принята к печати: 05.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Oksana N. Hanenko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department Epidemiology and Microbiology Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. (+37517) 2653341. o_hanenko@mail.ru. ID ORCID 0000-0002-0477-9133 220013.
- **Natalia D. Kolomiets** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. ID ORCID 0000-0002-4837-5181.
- **Oksana V. Tonko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the of Department Epidemiology and Microbiology Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education. ID ORCID 0000-0002-6853-3431.

Received: 01.07.2020. Accepted: 05.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>

Распространенность генов карбапенемаз, *qacE*, *qacEΔ1* и *serA* у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к хлоргексидину

К. Г. Косякова*^{1,2}, Н. Б. Эсауленко³, О. А. Каменева², С. П. Казаков^{3,4},
А. Ю. Дубинина¹, Е. Ю. Мезина¹, А. А. Зайцев³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург

³ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны России, Москва

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

Резюме

Актуальность. Всемирная организация здравоохранения опубликовала перечень резистентных бактерий, представляющих наибольшую угрозу для общества. Среди них наиболее важными (критически высокий уровень приоритетности) являются штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, резистентные к карбапенемам, а также энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы. **Цель.** Провести сравнительный анализ чувствительности к хлоргексидину множественно-резистентных грамотрицательных бактерий, возбудителей инфекционных состояний у пациентов различных медицинских организаций и изучить связь между наличием генов резистентности и минимальной ингибирующей концентрацией хлоргексидина. **Материалы и методы.** В исследование включено 138 штаммов множественно-резистентных грамотрицательных бактерий, выделенных в 2018–2019 гг. из различного клинического материала. Чувствительность изолятов к антимикробным препаратам определяли с помощью приборов Vitek-2 compact и Phoenix M50, чувствительность к хлоргексидину – методом серийных разведений. Детекцию генов резистентности проводили методом ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Наименьший уровень устойчивости к хлоргексидину выявлен среди штаммов *E. coli* (МИК90 16 мг/л), остальные штаммы характеризовались высокой устойчивостью: МИК90 *P. aeruginosa* и *A. baumannii* 128 мг/л, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* и *P. mirabilis* – 256 мг/л. Наибольшая частота обнаружения генов карбапенемаз отмечена у штаммов *K. pneumoniae* – 56,0% и *P. aeruginosa* – 48,1%. Широкое распространение получили гены *serA* (энтеробактерии – 47,8%, *A. baumannii* – 42,9%), гены *qacE*, *qacEΔ1* чаще выявлялись у неферментирующих грамотрицательных бактерий, чем у энтеробактерий. **Заключение.** По результатам выполненного исследования нами не выявлено значимой корреляции между наличием/отсутствием генов резистентности и МИК хлоргексидина у грамотрицательных бактерий. Однако, принимая во внимание сложный механизм адаптивной реакции бактерий на воздействие хлоргексидина и в целях исполнения концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, предлагается продолжить проведение динамического мониторинга устойчивости микроорганизмов к антисептикам, дезинфектантам и антибиотикам.

Ключевые слова: грамотрицательные бактерии, устойчивость к антибиотикам, хлоргексидин, *serA*, *qacE*, *qacEΔ1*

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Косякова К. Г., Эсауленко Н. Б., Каменева О. А. и др. Распространенность генов карбапенемаз, *qacE*, *qacEΔ1* и *serA* у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к хлоргексидину. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 49–60. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>.

* Для переписки: Косякова Карина Георгиевна, к. м. н., доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова»; врач-бактериолог Детской городской больницы № 22, Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., д. 47. +7(812) 543-01-95, karina.kosyakova@szgtmu.ru. ©Косякова К. Г. и др.

Prevalence of Carbapenemase Genes, *qacE*, *qacED1* and *cepA* in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria with Different Susceptibility to ChlorhexidineKG Kosyakova^{*1,2}, NB Esaulenko³, OA Kameneva², SP Kazakov³, AY Dubinina⁴, EY Mezina⁴, AA Zaitsev³¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg²Children's Municipal Hospital № 22, Saint-Petersburg³Main military clinical hospital named after academician N.N. Burdenko, Moscow⁴Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow**Abstract**

Relevance The World Health Organization has provided a list of resistant bacteria that pose the greatest threat to society. Among them, the most important (critically high priority level) are *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains resistant to carbapenems, as well as enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases. **Aim.** To conduct a comparative analysis of the sensitivity to chlorhexidine of multiply-resistant gram-negative bacteria, the causative agents of infectious conditions in patients of various medical organizations, and to study the relationship between the presence of resistance genes and the minimum inhibitory concentration of chlorhexidine. **Materials & methods.** The study included 138 Gram-negative multidrug-resistant strains isolated during 2018–2019 from various clinical specimens. Susceptibility of the isolates to antibiotics were determined using Vitek-2 compact and Phoenix M50, susceptibility to chlorhexidine were determined by agar dilution method. The resistance genes were detected by the real-time PCR method. **Results.** The lowest level of resistance to chlorhexidine was determined in *E. coli* strains (MIC90 16 mg/l), other strains were highly resistant: MIC90 of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* – 128 mg/l, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* и *P. mirabilis* – 256 mg/l. The highest frequency of detection of carbapenemase genes observed in *K. pneumoniae* strains – 56.0% and *P. aeruginosa* – 48.1%. High prevalence of *cepA* gene was found out (the strains of enterobacteria – 47.8%, *A. baumannii* – 42.9%), genes *qacE*, *qacED1* were more often detected in non-fermenting Gram-negative bacteria than in enterobacteria. **Conclusion.** According to the results of our study, we did not reveal a significant correlation between the presence or absence of resistance genes and MIC of chlorhexidine in Gram-negative bacteria. However, taking into account complex mechanism of the adaptive response of bacteria to the effects of chlorhexidine, and to implement the concept of preventing health care-associated infections, it is proposed to continue dynamic monitoring of the resistance of microorganisms to antiseptics, disinfectants and antibiotics.

Key words: Gram-negative bacteria, resistance to antibiotics, chlorhexidine, *cepA*, *qacE*, *qacED1*

No conflict of interest to declare.

For citation: Kosyakova KG, Esaulenko NB, Kameneva OA et al. Prevalence of Carbapenemase Genes, *qacE*, *qacED1* and *cepA* in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria with Different Susceptibility to Chlorhexidine *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 49–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60>.

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), – одна из наиболее актуальных в мире современных проблем, возникающих при создании безопасной больничной среды в многопрофильных стационарах [1,2]. Так, в России, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется около 25–30 тыс. случаев внутрибольничных инфекций (ВБИ), однако реальное их количество составляет не менее 2–2,5 млн [1]. В случае развития внутрибольничной инфекции риск летального исхода возрастает в 5–7 раз, стоимость лечения в 3–4 раза [3], а общий экономический ущерб при этом, по мнению ряда экспертов, может достигать 300 млрд рублей в год [4]. Эти данные соотносятся с данными по Европейскому союзу и Европейскому экономическому пространству, где ежегодно происходит от 2,6 до 4 млн новых случаев ИСМП среди госпитализированных больных, а число смертей в ЕС, обусловленное устойчивостью к антимикробным препаратам, по оценкам экспертов, составляет около 33–37 тыс. в год [5,6].

Причем, несмотря на значительную роль в этиологическом процессе ВБИ грамположительных микроорганизмов, особую опасность представляют штаммы грамотрицательных бактерий с множественной резистентностью к антимикробным препаратам (АМП), способные длительное время сохраняться на объектах больничной среды [7–12].

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения составила перечень резистентных бактерий, представляющих наибольшую угрозу для общества. Среди них наиболее важными (критически высокий уровень приоритетности) являются штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, резистентные к карбапенемам, а также энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы [13,14]. И в последние годы именно проблема появления грамотрицательных бактерий, резистентных к целому ряду АМП, а также к действию дезинфицирующих средств, является ключевой для многопрофильных лечебных учреждений нашей страны [9].

** For correspondence: Kosyakova Karina G, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Medical Microbiology Department of I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; Bacteriologist of Children's Municipal Hospital № 22., 47 Piskarevskii pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia. +7(812) 543-01-95, karina.kosyakova@szgmu.ru. ©Kosyakova KG et al.

Рисунок 1. Распределение изолятов грамотрицательных бактерий в зависимости от исследованного клинического материала, % (n = 138)

Figure 1. Allocation of isolates of the Gram negative bacteria depending of specimen



Так, наряду с объектами больничной среды важным звеном эпидемической цепи являются пациенты и персонал медицинских организаций, выступающие в роли своеобразной экологической ниши не только для передачи, но и для сохранения и селекции инфекционных агентов. В целях профилактики возникновения и распространения ВБИ в медицинских организациях, обеспечения биобезопасности пациентов и персонала осуществляется комплекс санитарно-противоэпидемических мероприятий, один из наиболее действенных методов которого – применение различных дезинфектантов и антисептиков. [1, 3, 15, 16]. Однако широкое бесконтрольное использование дезсредств вызывает возникновение резистентности к ним микроорганизмов, которая в сочетании с устойчивостью к АМП может привести к эпидемическому распространению опасных штаммов.

Одним из механизмов устойчивости бактерий к дезинфектантам и антисептикам является экспрессия системы эффлюкса, которая кодируется генами *qacE*, *qacED1*, *serA*, широко распространенными среди грамотрицательных бактерий [17–20]. Описано, что гены группы *qac* (quaternary ammonium compound – четвертичное аммониевое соединение) часто выявляются в ассоциации с генами, кодирующими устойчивость к АМП разных групп, в том числе к β -лактамам (карбапенемазы), так как обе группы генов локализируются в плазмидопосредованных интегронах класса 1. Принимая во внимание данный факт, следует учитывать возможность неспецифической селекции антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий при нерациональном применении дезинфектантов и антисептиков.

В литературе описана способность к адаптации микроорганизмов к субингибирующим концентрациям антимикробных препаратов разных групп, сниженная чувствительность и/или устойчивость к ним возбудителей ИСМП вследствие мутаций или передачи генов резистентности [21–24]. Однако, несмотря на высокую этиологическую значимость грамотрицательных бактерий в структуре возбудителей ИСМП, сведения о распространении устойчивости к антисептическим средствам и механизмах резистентности у штаммов, выделенных в медицинских организациях, разрозненны и немногочисленны, в том числе в отношении широко применяемого препарата хлоргексидин [25, 26].

Цель работы – провести сравнительный анализ чувствительности к хлоргексидину множественно-резистентных грамотрицательных бактерий, возбудителей инфекционных состояний у пациентов различных медицинских организаций и изучить связь между наличием генов резистентности и минимальной ингибирующей концентрацией хлоргексидина.

Материалы и методы

Источники бактериальных изолятов. В исследование включено 138 множественно-резистентных штаммов грамотрицательных бактерий, в том числе 51 штамм (37,0%), у которого были выявлены гены наиболее распространенных металло- β -лактамаз (VIM, IMP, NDM) и сериновых карбапенемаз (KPC, OXA-48). Все изоляты были выделены в период с 01.07.2018 г. по 01.07.2019 г. от взрослых пациентов военного клинического госпиталя Москвы – 83 изолята, от взрослых пациентов многопрофильного стационара и поликлинических отделений – 45 изолятов,

Таблица 1. Видовой состав исследованных изолятов грамотрицательных бактерий
Table 1. Species composition of the studied isolates of the Gram negative bacteria

Вид микроорганизма Pathogens	Количество изолятов No. of isolates	
	Абс. No	%
<i>Escherichia coli</i>	24	17,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	36,3
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	3,6
<i>Proteus mirabilis</i>	5	3,6
<i>Morganella morganii</i>	1	0,7
<i>Citrobacter braakii</i>	1	0,7
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,7
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0,7
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	19,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21	15,3
Всего: Total:	138	100,0%

а также от детей многопрофильного стационара и детской поликлинической сети двух районов Санкт-Петербурга – 10 изолятов. Распределение изолятов в соответствии с источниками их выделения представлено на рисунке 1, видовой состав протестированных штаммов – в таблице 1.

Выделение, идентификация и хранение изолятов. Посев материала и выделение чистых культур выполняли традиционными микробиологическими методами с использованием стандартных питательных сред. Идентификацию изолятов проводили с помощью анализаторов Vitek-2 compact (bioMerieux, Франция) и Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Изоляты тестировали сразу после их выделения и идентификации, далее хранили в полужидком агаре при 4–8 °С с восполнением запаса рабочей культуры через 3, 6 и 9 месяцев.

**Определение чувствительности к антимикро-
ным препаратам.** Определение чувствительности

к антимикробным препаратам проводили также с помощью приборов Vitek-2 compact (bioMerieux, Франция), Phoenix M50 (Becton Dickinson, США) и интерпретировали в соответствии с критериями, обозначенными в Клинических рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2018-03 [27]. Для контроля качества определения чувствительности к АМП использовали штаммы *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Определение чувствительности к хлоргексидину. МИК хлоргексидина определяли методом серийных разведений в агаре. Разведения препарата с шагом 2 готовили из 20% водного раствора хлоргексидина биглюконата – Дезин (Дезиндустрия, Россия) и добавляли в агар Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания) в концентрациях от 1 до 256 мг/л. Готовили суспензии суточных культур грамотрицательных бактерий плотностью 0,5

Таблица 2. Характеристика используемых в работе праймеров
Table 2. List of primers used in the study

Наименование гена Gene name	Олигонуклеотидные последовательности (5'–3') Sequence 5'–3'	Ссылка Reference	Температура отжига Annealing temperature
qacE	F-CCC GAATTCATGAAAGGCTGGCTT R-TAAGCTTTCACCATGGCGTCGG	[18]	55 °С
qacEΔ1	F-TAGCGAGGGCTTTACTAAGC R-ATTCAGAATGCCGAACACCG	[26]	55 °С
cepA	F-CAACTCCTTCGCCTATCCCG R-TCAGGTCAGACCAAACGGCG	[25]	66 °С

по McFarland, разводили в стерильном физиологическом растворе до 10^7 КОЕ/мл и наносили на поверхность агар с разными концентрациями препарата по 5 мкл, включая контрольные чашки без хлоргексидина. После высыхания капель посева инкубировали при 35 °С 48 ч и проводили учет через 24 и 48 ч, принимая за МИК минимальную концентрацию хлоргексидина, подавляющую

рост бактерий. Для контроля качества определения чувствительности к хлоргексидину использовали штамм *E. coli* ATCC 25922.

Выявление генов резистентности. Выделение тотальной ДНК проводили из суточных культур исследуемых штаммов, выращенных на среде Мюллера-Хинтона (Oxoid, Великобритания) при 37 °С. Далее материал, полученный в результате

Таблица 3. Доля устойчивых к антимикробным препаратам изолятов (%) среди протестированных грамотрицательных бактерий

Table 3. Part of antibiotic-resistant isolates (%) among the studied strains of the Gram negative bacteria

Антимикробный препарат Antimicrobial agent	Группы природной устойчивости Intrinsic resistance groups					
	Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	Группа 4 Group 4	Группа 5 Group 5
	<i>E. coli</i> (n=24)	<i>P. mirabilis</i> (n=5)	<i>Klebsiella</i> spp. (n=51)	<i>E. cloacae</i> , <i>C. freundii</i> , <i>C. braakii</i> , <i>M. morgani</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>P. rettgeri</i> (n=10)	<i>P. aeruginosa</i> (n=27)	<i>A. baumannii</i> (n=21)
Ампициллин Ampicillin	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–
Амоксициллин/клавуланат Amoxicillin/Clavulanate	91,7	80,0	96,1	100,0	–	–
Пиперациллин/тазобактам Piperacillin/Tazobactam	33,3	–	90,2	80,0	96,3	–
Цефуроксим Cefuroxime	100,0	80,0	100,0	90,0	–	–
Цефтазидим Ceftazidime	79,2	80,0	94,1	70,0	92,6	95,2
Цефотаксим Cefotaxime	100,0	80,0	96,1	80,0	–	–
Цефтриаксон Ceftriaxone	100,0	80,0	100,0	80,0	–	100,0
Цефепим Cefepime	87,5	80,0	94,1	80,0	77,8	90,5
Имипенем Imipenem	8,3	10,0	35,3	10,0	92,6	71,4
Меропенем Meropenem	8,3	10,0	37,3	10,0	70,4	76,2
Эртапенем Ertapenem	25,0	20,0	52,9	30,0	–	–
Азтреонам Aztreonam	83,3	100,0	100,0	80,0	85,2	–
Гентамицин Gentamicin	54,2	100,0	92,2	50,0	81,5	95,2
Амикацин Amikacin	13,3	40,0	49,0	10,0	48,1	85,7
Триметоприм/сульфаметоксазол Trimethoprim/sulfamethoxazole	79,2	100,0	88,2	50,0	–	85,7
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	83,3	60,0	94,1	50,0	88,9	90,5

Примечание: «–» – исследование не проводилось
Note: no studies were conducted

Таблица 4. Минимальные ингибирующие концентрации хлоргексидина биглюконата протестированных грамотрицательных бактерий

Table 4. Minimum inhibitory concentration values of chlorhexidine digluconate in the studied isolates of the Gram negative bacteria

Вид микроорганизма Pathogens (n)	Количество изолятов со значением МИК, мг/л No. of isolates with MIC value, mg/l									МИК, мг/л MIC, mg/l	
	1	2	4	8	16	32	64	128	256	МИК ₅₀ MIC ₅₀	МИК ₉₀ MIC ₉₀
<i>E. coli</i> (24)	–	–	11	9	2	1	–	1	–	8	16
<i>K. pneumoniae</i> (50)	–	–	1	4	–	11	14	13	7	64	256
<i>K. ozaenae</i> (1)	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–
<i>E. cloacae</i> (5)	–	–	–	–	–	–	–	3	2	128	256
<i>P. mirabilis</i> (5)	–	–	–	–	–	–	1	3	1	128	256
<i>M. morgani</i> (1)	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–
<i>C. braakii</i> (1)	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–
<i>C. freundii</i> (1)	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–
<i>P. rettgeri</i> (1)	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–
<i>S. marcescens</i> (1)	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–
<i>P. aeruginosa</i> (27)	–	–	–	–	8	11	5	2	1	32	128
<i>baumannii</i> (21)	–	–	–	–	1	2	8	9	1	64	128

Примечание: «–» – изолятов с данными свойствами не выявлено.
Note: no isolates with these properties were found.

нескольких касаний газона петлей, помещали в 200 мкл ТЕ (10 мМТрисHCl pH8.0, 1мм ЭДТА) буфера в пробирки «Eppendorf», ресуспендировали с помощью вортекса и выделяли бактериальную ДНК с помощью комплекта реагентов «Рибопреп» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия).

Детекцию генов резистентности проводили методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с использованием амплификатора CFX 96 (BioRad, США). Для выявления генов карбапенемаз VIM, IMP, NDM, KPC, OXA-48 использовали наборы «Амплисенс®MDRMBL-FI», «Амплисенс®MDRKPC/OXA-48-FI» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Детекцию генов qacE, qacED1, серА выполняли с помощью реагентов: 10x буфер «как-то Taq» с добавлением SYBRGreen – 2 мкл, смесь dNTP, 5 мМоль каждого (дезоксинуклеотидтрифосфат) – 1 мкл, праймеры, прямой и обратный, 20 пМоль/мкл – по 0,5 мкл, Taq-полимераза, 5 ед.а. – 0,5 мкл (все вышеуказанные компоненты компании BioBeagle, Россия), вода дистиллированная – 10,5 мкл, ДНК бактериальная – 1–2 нг (5мкл) по программе амплификации в соответствии с рекомендациями производителя. Характеристика праймеров представлена в таблице 2.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2013 для Windows 8.1. Для анализа результатов исследования рассчитывали относительные экстенсивные показатели (проценты). Достоверность различий оценивали

по критерию Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За период исследования протестировано 138 множественно-резистентных изолятов грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов различных медицинских организаций. Результаты определения чувствительности к антибиотикам (доля устойчивых изолятов по группам природной резистентности) [28] и хлоргексидину (распределение МИК, МИК₅₀ и МИК₉₀) всех штаммов, включенных в исследование, представлены в таблицах 3, 4.

Как видно из представленных данных, протестированные штаммы энтеробактерий характеризовались высокой устойчивостью к амоксициллин/клавуланату (от 91,7% до 100,0% изолятов), азтреонаму (от 83,3% до 100,0% изолятов) и цефалоспорином III–IV поколений (от 79,2% до 100,0% изолятов). Высокую активность в отношении большинства энтеробактерий сохранили карбапенемы (8,3–20,0% устойчивых изолятов), однако доля устойчивых изолятов была значительной среди клебсиелл (35,3–52,9% изолятов). Устойчивость к препаратам других групп также была высокой: триметоприм/сульфаметоксазол – от 50,0% до 100,0%, цiproфлоксацин – от 50,0% до 94,1%, при этом высокую активность показал амикацин – от 10,0% до 49,0% устойчивых изолятов. Штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa* характеризовались устойчивостью к большинству протестированных

Таблица 5. Видовой состав изолятов грамотрицательных бактерий, несущих гены металло-β-лактамаз и сериновых карбапенемаз

Table 5. Species composition of the Gram negative bacteria isolates with metallo-β-lactamases or serine carbapenemases genes

Вид микроорганизма Pathogens (n)	Количество изолятов No. of isolates	Количество изолятов, несущих гены металло-β-лактамаз и сериновых карбапенемаз No. of isolates with metallo-β-lactamases and serine carbapenemases genes			В том числе изоляты с ассоциациями генов Including isolates with genes associations
		blaNDM	blaVIM	blaOXA-48	blaNDM+blaOXA-48
<i>E. coli</i> (24)	5	3	1	1	–
<i>K. pneumoniae</i> (50)	28	22	1	12	7
<i>K. ozaenae</i> (1)	1	1	–	–	–
<i>E. cloacae</i> (5)	1	–	–	1	–
<i>S. marcescens</i> (1)	1	–	–	1	–
<i>P. aeruginosa</i> (27)	13	–	13	–	–
<i>A. baumannii</i> (21)	2	–	2	–	–
Всего:	51	26	17	15	7

Примечание: «–» – изолятов с данными свойствами не выявлено.
Note: no isolates with these properties were found.

АМП на уровне 76,2–100,0%. Наименьшее число устойчивых изолятов выявлено среди *A. baumannii* в отношении имипенема – 71,4%, среди *P. aeruginosa* в отношении меропенема и амикацина – 70,4% и 48,1% соответственно.

Уровень устойчивости изолятов к хлоргексидину среди множественно-резистентных грамотрицательных бактерий был наименьшим среди *E. coli* (МИК₅₀ и МИК₉₀ 8 мг/л и 16 мг/л соответственно). Следует отметить, что МИК хлоргексидина изолятов *E. coli* находилась в широком диапазоне

(4–128 мг/л), так же как и *K. pneumoniae* (4–256 мг/л), однако МИК₅₀ и МИК₉₀ у последних была выше – 64 мг/л и 256 мг/л соответственно. МИК хлоргексидина для остальных энтеробактерий была 32 мг/л и выше, МИК₅₀ и МИК₉₀ для *E. cloacae* и *P. mirabilis* составили 128 мг/л и 256 мг/л соответственно. Значения МИК хлоргексидина для неферментирующих грамотрицательных бактерий составили 16 мг/л и выше, МИК₅₀ и МИК₉₀ *P. aeruginosa* – 32 мг/л и 128 мг/л, *A. baumannii* – 64 мг/л и 128 мг/л соответственно.

Таблица 6. Видовой состав изолятов грамотрицательных бактерий, несущих qacE, qacED1 и cepA

Table 6. Species composition of the Gram negative bacteria isolates with qacE, qacED1 and cepA genes

Вид микроорганизма Pathogens (n)	Количество изолятов No. of isolates	Количество изолятов, несущих гены No. of isolates with genes			В том числе изоляты с ассоциациями генов Including isolates with genes associations		
		qacE	qacED1	cepA	qacE+cepA	qacED1+cepA	qacE+qacED1+cepA
<i>E. coli</i> (24)	13	3	2	10	1	1	–
<i>K. pneumoniae</i> (50)	30	10	7	25	2	2	4
<i>E. cloacae</i> (5)	3	1	2	1	–	1	–
<i>P. mirabilis</i> (5)	5	1	1	4	1	–	–
<i>C. braakii</i> (1)	1	–	1	1	–	1	–
<i>C. freundii</i> (1)	1	–	1	1	–	1	–
<i>P. rettgeri</i> (1)	1	–	1	1	–	1	–
<i>P. aeruginosa</i> (27)	13	6	5	4	–	–	1
<i>A. baumannii</i> (21)	12	4	5	9	3	1	1
Всего:	79	25	25	56	7	8	6

Примечание: «–» – изолятов с данными свойствами не выявлено.
Note: no isolates with these properties were found.

Original Articles

Таблица 7. Корреляция между минимальной ингибирующей концентрацией хлоргексидина биглюконата и наличием генов *qacE*, *qacED1* и *serA*Table 7. Correlation between chlorhexidine digluconate minimum inhibitory concentration and the presence of *qacE*, *qacED1* and *serA* genes

Вид микроорганизма Pathogens (n)	qacE, qacED1, serA (n)		МИК, мг/л MIC, mg/l	Критерий Хи-квадрат* Pearson's chi-squared*	Значение p P value
	Да Yes	Нет No			
<i>E. coli</i> (24)	3	1	>8	0,134	0,715
	10	10	≤ 8		
<i>K. pneumoniae</i> (50)	6	1	> 128	1,170	0,280
	24	19	≤ 128		
<i>P. aeruginosa</i> (27)	2	1	> 64	0,005	0,946
	11	13	≤ 64		
<i>A. baumannii</i> (21)	1	0	> 128	0,022	0,883
	11	9	≤ 128		

Примечание: * Хи-квадрат Пирсона от 0,005 до 1,170 при критическом значении 3,841 – различия не достоверны ($p > 0,05$).
Note: * Pearson's chi-squared from 0.005 to 1.170 with a critical value of 3.841 -- the differences are not significant ($p > 0.05$).

Таблица 8. Корреляция между наличием генов устойчивости к карбапенемам и хлоргексидину

Table 8. Correlation between the presence of genes of carbapenemases and chlorhexidine digluconate resistance

Вид микроорганизмов Pathogens (n)	qacE, qacED1, serA (n)	NDM (n)		VIM (n)		OXA-48 (n)		NDM, VIM, OXA-48 (n)	
		Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No	Да Yes	Нет No
<i>E. coli</i> (24)	Да Yes	3	10	1	12	0	13	4	9
	Нет No	0	11	0	11	1	10	1	10
Критерий Хи-квадрат* Pearson's chi-squared*		1,175		0,007		0,007		0,638	
<i>K. pneumoniae</i> (50)	Да Yes	16	14	1	29	6	24	19	11
	Нет No	6	14	0	20	6	14	9	11
Критерий Хи-квадрат* Pearson's chi-squared*		1,789		0,043		0,224		0,977	
<i>P. aeruginosa</i> (27)	Да Yes	0	13	4	9	0	13	–	
	Нет No	0	14	9	5	0	14	–	
Критерий Хи-квадрат* Pearson's chi-squared*		–		1,839		–		–	
<i>A. baumannii</i> (21)	Да Yes	0	12	1	11	0	12	–	
	Нет No	0	9	1	8	0	9	–	
Критерий Хи-квадрат* Pearson's chi-squared*		–		0,288		–		–	

Примечание: * Хи-квадрат Пирсона от 0,007 до 1,839 при критическом значении 3,841 – различия не достоверны ($p > 0,05$).
Note: Pearson's chi-squared from 0.007 to 1.839 with a critical value of 3.841 - the differences are not significant ($p > 0.05$).

Гены наиболее распространенных металло-β-лактамаз и сериновых карбапенемаз выявлены у 40,0% штаммов энтеробактерий, 9,5% *A. baumannii* и 48,1% *P. aeruginosa* (табл. 5).

Как видно из представленных данных, наибольшая частота обнаружения генов карбапенемаз отмечена у штаммов *K. pneumoniae* – 56,0% и *P. aeruginosa* – 48,1%, при этом у 14,0% штаммов *K. pneumoniae* одновременно выявлены гены карбапенемаз NDM и OXA-48. Штаммов бактерий, несущих гены карбапенемаз IMP, KPC не выявлено.

По результатам детекции генов экспрессии системы эффлюкса, как наиболее распространенного механизма устойчивости к хлоргексидину, 60,0% штаммов энтеробактерий, 57,1% *A. baumannii* и 48,1% *P. aeruginosa* обладали генами группы *qac* и *serA* (табл. 6).

Среди протестированных изолятов энтеробактерий частота обнаружения генов *qacE*, *qacED1*, *serA* составила соответственно 16,7%, 16,7% и 47,8%, в том числе среди изолятов *A. baumannii* – 19,0%, 23,8% и 42,9%, а *P. aeruginosa* – 22,2%, 18,5% и 14,8% соответственно. Следует отметить, что МИК хлоргексидина различалась не только у изолятов разных видов, но и у штаммов в зависимости от наличия генов *qac* и *serA* (табл. 7).

Пороговым значением МИК хлоргексидина была выбрана МИК₉₀ для штаммов указанных видов грамотрицательных бактерий, не имеющих генов системы эффлюкса. Полученные нами данные не выявили корреляции между МИК хлоргексидина и присутствием генов *qacE*, *qacED1*, *serA* ($p > 0,05$).

Одновременное наличие генов карбапенемаз и эффлюкс-генов *qacE*, *qacED1*, *serA* выявлено у 16,7% *E. coli*, 38,0% *K. pneumoniae*, 14,8% *A. baumannii* и 4,8% *P. aeruginosa* (табл. 8).

Как видно из представленных данных, нами не выявлено корреляции между наличием генов карбапенемаз и эффлюкс-генов *qacE*, *qacED1*, *serA* ($p > 0,05$).

Все изоляты грамотрицательных бактерий, включенные в исследование, характеризовались высоким уровнем устойчивости к АМП. Полученные нами данные соответствуют уровню устойчивости нозокомиальных штаммов энтеробактерий, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* по результатам многоцентровых исследований «МАРАФОН» [29–31]. В совокупности с опубликованными нами ранее данными полученные результаты подтверждают высокий уровень антибиотикорезистентности и сохраняющуюся тенденцию к ее нарастанию среди возбудителей инфекционных состояний у пациентов различного профиля [32–34].

Полученные нами результаты также свидетельствуют о высоком уровне устойчивости грамотрицательных бактерий к хлоргексидину (МИК₉₀ от 16 мг/л до 256 мг/л), что соответствует результатам других авторов [35, 36].

Интересным наблюдением является гетерогенность популяций *E. coli* и *K. pneumoniae* по чувствительности к хлоргексидину, диапазон МИК для которых составил 4–128 мг/л и 4–256 мг/л, а показатель МИК₉₀ – 16 мг/л и 256 мг/л соответственно. Принимая во внимание различный

уровень природной устойчивости к АМП данных видов, широкий диапазон МИК при невысоком значении МИК₉₀ у штаммов *E. coli* может свидетельствовать о тенденции к нарастанию уровня приобретенной резистентности. Аналогичный процесс, по-видимому, наблюдается у штаммов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, для которых значений МИК₅₀ и МИК₉₀ различались на 2 шага разведения. Полученные результаты соответствуют литературным данным о высокой адаптивности микроорганизмов к неблагоприятным воздействиям, в том числе – к воздействию дезинфектантов и антисептиков [21,23].

Результаты детекции генов резистентности свидетельствуют о широком распространении генов *blaNDM* и *blaOXA-48* среди штаммов *K. pneumoniae*, *blaVIM* среди *P. aeruginosa*. Вместе с тем нами не выявлено преваляирования штаммов *A. baumannii*, несущих гены *blaVIM*, *blaIMP* или *blaNDM*, по-видимому, вследствие преимущественного распространения среди данных бактерий генов карбапенемаз OXA-24/40, OXA-23, OXA-58 [29]. Среди 138 протестированных грамотрицательных бактерий у 7 (5,1%) изолятов вида *K. pneumoniae* одновременно выявлены гены *blaNDM* и *blaOXA-48*. Вместе с тем гены устойчивости к хлоргексидину (*qacE*, *qacED1*, *serA*) чаще выявлялись в ассоциации по 2 или 3 гена у бактерий разных видов – 21 (15,2%), чем ассоциации генов карбапенемаз. Гены системы эффлюкса не выявлены у изолятов видов *K. ozaenae*, *M. morgani* и *S. marcescens* (3), в то же время все изоляты *P. mirabilis* (5) имели гены *qacE*, *qacED1* или *serA*, однако малое количество протестированных штаммов не позволяет говорить об общей видоспецифичной закономерности распределения данных генов. В целом широкое распространение получили штаммы с геном *serA* (41,7–100,0%), хотя для *E. cloacae* и *P. aeruginosa* доля таких штаммов составила 20,0% и 14,8% соответственно. Частота выявления генов *qacE*, *qacED1* была ниже у энтеробактерий, чем у неферментирующих грамотрицательных бактерий, и не превышала 40,0% у отдельных видов за исключением видов, представленных единичными изолятами (*S. braakii*, *S. freundii*, *P. rettgeri*). Полученные нами данные подтверждают результаты исследований других авторов, которые отмечают широкое распространение указанных генов у множественно-резистентных микроорганизмов [18,26,36].

Несмотря на распространенность генов *qacE*, *qacED1*, *serA* у грамотрицательных бактерий, результаты проведенных нами исследований не позволяют сделать вывод о корреляции между МИК хлоргексидина и наличием указанных генов, что подтверждается данными других авторов [36–39]. Вместе с тем в работе A. Abuzaid et al. [40] выявлена корреляция между наличием генов *qacE*, *qacED1*, *serA* и сниженной чувствительностью к хлоргексидину у клинических изолятов *K. pneumoniae*,

Original Articles

в работе F. A. M. Goma et al. [41] опубликованы аналогичные данные для *A. baumannii*, а, по данным W. J. Liu et al. [42], карбапенем-резистентные изоляты *A. baumannii*, несущие ген *qacE*, обладали повышенной устойчивостью к бензалкониум хлориду, в то время как изоляты с геном *qacED1* таких свойств не имели. Корреляции между наличием генов *qacE*, *qacED1*, *serA* и генов карбапенемаз, по нашим данным и других авторов, также не выявлено. Следовательно, формирование и распространение устойчивости бактерий к хлоргексидину имеет мультифакторную природу, включая дефектность генов группы *qac* и различия в методологии проведения исследований [19,36,43,44].

Заключение

Таким образом, в соответствии с проведенными исследованиями, среди множественно-резистентных

грамотрицательных бактерий наибольшее распространение получили гены *serA*, частота обнаружения которых у изолятов *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii* составляла от 41,7% до 80,0%, в то время как частота обнаружения генов *qacE*, *qacED1* не превышала 40,0% у остальных видов. Нами не выявлено существенной корреляции между наличием/отсутствием указанных генов и МИК хлоргексидина у грамотрицательных бактерий. Однако, принимая во внимание сложный механизм адаптивной реакции бактерий на воздействие хлоргексидина, а также для получения новых данных, следует признать целесообразным проведение динамического мониторинга устойчивости микроорганизмов, выделенных из клинического материала и с объектов больничной среды, к антисептикам, дезинфектантам и антимикробным препаратам.

Литература

1. Козлов Р. С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т. № 1. С.16–22.
2. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И. и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 4–7.
3. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И. и др. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Издательство «Ремедиум Поволжье». 2012. С. 84.
4. Найдовзина Н. Б., Попова А. Ю., Бирюкова Е. Е. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации. // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение: Вестник ВШОУЗ. 2018. Т. 1, № 11. С. 17–26.
5. Европейское региональное бюро ВОЗ 13.11.2017: Каждая предотвращенная инфекция – это еще одна возможность избежать лечения антибиотиками. Доступно на: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/>
6. Friedrich A.W. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. Wien. Med. Wochensh. 2019. Vol.169, Suppl. 1. P.25–30.
7. Габриэлян Н. И., Шарапченко С. О., Драккина И. В. и др. Грамотрицательные госпитальные патогены в риске развития тяжелых бактериальных инфекций // Медицинский алфавит. Обзорение. 2019. Т. 1, № 15. С. 31–35.
8. Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антимикробным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2014.
9. Тец В. В., Артеменко Н. К., Тец Г. В. и др. Чувствительность бактерий, выделенных от больных с нозокомиальной инфекцией к антисептическому препарату Мультицид. // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2016. Т. 1, № 6. С. 38–41.
10. Cassir N., Rolain J., Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. // Front. Microbiol. 2014. Vol.20, N5. P.551.
11. Gentry L.O. Future developments in nosocomial infections: the perspective in the United States. J. Hosp. Infect. 1990. Vol.15, Suppl A. P.3–12.
12. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect. Dis. 2006. Vol.6. P.130.
13. Who publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
14. McCann E., Srinivasan A., DeRyke C.A., et al. Carbapenem-nonsusceptible Gram-negative pathogens in ICU and non-ICU settings in US hospitals in 2017: a multicenter study // Open Forum. Infect. Dis. 2018. Vol.5, N10. ofy 241.
15. СанПиН 2.1.3.2630-10. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 мая 2010 года №58.
16. Оценка чувствительности к дезинфицирующим средствам микроорганизмов, циркулирующих в медицинских организациях: Методические указания. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017.
17. Kazama H., Hamashima H., Sasatsu M., Arai T. Distribution of the antiseptic-resistance genes *qacE* and *qacED1* in Gram-negative bacteria // FEMS Microbiol. Lett. 1998. Vol.159, N2. P.173–178.
18. Kucken D., Heinz-Hubert F., Kaukfers P.M. Association of *qacE* and *qacED1* with multiple resistance to antibiotics and antiseptics in clinical isolates of Gram-negative bacteria. // FEMS Microbiol. Lett. 2000. Vol.183, N1. P.95–98.
19. Paulsen I.T., Littlejohn T.G., Rastrom P., et al. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants. // Antimicrob. Agents Chemother. 1993. Vol.37, N4. P.761–768.
20. Paulsen I.T., Brown M.H., Skurray R.A. Proton-dependent multidrug efflux systems. // Microbiol. Rev. 1996. Vol.60, N4. P.575–608.
21. Дятлов И. А., Демушова Е. В., Мицевич И. П. и др. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций. // Бактериология. 2017. Т.2, №2. С.48–58.
22. Квашнина Д. В., Ковалишена О. В. Распространенность устойчивости микроорганизмов к хлоргексидину по данным систематического обзора и анализа регионального мониторинга резистентности. // Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. Т.3, №1. С.63–71.
23. Russell A.D. Do biocides select for antibiotic resistance? // J. Pharm. Pharmacol. 2000. Vol.52, N2. P.227–233.
24. Stickler D.J. Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms // Symp. Ser. Soc. Appl. Microbiol. 2002. Vol.31. P.163–170.
25. Fang C.T., Chen H.C., Chuang Y.P., et al. Cloning of a cation efflux pump gene associated with chlorhexidine resistance in *Klebsiella pneumoniae*. // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol.46, N6. P.2024–2028.
26. Wang C., Cai P., Cuo Y., Mi Z. Distribution of the antiseptic-resistance gene *qacEDelta1* in 331 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in China. // J. Hosp. Infect. 2007. Vol.66, N1. P.93–95.
27. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Версия 2018–03. М., 2018.
28. EUCAST intrinsic resistance and exceptional phenotypes, Expert Rules version 3.1.26 September 2016. Доступно на: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/Expert_rules_intrinsic_exceptional_V3.1.pdf.
29. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Скленова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 42–48.
30. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Скленова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, №1. С.49–56.
31. Эйдельштейн М. В., Сухорукова М. В., Скленова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, №1. С.37–41.

32. Каменева О. А., Морозова С. Е., Пунченко О. Е. и др. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Санкт-Петербурге, 2013–2015 гг. // Антибиотики и химиотерапия. 2017. Т.62, №9–10. С.19–26.
33. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Косякова К. Г. и др. Чувствительность к антибиотикам энтеробактерий, выделенных в стационарах двух районов Санкт-Петербурга. // Проблемы медицинской микологии. 2017. Т.19, №1. С.34–42.
34. Эсауленко Н. Б., Каменева О. А., Косякова К. Г. и др. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях. // Медицинский алфавит. 2018. Т.2, №35. С.14–19.
35. Mal P.B., Farooqi J., Irfan S., et al. Reduced susceptibility to chlorhexidine disinfectant among New Delhi metallo-beta-lactamase-1 positive Enterobacteriaceae and other multidrug-resistant organisms: Report from a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. // Indian J. Med. Microbiol. 2016. Vol.34, N3. P.346–349.
36. Vijayakumar R., Sandle T., Al-Aboody M.S., et al. Distribution of biocide resistant genes and biocides susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* – A first report from the Kingdom of Saudi Arabia. // J. Infect. Public. Health. 2018. Vol.11, N6. P.812–816.
37. Azadpour M., Nowroozi J., Goudarzi G.R., Mahmoudvand H. Presence of *qacED1* and *cepA* genes and susceptibility to a hospital biocide in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Iran. // Trop. Biomed. 2015. Vol.32, N1. P.109–115.
38. Babaei M., Sulong A., Hamat R., et al. Extremely high prevalence of antiseptic resistant Quaternary Ammonium Compound E gene among clinical isolates of multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii* in Malaysia. // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2015. Vol.14. P.11.
39. Romão C., Miranda C.A., Silva J., et al. Presence of *qacED1* gene and susceptibility to a hospital biocide in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to antibiotics // Curr. Microbiol. 2011. Vol.63, N1. P.16–21.
40. Abuzaid A., Hamouda A., Amyes S.G. *Klebsiella pneumoniae* susceptibility to biocides and its association with *cepA*, *qacDE* and *qacE* efflux pump genes and antibiotic resistance. // J. Hosp. Infect. 2012. Vol.81, N2. P.87–91.
41. Goma F.A.M., Helal Z.H., Khan M.I. High prevalence of *blaNDM-1*, *blaVIM*, *qacE*, and *qacED1* genes and their association with decreased susceptibility to antibiotics and common hospital biocides in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. // Microorganisms. 2017. Vol.5, N2. Pii. E18.
42. Liu W.J., Fu L., Huang M., et al. Frequency of antiseptic resistance genes and reduced susceptibility to biocides in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. // J. Med. Microbiol. 2017. Vol.66, N. P.13–17.
43. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol.56, N1. P.20–51.
44. Косякова К. Г. Методологические проблемы определения чувствительности микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам. // Клинико-лабораторный консилиум. 2014. Т.1, №48. С.67–70.

References

1. Kozlov R.S. Nosocomial infections: epidemiology, pathogenesis, prevention, control. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2000;2(1):16–22 (In Russ).
2. Pokrovsky VI, Akimkin VG, Briko NI, et al. Nosocomial infections: New vistas in their prevention. *Epidemiology and Infection Diseases*. 2011;1:4–7 (in Russ).
3. Pokrovsky VI, Akimkin VG, Briko NI, et al. The national concept of prevention of infections associated with the provision of medical care, and information material on its provisions. *Nizhny Novgorod*, 2012; 84 (In Russ).
4. Naygovzina NB, Popova AYU, Biryukova EE, et al. Optimization of the system of measures to control and prevent infections associated with the provision of medical care in the Russian Federation. *Bulletin of ORGZDRAV*. 2018;1(11):17–26 (In Russ).
5. World Health Organization. Regional office for Europe. 13.11.2017: Every infection prevented is an antibiotic treatment avoided. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2017/11/every-infection-prevented-is-an-antibiotic-treatment-avoided>.
6. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochensh*. 2019 Feb;169(Suppl 1):25–30. doi: 10.1007/s10354-018-0676-5.
7. Gabrielyan NI, Sharapchenko SO, Drabkina IV, et al. Gram-negative hospital pathogens at risk of severe bacterial infection. *Medical Alphabet. Review*. 2019;1(15):31–5 (In Russ).
8. Principles of organizing of monitoring of the resistance of leading infectious agents associated with the provision of medical care to antimicrobial drugs in medical health organizations. *Federal clinical guidelines*. M., 2014 (In Russ).
9. Tets GV, Artyomenko NK, Tets VV, et al. Sensitivity of bacteria isolated from patients with nosocomial infection to antiseptic drug multicide. *Medical Alphabet. Epidemiology and Higiene*. 2016;1(6):38–41 (In Russ).
10. Cassir N, Rolain J, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol*. 2014 Oct 20;5:551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551
11. Gentry LO. Future developments in nosocomial infections: the perspective in the United States. *J Hosp Infect*. 1990 Apr;15(Suppl A):3–12.
12. Kramer A, Schwelbe I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug;6:130.
13. Who publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
14. McCann E, Srinivasan A, DeRyke CA, et al. Carbapenem-nonsusceptible Gram-negative pathogens in ICU and non-ICU settings in US hospitals in 2017: a multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Sep 21;5(10):ofy241. doi: 10.1093/ofid/ofy241.
15. SanPiN 2.1.3.2630-10. Sanitary requirements for organizations engaged in medical activities, approved by Resolution of Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation № 58. 18May2010. Moscow, 2010 (In Russ).
16. Assessment of the susceptibility to disinfectants of microorganisms circulating in medical organizations: Methodical instructions. M.: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2017 (In Russ).
17. Kazama H, Hamashima H, Sasatsu M, Arai T. Distribution of the antiseptic-resistance genes *qacE* and *qacED1* in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 1998 Feb;159(2):173–8.
18. Kucken D, Heinz-Hubert F, Kaufers PM Association of *qacE* and *qacED1* with multiple resistance to antibiotics and antiseptics in clinical isolates of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Lett*. 2000 Feb 1;183(1):95–8.
19. Paulsen IT, Littlejohn TG, Radstrom P, et al. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Apr;37(4):761–8.
20. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev*. 1996 Dec;60(4):575–608.
21. Dyatlov IA, Detusheva EV, Mitsevich IP, et al. Sensitivity and formation of stability to antiseptics and disinfectants in hospital infections. *Bacteriology*. 2017;2(2):48–58 (In Russ)
22. Kvashnina DV, Kovalishina OV. Prevalence of microbial resistance to chlorhexidine: a systematic review and analysis of regional monitoring. *FCM*. 2018;3(1):63–71 (In Russ)
23. Russell AD. Do biocides select for antibiotic resistance? *J Pharm Pharmacol*. 2000 Feb;52(2):227–33.
24. Stickler DJ. Susceptibility of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria to biocides: a perspective from the study of catheter biofilms. *Symp Ser Soc Appl Microbiol*. 2002;(31):163–70.
25. Fang CT, Chen HC, Chuang YP, et al. Cloning of a cation efflux pump gene associated with chlorhexidine resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):2024–8. doi: 10.1128/aac.46.6.2024-2028.2002
26. Wang C, Cai P, Cuo Y, Mi Z. Distribution of the antiseptic-resistance gene *qacEDelta1* in 331 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in China. *J Hosp Infect*. 2007 May;66(1):93–5. doi: 10.1016/j.jhin.2007.01.012
27. Determination of the susceptibility of microorganisms to antimicrobial drugs. *Clinical guidelines*. Version 2018–03. M., 2018 (In Russ)
28. EUCAST intrinsic resistance and exceptional phenotypes, Expert Rules version 3.1.26. September 2016. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/Expert_rules_intrinsic_exceptional_V3.1.pdf.
29. Sukhorukova MV, Eidelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):42–48 (In Russ).
30. Sukhorukova MV, Eidelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):49–56 (In Russ)
31. Sukhorukova MV, Eidelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):37–41 (In Russ)
32. Kameneva OA, Morosova SE, Punchedko OE, et al. The etiological structure and antibiotic resistance of pathogens of community-acquired infections of the urinary tract in St. Petersburg, 2013–2015. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(9–10):19–26 (In Russ).
33. Kozlova NS, Barantsevich NE, Kosyakova KG, et al. Susceptibility to antibiotics in Enterobacteriaceae isolated in hospitals of two different districts of St. Petersburg. *Problems of Medical Mycology*. 2017;19(1):34–42 (In Russ).
34. Esaulenko NB, Kameneva OA, Kosyakova KG, et al. Nosocomial infections and microbiological monitoring in multidisciplinary medical institutions. *Medical alphabet*. 2018;2(35):14–9 (In Russ).
35. Mal PB, Farooqi J, Irfan S, et al. Reduced susceptibility to chlorhexidine disinfectant among New Delhi metallo-beta-lactamase-1 positive Enterobacteriaceae and other multidrug-resistant organisms: Report from a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Indian J Med Microbiol*. 2016 Jul-Sep;34(3):346–9. doi: 10.4103/0255-0857.188338.

Original Articles

36. Vijayakumar R, Sandle T, Al-Aboody MS, et al. Distribution of biocide resistant genes and biocides susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* – A first report from the Kingdom of Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2018 Nov-Dec;11(6):812–6. doi: 10.1016/j.jiph.2018.05.011.
37. Azadpour M, Nowroozi J, Goudarzi GR, Mahmoudvand H. Presence of *qacEΔ1* and *cepA* genes and susceptibility to a hospital biocide in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Iran. *Trop Biomed*. 2015 Mar;32(1):109–15.
38. Babaei M, Sulong A, Hamat R, et al. Extremely high prevalence of antiseptic resistant Quaternary Ammonium Compound E gene among clinical isolates of multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii* in Malaysia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015 Mar 11;14:11. doi: 10.1186/s12941-015-0071-7
39. Romão C, Miranda CA, Silva J, et al. Presence of *qacEΔ1* gene and susceptibility to a hospital biocide in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to antibiotics. *Curr Microbiol*. 2011 Jul;63(1):16–21. doi: 10.1007/s00284-011-9934-0
40. Abuzaid A, Hamouda A, Amys SG. *Klebsiella pneumoniae* susceptibility to biocides and its association with *cepA*, *qacΔE* and *qacE* efflux pump genes and antibiotic resistance. *J Hosp Infect*. 2012 Jun;81(2):87–91. doi: 10.1016/j.jhin.2012.03.003
41. Goma F, Helal ZH, Khan MI. High prevalence of *blaNDM-1*, *blaVIM*, *qacE*, and *qacEΔ1* genes and their association with decreased susceptibility to antibiotics and common hospital biocides in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2017 Apr 12;5(2). pii: E18. doi: 10.3390/microorganisms5020018
42. Liu WJ, Fu L, Huang M, et al. Frequency of antiseptic resistance genes and reduced susceptibility to biocides in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol*. 2017 Jan;66(1):13–7. doi: 10.1099/jmm.0.000403
43. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul;56(1):20–51. doi: 10.1093/jac/dki171
44. Kosyakova KG. Methodological problems of determination of the susceptibility of microorganisms to disinfectants and antiseptics. *Clinical and Laboratory Consultation*. 2014;1(48):67–70 (In Russ).

Об авторах

- **Карина Георгиевна Косякова** – к. м. н., доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова; врач-бактериолог Детской городской больницы № 22, Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., д. 47. +7(812) 543-01-95, karina.kosyakova@szgmu.ru.
- **Николай Борисович Эсауленко** – заведующий отделением микробиологических исследований Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко. Москва, 105229, Госпитальная пл., 3. +7 (499)263-55-55, доп. 5497, back.lab@yandex.ru.
- **Ольга Анатольевна Каменева** – заведующая централизованной специализированной бактериологической лабораторией Детской городской больницы № 22, Санкт-Петербург, 196657, Колпино, Заводской пр., д. 1. +7 (812)573-94-11, kameneva_olga@mail.ru.
- **Сергей Петрович Казаков** – д. м. н., главный лаборант госпиталя, начальник Центра клинической лабораторной диагностики Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко; заведующий кафедрой иммунологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального последипломного образования. kazakovsp@yahoo.com
- **Анна Юрьевна Дубинина** – студентка Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. medicinelive73@gmail.com.
- **Елена Юрьевна Мезина** – студентка Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. mezina96@gmail.com.
- **Андрей Алексеевич Зайцев** – д. м. н., профессор, главный пульмонолог Министерства обороны РФ, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко, Москва 105229, Госпитальная пл., 3. +7 (499) 263-10-47, a-zaicev@yandex.ru.

Поступила: 05.08.2020. Принята к печати: 15.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Karina G. Kosyakova** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of Medical Microbiology Department of I. I. Mechnikov North-Western State Medical University; Bacteriologist of Children's Municipal Hospital № 22., 47 Piskarevskii pr., Saint-Petersburg, 195067, Russia.+7(812) 543-01-95, karina.kosyakova@szgmu.ru. ORCID 0000-0002-9900-5332.
- **Nikolai B. Esaulenko** – Head of Microbiological Diagnostics Department, Burdenko military clinical hospital, Moscow. +7 (499) 263-55-55 (+5497). back.lab@yandex.ru,
- **Olga A. Kameneva** – Head of Microbiological laboratory of Children's Municipal Hospital № 22, Saint-Petersburg. +7(812)573-94-11, kameneva_olga@mail.ru.
- **Sergei P. Kazakov** – Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical laboratory diagnostics center, Burdenko military clinical hospital, Moscow; Head of Immunology Department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow. kazakovsp@yahoo.com.
- **Anna Yu. Dubinina** – student of I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. medicinelive73@gmail.com.
- **Elena Yu. Mezina** – student of I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. mezina96@gmail.com.
- **Andrey A. Zaitsev** – MD, professor, Main Pulmonologist of Ministry of Defense, Main Pulmonologist of Burdenko military clinical hospital, Moscow. +7 (499) 263-10-47, a-zaicev@yandex.ru.

Received: 05.08.2020. Accepted: 15.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-61-68>

Влияние интенсивности заболеваемости инфекционными болезнями на эпидемическую ситуацию по хроническим болезням желудочно-кишечного тракта

М. О. Антипов*

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

Резюме

Цель. Изучение взаимосвязи заболеваемости органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы. **Материалы и методы.** Ретроспективный эпидемиологический анализ данных о заболеваемости населения РФ болезнями органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы за длительный период (2002–2019 гг.). Выборка данных проводилась из форм государственной статистики № 2, № 23; определение связей между этими группами болезней с использованием методов корреляции Пирсона и линейной регрессии. Исследование типа «случай-контроль» путем анкетирования выборки из 107 человек. **Результаты.** Наблюдается параллельный рост заболеваемости болезнями органов пищеварения неинфекционной и инфекционной природы. Наиболее выражен рост заболеваемости вирусными инфекциями. Обнаружены сильные корреляционные связи между ротавирусной инфекцией и болезнями печени, поджелудочной железы, кишечника; между норовирусной инфекцией и болезнями печени, поджелудочной железы; энтеровирусной инфекцией и болезнями поджелудочной железы; а также гепатитом А и болезнями желчного пузыря. Пациенты, страдающие от хронических неинфекционных заболеваний органов пищеварения, достоверно чаще болеют острыми кишечными инфекциями, ротавирусной инфекцией, гепатитом А, а также лучше осведомлены об их этиологии, чем не имеющие хронической патологии органов пищеварения. **Заключение.** Профилактика инфекций органов пищеварения может снизить их заболеваемость неинфекционными болезнями.

Ключевые слова: заболевания органов пищеварения, кишечные инфекции, вирусные заболевания, эпидемиология
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Антипов М. О. Влияние интенсивности заболеваемости инфекционными болезнями на эпидемическую ситуацию по хроническим болезням желудочно-кишечного тракта. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 61–68. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-61-68>.

Influence of Infectious Diseases Incidence on Epidemic Situation with Chronic Diseases of the Gastrointestinal Tract

MO Antipov**

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Abstract

Aim. To study the relationship of the incidence of infectious and non-infectious diseases of the digestive system. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological analysis of the incidence of the population of the Russian Federation by diseases of the digestive system of an infectious and non-infectious nature for the period of 2002-2019. The data were sampled from state statistics forms No. 2, No. 23; determining the relationships between these disease groups using Pearson correlation methods and linear regression. A case-control study by questioning a sample of 107 people. **Results.** A parallel increase in the incidence of diseases of the digestive system of a non-infectious and infectious nature is observed. The most pronounced increase is in the incidence of viral infections. Strong correlation exists between rotavirus infection and diseases of the liver, pancreas, intestines; between norovirus infection and diseases of the liver, pancreas; enterovirus infection and pancreatic disease; as well as hepatitis A and gallbladder diseases. Patients suffering from chronic non-infectious diseases of the digestive system, with a reliably high chance, often suffer from acute intestinal infections, rotavirus infection, hepatitis A, and are also better aware of their etiology than those who do not have such diseases. **Conclusion.** Prevention of infectious diseases of the digestive system will reduce the incidence of noncommunicable diseases associated with them.

Keywords: diseases of the digestive system, intestinal infections, viral diseases, epidemiology
No conflict of interest to declare.

For citation: Antipov MO. Influence of Infectious Diseases Incidence on Epidemic Situation with Chronic Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 61–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-61-68>.

* Для переписки: Антипов Максим Олегович, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр.4, каб. 106. +7(903)-195-2662, antipov-max@mail.ru; antipovmax1994@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7570-4035> ©Антипов М. О. и др.

** For correspondence: Antipov Maksim O., assistant, department of Epidemiology and evidence-based medicine of Sechenov University, 2, Bolshaya Pirogovskaya st., building 4, office 106, Moscow, 119991, Russian Federation. +7(903)-195-2662, antipov-max@mail.ru; antipovmax1994@gmail.com. ©Antipov M O et al.

Введение

Заболевания органов пищеварения, включающие в себя целый спектр болезней всех отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от ротовой полости, глотки и пищевода до толстой кишки, а также печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, представляют значительную проблему здравоохранения. Эти заболевания крайне широко распространены, многие из них характеризуются тяжелым, хроническим течением.

Болезни органов пищеварения находятся на 4-м месте в общей структуре заболеваемости. В 2018 г. в Российской Федерации, по данным официальной статистики, было зарегистрировано свыше 4,856 млн новых случаев болезни ЖКТ, и общее число больных в стране достигло 16 994 012 человек, что составляет 11,6% от всего населения [1].

По данным Министерства труда, свыше 14 тыс. лиц ежегодно становятся инвалидами из-за болезни органов пищеварения (свыше 2% от общего количества новых инвалидов) [2].

Принятая 6 июня 2019 г. «Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» выделяет высокий уровень распространенности неинфекционных заболеваний, включающих болезни органов пищеварения как одну из основных угроз национальной безопасности в сфере охраны здоровья, а также ставит профилактику заболеваний как одну из задач развития здравоохранения [3]. Это подтверждает актуальность выявления всех модифицируемых факторов риска и разработки методов их контроля. Предполагается, что профилактические меры, направленные на раннее выявление

и предотвращение этих факторов, позволят решить снизить заболеваемость, увеличить продолжительность и качество жизни населения.

В настоящее время недостаточно изучено и недооценивается влияние инфекций на развитие неинфекционных болезней ЖКТ.

Вместе с тем ряд исследований указывает на вероятность связи между некоторыми кишечными инфекциями и хроническими желудочно-кишечными заболеваниями. Проведенное в Швеции исследование типа «случай–контроль», включавшее свыше 44 тыс. участников по всей стране [4], показало, что эпизоды инфекционных гастроэнтеритов (в особенности вызванных норовирусами и эшерихиями) чаще встречаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (в т.ч. с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона). [4] Также проведены исследования, затрагивавшие вероятную связь между ротавирусной инфекцией и атрезией желчевыводящих путей [5]; влияние кишечных инфекций на развитие целиакии у детей с генетической предрасположенностью к ней [6]; гепатотропную активность энтеровируса [7], а также отдаленные негативные последствия перенесенного гепатита А [8].

Цель исследования – изучение взаимосвязи между инфекционной и неинфекционной заболеваемостью органов пищеварительного тракта.

Материал и методы

Исследование носило комплексный многоэтапный характер. На первом этапе был произведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости населения Российской Федерации наиболее распространенными антропонозными

Рисунок 1. Диаграмма рассеяния зависимости заболеваемости некоторыми неинфекционными болезнями ЖКТ от заболеваемости ротавирусной инфекцией в период подъема (2010–2019 гг.)

Figure 1. Correlation between rotavirus infection and several non-infectious digestive diseases in Russia during the growth period of 2010–2019, scatter plot

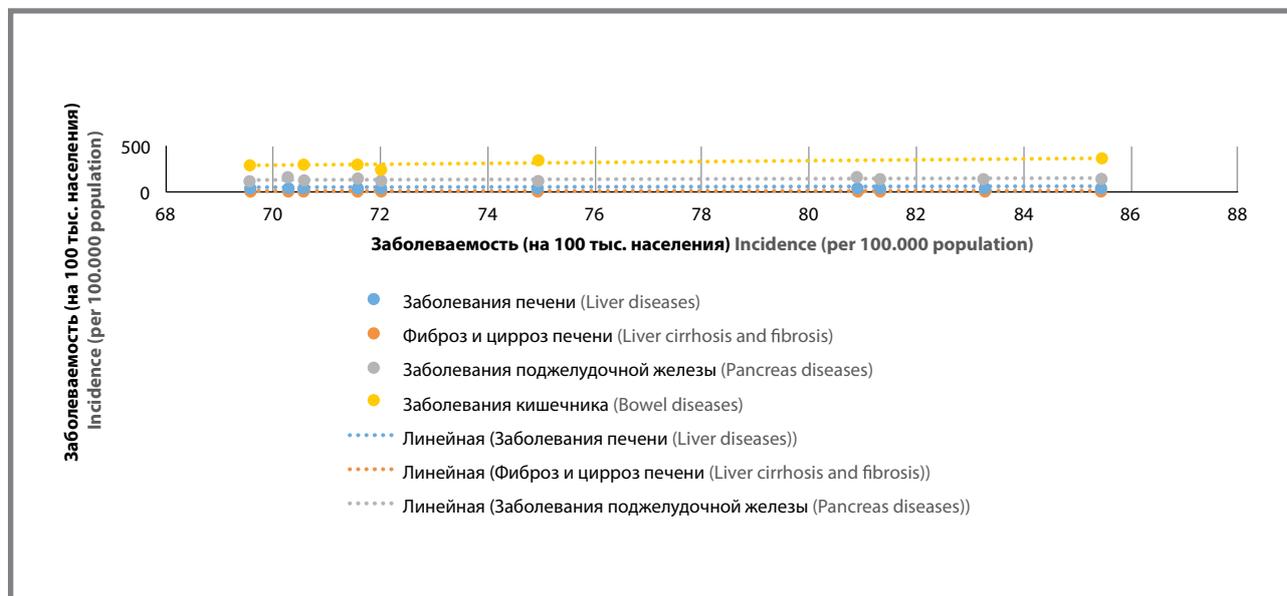
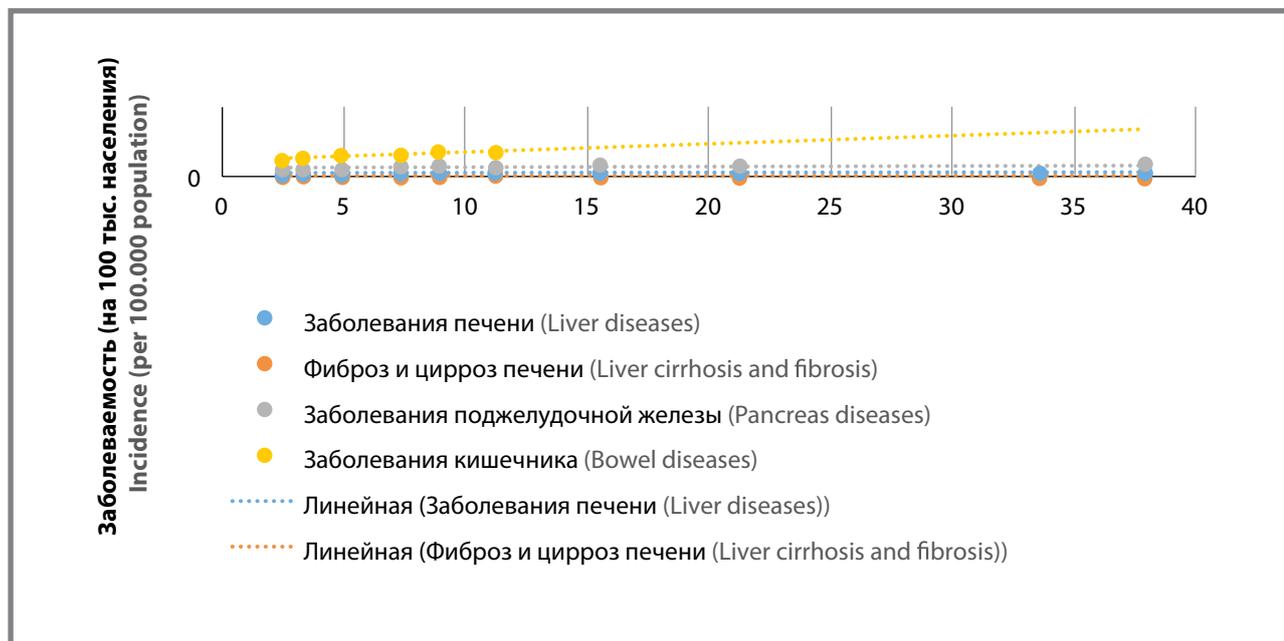


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния зависимости заболеваемости некоторыми неинфекционными заболеваниями от заболеваемости норовирусной инфекцией в период подъема (2010–2019 гг.)

Figure 2. Correlation between norovirus infection and several non-infectious digestive diseases in Russia during the growth period of 2010–2019, scatter plot



инфекционными заболеваниями ЖКТ (ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, гепатит А, дизентерия Зонне и Флекснера, эшерихиозы) и неинфекционными заболеваниями (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, неинфекционный энтерит и колит, прочие болезни кишечника, болезни печени, включая неалкогольный фиброз и цирроз печени, болезни поджелудочной железы, включая острый панкреатит) за период 2002–2019 гг. Выборка данных о заболеваемости производилась из официальных государственных статистических форм № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения». Была проведена статистическая обработка материала с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и IBM SPSS Statistic 11. Расчет тенденций проводился с использованием методов наименьших квадратов, статистическая значимость и доверительные интервалы (ДИ) были определены с использованием t-критерия Стюдента.

На втором этапе были определены связи заболеваемости наиболее эпидемиологически значимыми вирусными инфекциями (ротавирусная, норовирусная, энтеровирусная инфекции) с заболеваемостью наиболее значимыми неинфекционными болезнями ЖКТ. С этой целью применялись методы корреляции Пирсона и линейной регрессии. Для определения силы связи были вычислены коэффициент корреляции R (статистический показатель зависимости двух случайных величин), коэффициент детерминации R²

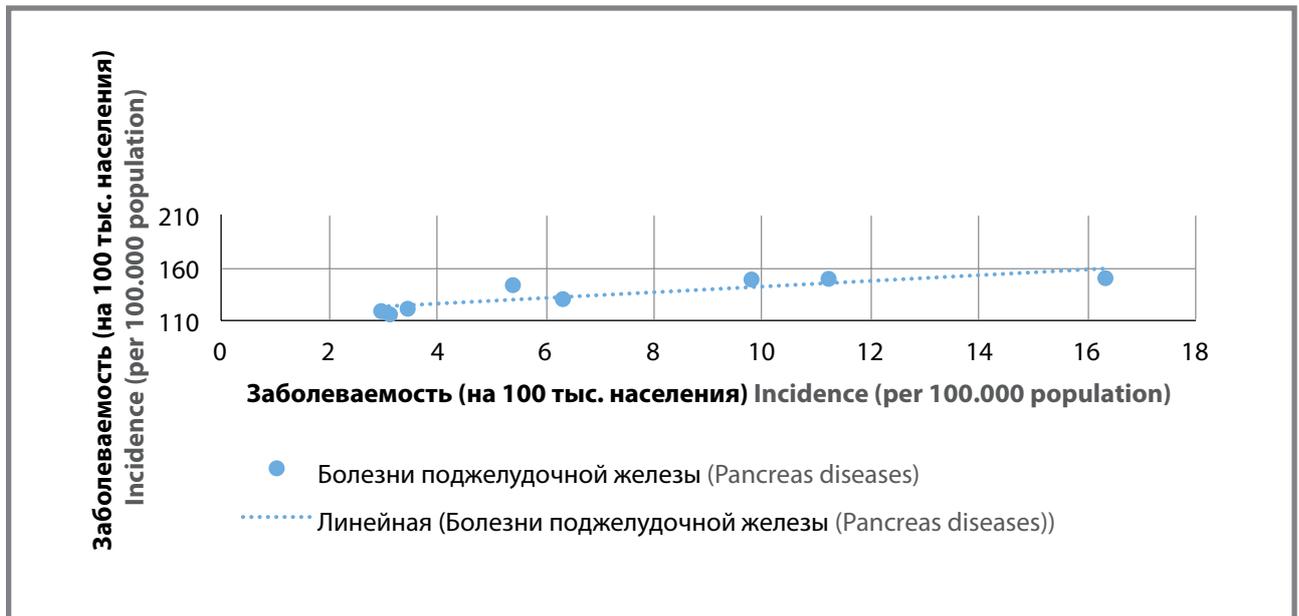
(доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая рассматриваемой моделью зависимости, то есть объясняющими переменными), скорректированный на число факторов коэффициент детерминации R² (R²adj) и стандартная ошибка.

Третий этап был посвящен проведению исследования типа «случай–контроль», основой которого стало проведение анонимного анкетирования в группе пациентов, имевших и не имевших хронических патологий ЖКТ, находившихся в одной из медицинских организаций Москвы. Основной целью анкетирования являлось выявление наличия в анамнезе перенесенных инфекционных заболеваний ЖКТ. Данные были собраны путем анкетирования пациентов с использованием опросников из 22 вопросов. Всего опрошено 107 человек, которые потом были разделены на основную (69 пациентов) и контрольную (38 пациентов) группы. Критериями включения в основную группу были наличие в анамнезе гастрита или дуоденита (K29), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (K25–K28), неинфекционного энтерита и колита, неалкогольного фиброза и цирроза печени или болезни поджелудочной железы, а также возраст от 16 до 90 лет. Критериями включения в контрольную группу было отсутствие в анамнезе вышеупомянутых заболеваний органов пищеварения, возраст от 16 до 90 лет. Критериями исключения для обеих групп стали возраст до 16 лет, наличие психических заболеваний, нежелание отвечать на вопросы.

Анкетирование было анонимным. Анкетирование производилось путем заполнения бумажных анкет

Рисунок 3. Диаграмма рассеяния зависимости заболеваемости болезнями поджелудочной железы от заболеваемости энтеровирусной инфекцией в период подъема (2010–2019 гг.)

Figure 3. Correlation between enterovirus infection and pancreas diseases in Russia during the growth period of 2010–2019, scatter plot



или заполнения идентичных опросников в электронном формате.

Вопросы опросника подразделялись на 4 блока:

- общую часть: возраст, настоящая или прошлая профессиональная деятельность, стаж работы, длительность и частота пребывания на лечении в стационаре.
- вопросы о наличии неинфекционных заболеваний ЖКТ в анамнезе.
- вопросы о наличии перенесенных инфекционных заболеваний ЖКТ, их частоте за последний год.

Результаты и обсуждение

С 2002 г. по 2019 г. общая заболеваемость инфекционными антропонозами органов пищеварения имела выраженную тенденцию к росту, с темпом прироста 1,97%. В начале рассматриваемого периода (2002 г.) заболеваемость составила 403,83 на 100 тыс. человек (ДИ = 402,8–404,86, $p < 0,05$), в конце (2019 г.) – 502,91 на 100 тыс. человек (ДИ = 501,76–504,06, $p < 0,05$). Наименьшая заболеваемость отмечалась в 2004 г. — 377,6 (ДИ = 376,6–378,6, $p < 0,05$),

Рисунок 4. Диаграмма рассеяния зависимости заболеваемости болезнями желчного пузыря от заболеваемости гепатитом А в период подъема (2010–2019 гг.)

Figure 4. Correlation between Hepatitis A and gallbladder diseases in Russia during the growth period of 2010–2019, scatter plot

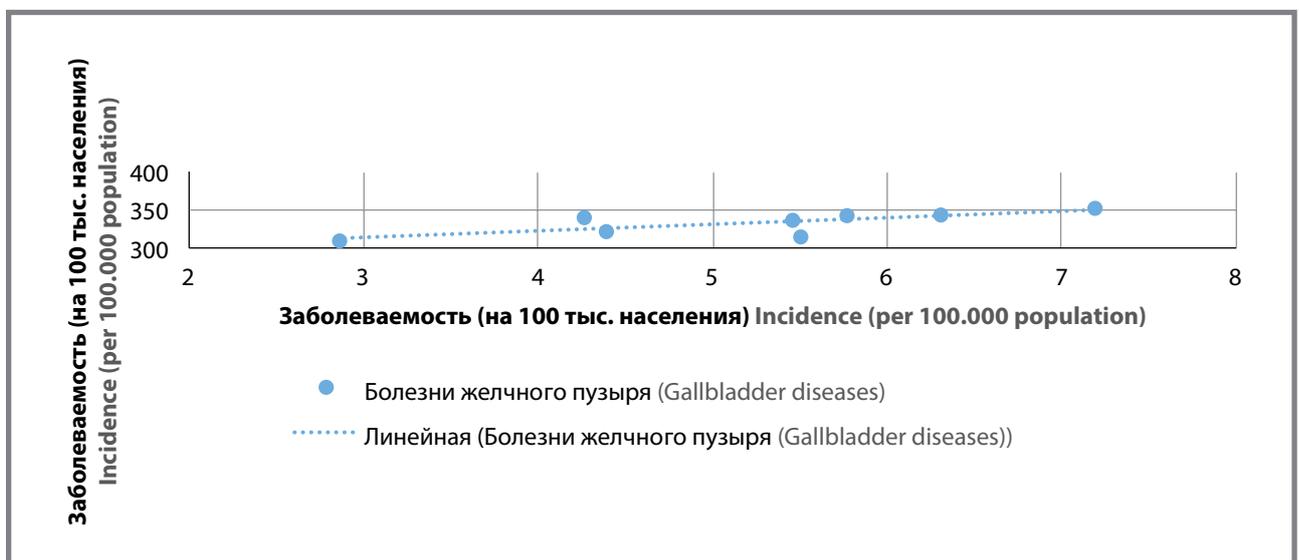
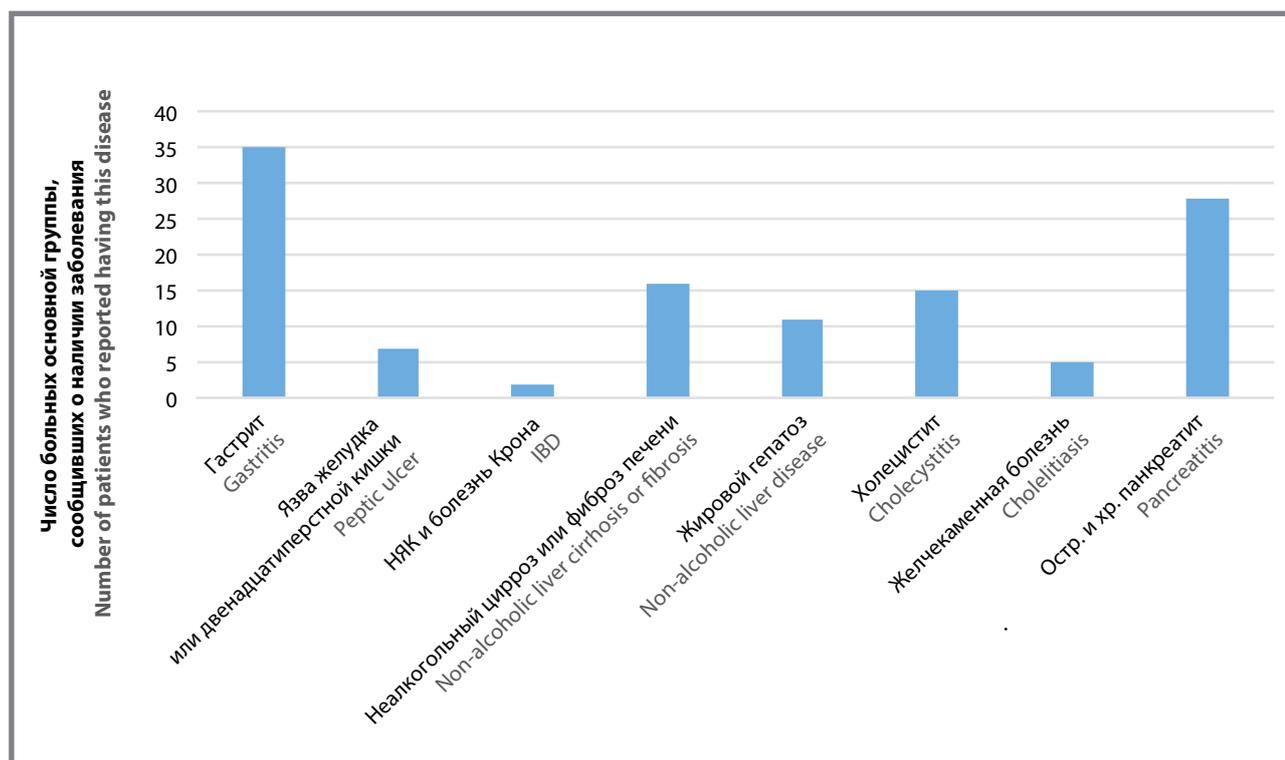


Рисунок 5. Распределение заболеваний среди пациентов основной группы
Figure 5. Distribution of diseases among the main group patients



а пиковая заболеваемость была зарегистрирована в 2010 г., составив 504,59 на 100 тыс. человек (ДИ = 503,42–505,75, $p < 0,05$).

В ходе анализа заболеваемости неинфекционными болезнями ЖКТ в течение рассматриваемого семнадцатилетнего периода отчетливо выделяются три стадии с разнонаправленными тенденциями. Первая проявилась в 2002–2010 гг., когда отмечалось снижение числа болеющих с 3488,36 на 100 тыс. человек (ДИ = 3485,38–3491,34, $p < 0,05$) до 3334,48 (ДИ = 3331,54–3337,42, $p < 0,05$) с темпом снижения 0,8%. После 2010 г., произошел резкий подъем заболеваемости всеми выделенными в исследовании инфекционными болезнями, направление тенденции неинфекционной заболеваемости изменилось в сторону роста. Так, период, начавшийся с 2011 г., характеризовался резким подъемом до 2016 г., когда заболеваемость составила 3565,04 на 100 тыс. человек (ДИ = 3562,03–3568,04, $p < 0,05$), и темпом прироста 0,88%. После 2016 г. заболеваемость снова начала снижаться, достигнув в 2019 г. уровня 3201,1 на 100 тыс. населения (ДИ = 3194,75–3200,45, $p < 0,05$).

Резкий рост числа новых случаев заболеваемости ЖКТ следует сразу за годом подъема распространения инфекционных болезней. Для более детального изучения был выбран второй период (период подъема), чтобы определить степень влияния резкого подъема инфекционной заболеваемости на неинфекционную. Установленная корреляционная связь оказалась положительной, средней силы,

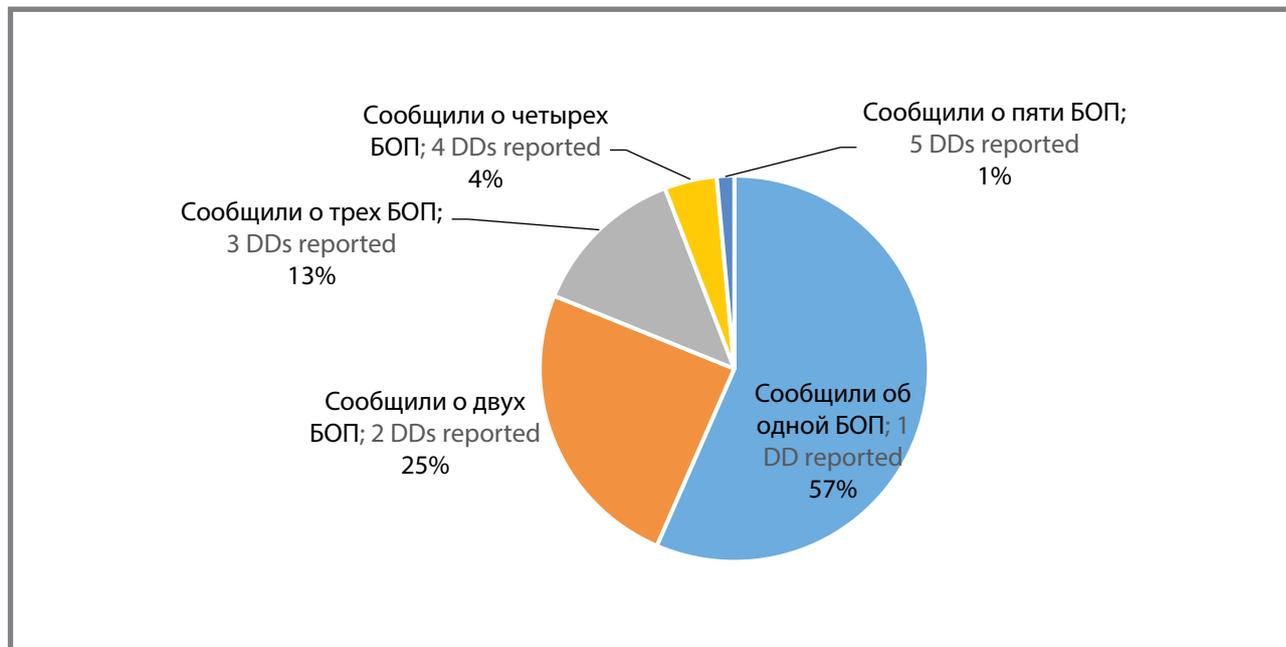
с коэффициентом корреляции 0,377 ($R^2 = 0,142$), стандартная ошибка 108,39637 ($R = 0,377$; $R^2_{adj} = 0,029$), что говорит о вероятности причинно-следственной взаимосвязи.

В настоящее время снижается вклад заболеваемости бактериальными кишечными инфекциями и увеличение доли вирусных заболеваний в общей структуре инфекционных болезней ЖКТ. За 12 лет (с 2007 г. по 2019 г.) в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) с 64,89% до 91,91% выросла доля ОКИ, вызванных вирусными возбудителями.

Эпидемиологически значимыми являлись четыре наиболее распространенные вирусных заболевания пищеварительной системы: ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, энтеровирусная инфекция и гепатит А. Был проведен корреляционный анализ показателей заболеваемости этими инфекциями с показателями заболеваемости основными неинфекционными болезнями. В ходе анализа был обнаружен ряд закономерностей, в частности — сильная корреляционная связь заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом с болезнями печени (коэффициент корреляции: 0,805; $R^2 = 0,647$; $R^2_{adj} = 0,603$; стандартная ошибка 3,36799), с неалкогольными фиброзами и циррозами печени (коэффициент 0,749; $R^2 = 0,561$; $R^2_{adj} = 0,506$; стандартная ошибка 1,16808). Была также обнаружена умеренная положительная связь ротавирусной инфекции с заболеваниями кишечника (K55-K63 по МКБ-10), коэффициент корреляции 0,67 ($R^2 = 0,453$), тенденции визуально совпадают; а также с заболеваемостью

Рисунок 6. Коморбидность заболеваний ЖКТ среди больных основной группы
Figure 6. Comorbidity of digestive diseases among the patients in the main group

Наиболее распространены сочетания гастрита или дуоденита с заболеваниями поджелудочной железы (20% больных); гастрита или дуоденита с жировым гепатозом печени (10% больных); гастрита или дуоденита с холециститом (10% больных); цирроза или фиброза печени с заболеваниями поджелудочной железы (7% больных); жирового гепатоза и заболеваний печени (8,7% больных), жирового гепатоза с холециститом (7% больных) (табл. 1).



патологиями поджелудочной железы (коэффициент 0,544, $R^2 = 0,296$ $R^2_{agj} = 0,208$); стандартная ошибка 13,00471) (рис. 1).

Ротавирусная инфекция и болезни печени, поджелудочной железы, кишечника имеют схожие проявления в многолетней динамике заболеваемости. В частности, рост заболеваемости происходил практически параллельно, в годы циклического подъема заболеваемости ротавирусной инфекцией существенно увеличивалась заболеваемость болезнями печени, поджелудочной железы, кишечника.

Норовирусная инфекция приобретает все большее значение в последние годы, ее регистрируемая заболеваемость растет с каждым годом. В проявлениях эпидемического процесса наблюдаются схожие черты с ротавирусной инфекцией. В частности, заболеваемость норовирусной инфекцией имеет столь же сильную корреляционную связь с растущей заболеваемостью болезнями печени (коэффициент: 0,703, $R^2 = 0,494$; $R^2_{agj} = 0,431$; стандартная ошибка 4,03228), включающих фиброз и цирроз (коэффициент: 0,786, $R^2 = 0,619$; $R^2_{agj} = 0,571$; стандартная ошибка 1,08896). Сильные взаимосвязи были также обнаружены между норовирусной инфекцией и болезнями поджелудочной железы, коэффициент составил 0,723 ($R^2 = 0,523$; $R^2_{agj} = 0,464$; стандартная ошибка 10,70140), а также между норовирусной

инфекцией и заболеваниями кишечника (коэффициент: 0,952, $R^2 = 0,906$; $R^2_{agj} = 0,883$; стандартная ошибка 14,48351) (рис. 2).

Тенденции заболеваемости болезнями поджелудочной железы почти полностью совпадали с заболеваемостью энтеровирусной инфекцией, в частности, совпадение пика заболеваемости в 2013 г. При корреляционном анализе было обнаружено наличие крайне выраженной положительной корреляционной связи с заболеваниями поджелудочной железы. Коэффициент корреляции составил 0,875, $R^2 = 0,765$ ($R^2_{agj} = 0,736$, стандартная ошибка 7,50710) (рис. 3).

Примером инфекции с относительно высоким уровнем заболеваемости, общая тенденция которой все же на сегодняшний момент идет на спад, является гепатит А. Изменения в заболеваемости этой инфекцией и заболеваниями желчного пузыря практически совпадали, включая совпадения пиков заболеваемости в 2014 г. Заболеваемость гепатитами в А в стране в рассмотренный период имела корреляцию средней силы с заболеваемостью болезнями желчного пузыря (коэффициент: 0,842, $R^2 = 0,709$; $R^2_{agj} = 0,673$; стандартная ошибка 8,20705) (рис. 4).

Для проверки гипотезы о взаимосвязи болезней ЖКТ инфекционной и неинфекционной природы было проведено исследование типа «случай–контроль» в одном из стационаров Москвы. Критериям включения и исключения

Таблица 1. Наиболее распространенные сочетания неинфекционных заболеваний ЖКТ среди пациентов основной группы.**Table 1. The most frequent pairs of diseases among the patients in the main group**

Заболевания ЖКТ Diseases of the gastrointestinal tract	Гастрит и дуоденит Gastritis and duodenitis	Язвенная болезнь Peptic ulcer	ВЗК IBD	Цирроз и фиброз печени Liver cirrhosis and fibrosis	Жировой гепатоз Steato- hepatitis	Холеци- стит Cholecys- titis	Желче- каменная болезнь Cholelithi- asis	Панкре- атит Pan- creatitis
Гастрит и дуоденит Gastritis and duodenitis	–	3	1	3	7	7	3	14
Язвенная болезнь Peptic ulcer	3	–	0	0	1	1	1	3
ВЗК IBD	1	0	–	0	0	0	0	1
Цирроз и фиброз печени Liver cirrhosis and fibrosis	3	0	0	–	3	1	0	5
Жировой гепатоз Steatohepatitis	7	1	0	3	–	5	1	6
Холецистит Cholecystitis	7	1	0	1	5	–	1	4
Желчекаменная болезнь Cholelithiasis	3	1	0	0	1	1	–	2
Панкреатит Pancreatitis	14	3	1	5	6	4	2	–

соответствовали 107 человек, из которых 69 пациентов вошли в основную и 38 в контрольную группу. Среди пациентов основной группы, имеющих в анамнезе хронические заболевания ЖКТ, распределение по нозологиям было следующим:

- 35 человек сообщили о гастрите или дуодените,
- 7 человек сообщили о язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки,
- 2 человека сообщили о воспалительных заболеваниях кишечника,
- 16 человек сообщили о циррозе или фиброзе печени,
- 11 человек сообщили о наличии жирового гепатоза,
- 15 человек сообщили о перенесенном холецистите,
- 5 человек сообщили о желчекаменной болезни,
- 28 человек сообщили об остром или хроническом панкреатите (рис. 5).

Менее половины членов (43%) основной группы сообщили о двух или более заболеваниях ЖКТ, из них о сочетании двух заболеваний сообщили 25% людей, трех заболеваний – 13%, четырех заболеваний – 4%, один человек сообщил о сочетании 5 заболеваний (рис. 6).

При ответе на вопрос о частоте проявлений болезней группы кишечных инфекций в основной группе 32% пациентов утверждают, что не болеют кишечными инфекциями вообще или болеют реже одного раза в год. 41% опрошенных ответили, что болеют кишечными инфекциями 1 раз в год,

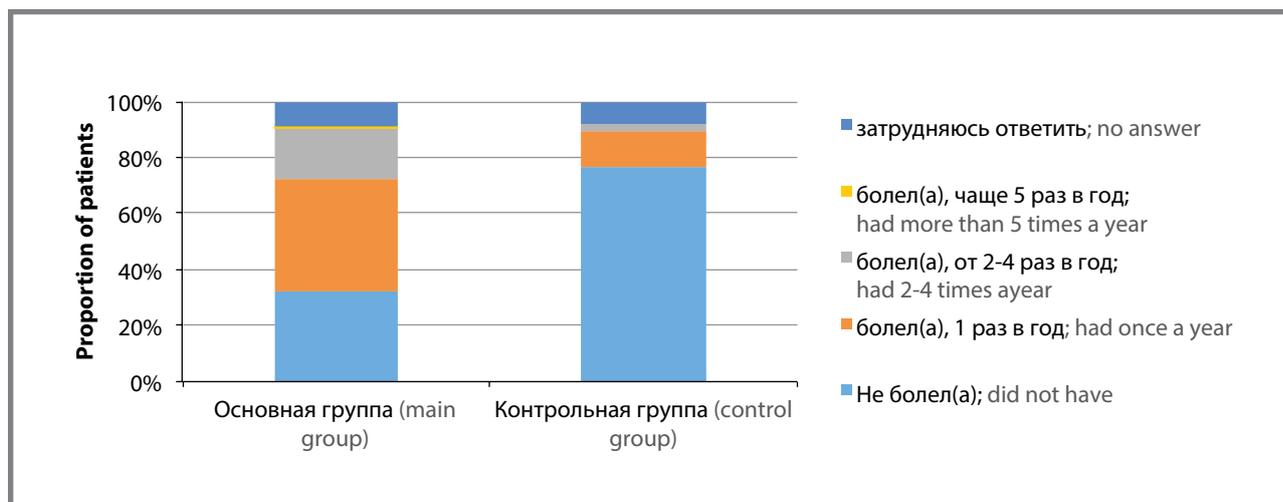
17% – от 2 до 4 раз в год, 1% – чаще 5 раз в год, 9% затруднились дать однозначный ответ.

Подавляющее большинство пациентов контрольной группы (76%) пациентов утверждают, что не болеют кишечными инфекциями вообще или болеют реже одного раза в год, 13% – 1 раз в год, 3% – от 2 до 4 раз в год, 9% затруднились дать ответ (рис. 7).

Среди основной группы 59,4% опрошенных указали, что страдают ОКИ не реже одного раза в год, в контрольной группе – 15,7% пациентов. Отношение шансов в двух группах составило 7,81 (95% ДИ 2,886–21.134). Таким образом, шанс иметь в анамнезе эпизоды инфекционных заболеваний ЖКТ достоверно выше среди людей, страдающих хроническими заболеваниями ЖКТ.

Рассматривая сообщения об отдельных инфекционных антропонозных заболеваниях, чаще всего пациенты сообщали об эпизодах ротавирусной инфекции (46,8% – в основной группе и 15,2% – в контрольной; OR = 3,089 (95% ДИ 1–8,9)), ОКИ неустановленной этиологии (21,7% – в основной группе, 7,9% – в контрольной; OR = 3,241 (95% ДИ 0,874–12,01)), гепатита А (9,5% – в основной группе, 2,6 – в контрольной; OR = 3,524 (95% ДИ 0,4–30.422)). Шигеллез и норовирусная инфекция в анамнезе отмечались только среди основной группы (2,9% – для шигеллеза, 5,8% – для норовирусной инфекции).

Было установлено, что период подъема заболеваемости инфекционными антропонозами сопровождается последующим или совпадающим

Рисунок 7. Доля лиц с разной частотой болезней группы кишечных инфекций среди пациентов основной и контрольной групп**Figure 7. Proportion of patients with different frequency of diarrhoeal infections in the main and control group**

по времени периодом подъема заболеваемости ЖКТ неинфекционной природы. В частности, выявлено, что заболеваемость рота- и норовирусом связаны с одними и теми же заболеваниями печени — в частности цирроз и фиброз, поджелудочной железы, кишечника. Обнаружены сильные взаимосвязи гепатита А с заболеваниями желчного пузыря, энтеровирусной инфекции с патологией поджелудочной железы. Кроме того, выявлено, что пациенты, страдающие от хронических неинфекционных заболеваний ЖКТ, с достоверно большей вероятностью имеют шанс заболеть острыми кишечными инфекциями, ротавирусной инфекцией, гепатитом А.

Влияние заболеваемости инфекционных болезней на рост заболеваемости неинфекционными заболеваниями может недооцениваться, особенно учитывая наличие данных о роли инфекционных заболеваний как фактора риска развития хронических неинфекционных болезней желудочно-кишечного тракта. При ретроспективном эпидемиологическом анализе обнаруживается наличие влияния заболеваемости ряда инфекционных заболеваний ЖКТ на первичную заболеваемость хроническими неинфекционными болезнями. Профилактика инфекционных заболеваний ЖКТ и оптимизация надзора за ними потенциально позволят снизить заболеваемость неинфекционными болезнями ЖКТ.

Литература

1. Росстат. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2018 гг. Росстат, 2019. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/zdr2-2.xls>. (обращение 02 декабря 2019)
2. Статистика инвалидности в России. Специальный банк, 2016. Доступно на: http://specialbank.ru/2016/10/18/stats_russia/. (обращение 02 декабря 2019).
3. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: указ Президента РФ от 6 июня 2019 г., № 254.
4. Axelrad J. E., Freedberg D. E., Whittier S., et al. Gastrointestinal Infection Increases Odds of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Case-Control Study, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019 Jun;17(7):1311–1322. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.034.
5. Hertel P.M., Estes M.K. Rotavirus and biliary atresia: can causation be proven? *Current Opinion in Gastroenterology* 2012; 28(1):10–7. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834c7ae4.
6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):694–702.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033. Epub 2016 Nov 10. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life.
7. Teitelbaum JE, Daghistani R. *Dig Dis Sci*. 2007 Dec; 52(12):3396–8. Epub 2007 Apr 12. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation.
8. Учайкин В. Ф., Ковалев О. Б., Молочкова О. В., Чердиченко Т. В. Отдаленные последствия гепатита А у детей. *Детские инфекции*. 2014;13(3):54–55.

References

1. Population morbidity by main disease classes in 2000–2018. [Internet database. Federal State Statistics Service of Russian Federation. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (In Russ.). (accessed December 02, 2019).
2. Statistics of disability in Russia. Spetsialniy bank, 2016. Available at: http://specialbank.ru/2016/10/18/stats_russia/ (In Russ.). (accessed December 02, 2019).
3. On the Strategy of healthcare development in Russian Federation until 2025: directive of the President of Russia. June 6 2019, N 254 (In Russ.).
4. Axelrad J. E., Freedberg D. E., Whittier S., et al. Gastrointestinal Infection Increases Odds of Inflammatory Bowel Disease in a Nationwide Case-Control Study, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019 Jun;17(7):1311–1322. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.034.
5. Hertel P.M., Estes M.K. Rotavirus and biliary atresia: can causation be proven? *Current Opinion in Gastroenterology* 2012; 28(1):10–7. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834c7ae4.
6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):694–702.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.033. Epub 2016 Nov 10. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life.
7. Teitelbaum JE, Daghistani R. *Dig Dis Sci*. 2007 Dec; 52(12):3396–8. Epub 2007 Apr 12. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation.
8. Uchaykin V. F., Kovalev O. B., Molochkova O. V., Cherdnichenko T. V. Remote consequences of hepatitis A in children. *Children Infections*. 2014;13(3):54–55 (In Russ.).

Об авторе

- **Максим Олегович Антипов** – ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, каб. 106. +7(903)-195-26-62, antipov-max@mail.ru, antipovmax1994@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7570-4035>

Поступила: 16.09.2020. Принята к печати: 20.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Antipov Maksim O.** – assistant, department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of Sechenov University, 2, Bolshaya Pirogovskaya st., building 4, office 106, Moscow, 119991, Russian Federation. +7(903) 195-26-62, antipov-max@mail.ru, antipovmax1994@gmail.com.

Received: 16.09.2020. Accepted: 20.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-69-75>

Заражение людей природно-очаговыми инфекциями, экологически связанными с клещами, на территории города Иркутска: 25 лет наблюдений

О. В. Мельникова*, В. М. Корзун, Е. И. Андаев

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт
Роспотребнадзора

Резюме

Введение. В последние десятилетия на территориях многих крупных городов отмечено существование антропогенных очагов инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами. Присасывание зараженных клещей к людям происходит непосредственно на городской территории. Имеется множество публикаций, посвященных изучению клещей и их прокормителей в урбанизированных ландшафтах, однако значительно меньше сведений, касающихся заболеваний людей, возникших после контакта с переносчиком в городской среде. **Цель исследования** – сравнительный анализ случаев инфицирования людей «клещевыми» инфекциями (КИ) в границах г. Иркутска и за его пределами, а также определение зон риска заражения на территории областного центра. **Материал и методы.** В работе использованы карты эпидемиологического расследования случаев КЭ (n = 1607), ИКБ (n = 938) с 1995 г. по 2019 г. и КР (n = 270) с 2001 г. по 2019 г., любезно предоставленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области». Статистическую обработку проводили стандартными методами с применением программного приложения Microsoft Excel. Карта мест заражения выполнена в программе ArcGis (ESRI, США). **Результаты.** Из зарегистрированных в исследуемый период случаев заболеваний иркутян КИ на территории областного центра заразился 281 человек, из них КЭ – 115 (7,2% от всех случаев заболеваний КЭ жителей Иркутска), ИКБ – 139 (14,8%) и КР – 27 (10,0%); 86,5% пострадавших связывают свое заболевание с присасыванием клеща. С 2001 г. (с которого имеются сведения по всем трём инфекциям) до конца исследуемого периода достоверных линейных трендов в динамике КЭ и ИКБ не прослеживается; в инцидентности КР имеется значимая тенденция роста. В группах больных КЭ, ИКБ и КР, заразившихся в городской черте и за её пределами, имеются различия по некоторым экологическим и демографическим показателям, а также по структуре заболеваемости КИ. На территории города выделено три группы зон, представляющих разную степень опасности с точки зрения риска заражения трансмиссивными КИ. **Заключение.** Судя по тому, что заражение КИ на территории города происходит ежегодно, вполне вероятно существование многолетних антропогенных очагов в его границах, которые необходимо выявить и изучить все их компоненты.

Ключевые слова: клещевые инфекции, клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой риккетсиоз, структура заболеваемости, Прибайкалье
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Мельникова О. В., Корзун В. М., Андаев Е. И. Заражение людей природно-очаговыми инфекциями, экологически связанными с клещами, на территории города Иркутска: 25 лет наблюдений. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 69–75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-69-75>.

Human Infecting with Tick-Borne Diseases on the Territory of Irkutsk City: 25 Years of Survey

OV Melnikova**, VM Korzun, EI Andaev

Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East, Irkutsk, Russia

Abstract

Background. The existence of antropogenic foci of Ixodid tick-borne infections (TBI) have been registered on the territory of many cities during several last decades. The infected ticks' biting occurs directly in urban conditions. There is a lot of publications devoted to ticks and their hosts studying in the urbanized landscapes, but much less data concerning human infecting after tick bite in these conditions.

Aim – the comparative analysis of the cases of human infecting with TBI within the city limits and beyond, and determination the sites of infection risk on the territory of Irkutsk. **Material and methods.** The epidemiological investigation cases records from Irkutsk Regional Center for Hygiene and Epidemiological Surveillance have been analyzed: tick-borne encephalitis (TBE, n = 1607), ixodid tick-borne borrelioses (ITBB, n = 938) dated 1995–2019 and tick-borne rickettsiosis (TBR, n = 270) dated 2001–2019. Statistical

* Для переписки: Мельникова Ольга Витальевна, д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций Иркутского научно-исследовательского противочумного института. +7 (950) 120-05-33, melnikovaovit@gmail.com. ©Мельникова О. В. и др.
** For correspondence: Melnikova Olga V., Dr. Sci. (Biol.), senior science researcher of the Laboratory of Natural-Foci Viral Infections of Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East. +7 (950) 120-05-33, melnikovaovit@gmail.com. ©Melnikova OV et al.

analysis was computed in Microsoft Excel Software. The map of infecting sites is made in ArcGis Soft (ESRI, USA). **Results.** According to the patients reports, 281 of all registered TBI cases during period under the review, occurred within the city limits. There were 115 TBE cases (7.2% of all TBE cases registered among Irkutsk citizens), 139 ITBB (14.8%) and 27 TBR (10.0%). 86.5% of the patients associate their disease with tick bite. There are no valid linear trends in the dynamics of TBE and ITBB from 2001 (with available information on all three infections) up to the end of period under the review, but significant growth trend in TBR incidence. The groups of patients, infected within and beyond the city limits, differ in some ecological and demographical parameters and also in structure of TBI morbidity. Three area groups with different risk level for TBI contracting have been determined in the city. Conclusion. Judging by the fact that TBI occurs annually on the territory of the city, it is likely that there are perennial anthropogenic foci within its boundaries, which must be identified and studied all of their components.

Keywords: tick-borne infections, tick-borne encephalitis, ixodid tick-borne borrelioses, tick-borne rickettsiosis, patterns of morbidity, Baikal Region

No conflict of interest to declare.

For citation: Melnikova OV, Korzun VM, Andaev EI. Human Infecting with Tick-Borne Diseases on the Territory of Irkutsk City: 25 Years of Survey. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 69–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-69-75>.

Введение

Среди новых тенденций в эпидемиологии клещевого энцефалита и других природно-очаговых инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами, наиболее важными, пожалуй, являются огромное количество антропогенных очагов в окрестностях больших городов на эндемичных территориях и масштабная заболеваемость городских жителей [1], которые зачастую заражаются, не выезжая за пределы урбанизированных территорий [2–4]. Наблюдаемое в последние три десятилетия регулярное присутствие клещей в городских биотопах связано с усилением миграции в города и широким распространением в них млекопитающих и птиц, являющихся прокормителями этих членистоногих [5–7]. В поддержании городских популяций иксодид играют роль и бесхозные домашние животные, в т. ч. стаи бездомных собак [8,9]. Проникновение городской застройки в естественные биотопы, участки леса на городских окраинах, переходящие в городские парки, и городское озеленение улиц способствуют тому, что дикие животные вместе с паразитирующими на них кровососами становятся постоянными обитателями городов. Среди акарид, встречающихся в городской среде, наибольшее значение имеют виды, естественные местообитания которых оказались поглощены городом и которые продолжают населять территории, примыкающие к городу [10]. На территории Сибири это в основном таёжный клещ *Ixodes persulcatus*, хотя в некоторых регионах отмечается усиление присутствия и роли *I. pavlovskyi* [11,12]. На сегодняшний день имеется огромное количество публикаций, посвященных изучению клещей и их прокормителей в урбанистических ландшафтах, и даже детальная библиография таких работ [13]. Значительно меньше сведений, касающихся случаев заражения людей «клещевыми» инфекциями (КИ) непосредственно на территории крупных городов. Ранее нами проведен подробный сравнительный анализ случаев заражения жителей г. Иркутска регистрируемыми КИ на территории Прибайкалья [14,15].

Цель данной статьи – сравнительный анализ случаев инфицирования людей КИ в административных границах г. Иркутска, а также определение зон риска заражения клещевым энцефалитом (КЭ), иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) и клещевым риккетсиозом (КР) на территории города.

Материал и методы

В работе использованы карты эпидемиологического расследования случаев КЭ ($n = 1607$), ИКБ ($n = 938$) с 1995 г. по 2019 г. и КР ($n = 270$) с 2001 г. по 2019 г., любезно предоставленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области». Оценку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента, регрессионного анализа, вычисления среднего стандартного отклонения. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Карта распределения мест заражения выполнена в программе ArcGis, версия 9 (ESRI, США).

Результаты и обсуждение

Город Иркутск расположен в зоне южной тайги и, по районированию ареала КЭ, территориально входит в Западнobaйкальский очаговый регион Среднесибирско-Забайкальской группы [17]. В ряде работ последнего десятилетия показано существование в Прибайкалье сочетанных очагов инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами [18–20]. Нападение клещей на человека в границах города происходит ежегодно и составляет значимую долю от всех регистрируемых обращений по поводу присасывания клеща – $7,7 \pm 0,1\%$ [18]. Интересно, что примерно такой же процент «укушенных» на территории Москвы приводит Н. И. Шашина с соавт. [4], хотя среди заболевших ИКБ заразились на территории мегаполиса всего 5%. Из зарегистрированных в рассматриваемый период случаев заболеваний иркутян КИ на территории областного центра заразился, по словам пострадавших, 281 человек, из них КЭ – 115 (7,2% от всех случаев заболеваний КЭ жителей Иркутска),

ИКБ – 139 (14,8%) и КР – 27 (10,0%). Двое больных КЭ заразились алиментарным путем (употребление некипяченого козьего молока), 36 человек отрицают контакт с переносчиком (10 пациентов с КЭ, 22 – с ИКБ и четыре – с КР), остальные 86,5% пострадавших связывают свое заболевание с присасыванием клеща. Следует отметить, что люди, заразившиеся КИ на территории города, значительно чаще не замечали присасывания переносчика, чем инфицировавшиеся за городской чертой ($12,8 \pm 1,99$ против $5,3 \pm 0,45\%$ соответственно, $P < 0,001$; $df = 2813$), не ожидая встречи с клещом в урбанизованном ландшафте.

Динамика инцидентности анализируемых инфекций отражена на рисунке 1. Большая часть случаев КЭ и ИКБ имела место с 1995 г. по 2002 г., что примерно соответствует динамике этих заболеваний по г. Иркутску в целом за те же годы. С 2001 г. (с которого имеются сведения по всем трём инфекциям) до конца исследуемого периода достоверных

линейных трендов в динамике КЭ и ИКБ не прослеживается ($b = -0,10 \pm 0,112$, $t = 0,90$; $b = 0,20 \pm 0,155$, $t = 1,26$ соответственно, $df = 17$, $P > 0,05$ в обоих случаях). В инцидентности КР имеется значимая тенденция роста ($b = 0,12 \pm 0,051$, $t = 2,33$, $df = 17$, $P < 0,05$). В структуре заболеваемости КИ, начиная с 2001 г., есть различия по долям рассматриваемых нозоформ. В целом по выборке процент заболеваний КЭ составляет $48,6 \pm 1,26$, ИКБ – $34,2 \pm 1,20$ и КР – $17,2 \pm 0,95$ от общего числа случаев зарегистрированных КИ, в то время как доля больных КЭ среди заразившихся в городской черте равна $37,5 \pm 3,83\%$, ИКБ – $45,6 \pm 3,94\%$, КР $16,9 \pm 2,96\%$. При сравнении доли заразившихся на территории областного центра и за его пределами оказалось, что заражение ИКБ в черте города происходит гораздо чаще ($45,6 \pm 3,94$ против $32,9 \pm 1,25\%$; $P < 0,01$; $df = 608$), а КЭ – значительно реже ($37,5 \pm 3,83$ против $49,9 \pm 1,33\%$; $P < 0,01$; $df = 821$), чем за городом.

Рисунок 1. Динамика случаев заражения «клещевыми» инфекциями жителей г. Иркутска. По вертикальной оси – абсолютное число случаев, по горизонтальной – годы. А. Вся выборка. Б. Инфицирование в городской черте.
Figure. 1. The incidence dynamics of tick-borne diseases in Irkutsk. The Vertical axis – absolute number of cases, the horizontal axis – years. A. The whole sample. B. Infection within the city limits.

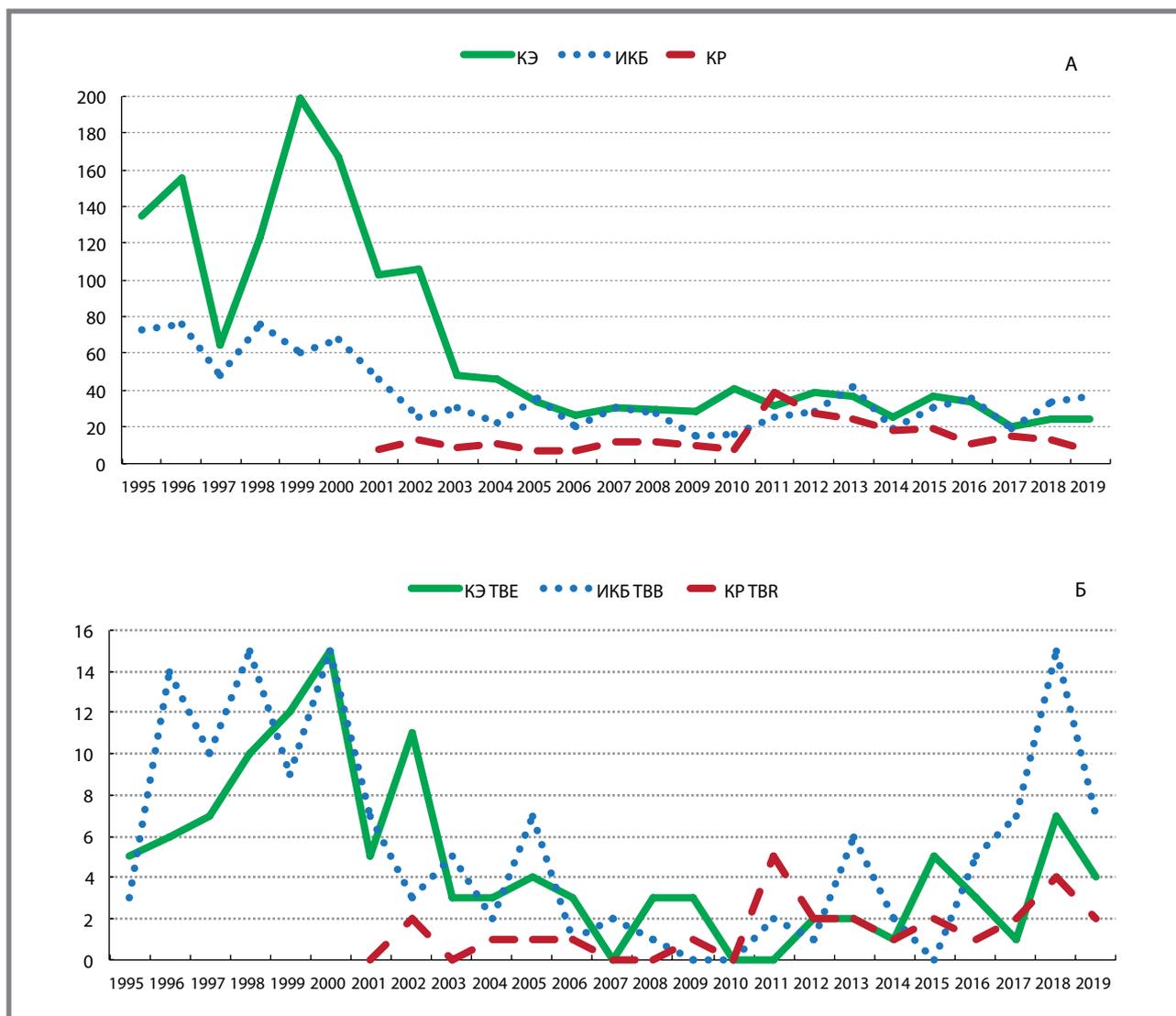


Таблица 1. Некоторые эколого-эпидемиологические параметры заражения трансмиссивными клещевыми инфекциями жителей Иркутска на территории города и за его пределами

Table 1. Some ecological and epidemiological patterns of the tick-borne diseases cases of the Irkutsk residents infected within and out of the city limits

Параметры Patterns	Клещевой энцефалит Tick-borne encephalitis		Иксодовые клещевые боррелиозы Tick-borne borrelioses		Клещевой риккетсиоз Tick-borne rickettsiosis	
	В городе In town	За городом Out of town	В городе In town	За городом Out of town	В городе In town	За городом Out of town
Пик присасываний клещей Peak of the tick bites	28 мая May, 28	8 июня June, 8	7 июня June, 7	12 июня June, 12	19 мая May, 19	3 июня June, 3
Пик заболеваний Peak of the diseases	9 июня June, 9	21 июня June, 21	22 июня June, 22	25 июня June, 25	7 июня June, 7	14 июня June, 14
Инкубационный период (дней) Incubation period (days)	10,3 ± 0,98	11,0 ± 0,25	8,9 ± 0,81	11,4 ± 0,39	11,9 ± 4,16	8,8 ± 0,64
Доля мужчин среди заболевших (%) Male percent among the patients	64,3 ± 4,47	68,4 ± 1,20	52,2 ± 4,25	59,1 ± 1,73	51,9 ± 9,62	60,1 ± 3,14
Средний возраст больных (лет) The average age of patients	28,3 ± 1,99	34,3 ± 0,50	36,0 ± 2,07	41,2 ± 0,74	33,0 ± 4,49	28,3 ± 1,40
Доля незанятого населения среди заболевших (%) Percentage of the unemployed among the patients	24,4 ± 4,00	32,0 ± 1,21	40,3 ± 2,24	35,4 ± 1,69	44,4 ± 9,56	25,9 ± 2,81

Сравнение некоторых экологических и социально-демографических показателей, свойственных группам больных КЭ, ИКБ и КР, заразившихся на территории города и за его пределами (табл. 1), с очевидностью свидетельствует о более ранней сезонности всех анализируемых инфекций в городских условиях. Это объясняется характерной для крупных городов повышенной, по сравнению с окрестностями, температурой и, соответственно, ранней активизацией измененных антропогенным влиянием очагов. По другим сравниваемым параметрам значимых отличий у групп людей, заразившихся в городе и за его пределами, не выявлено, кроме более короткого инкубационного периода при ИКБ ($P < 0,01$; $df = 877$) и более молодого возраста пострадавших при КЭ и ИКБ ($P < 0,01$; $df = 1601$ для КЭ и $P < 0,05$; $df = 877$ для ИКБ). Ранее мы уже отмечали большую долю детей до 14 лет среди заразившихся КЭ и ИКБ на территории города [15].

Многие городские биотопы способны служить убежищами для клещей, а при определенных условиях могут обеспечивать существование клещевых популяций того или иного типа [10]. Для оценки риска заражения людей КИ на территории мегаполиса некоторые исследователи предлагают выделять зоны исходя из типов городских лесонасаждений, различающихся по их связи с лесными массивами. В работе С. Г. Медведева с соавт. [6, с. 231–232] приводятся четыре таких типа.

I. Большие участки лиственных лесов, расположенные на периферии города и являющиеся частью пригородных лесов. На этих территориях отмечено наибольшее число видов прокормите-

лей и стабильные популяции иксодовых клещей. Среди населения Санкт-Петербурга здесь отмечается наибольшее количество случаев «покусанности» иксодовыми клещами.

II. Протяженные массивы на периферии города, имеющие неблагоприятные условия для существования клещей (тип растительности, недостаточная или, напротив, избыточная увлажненность).

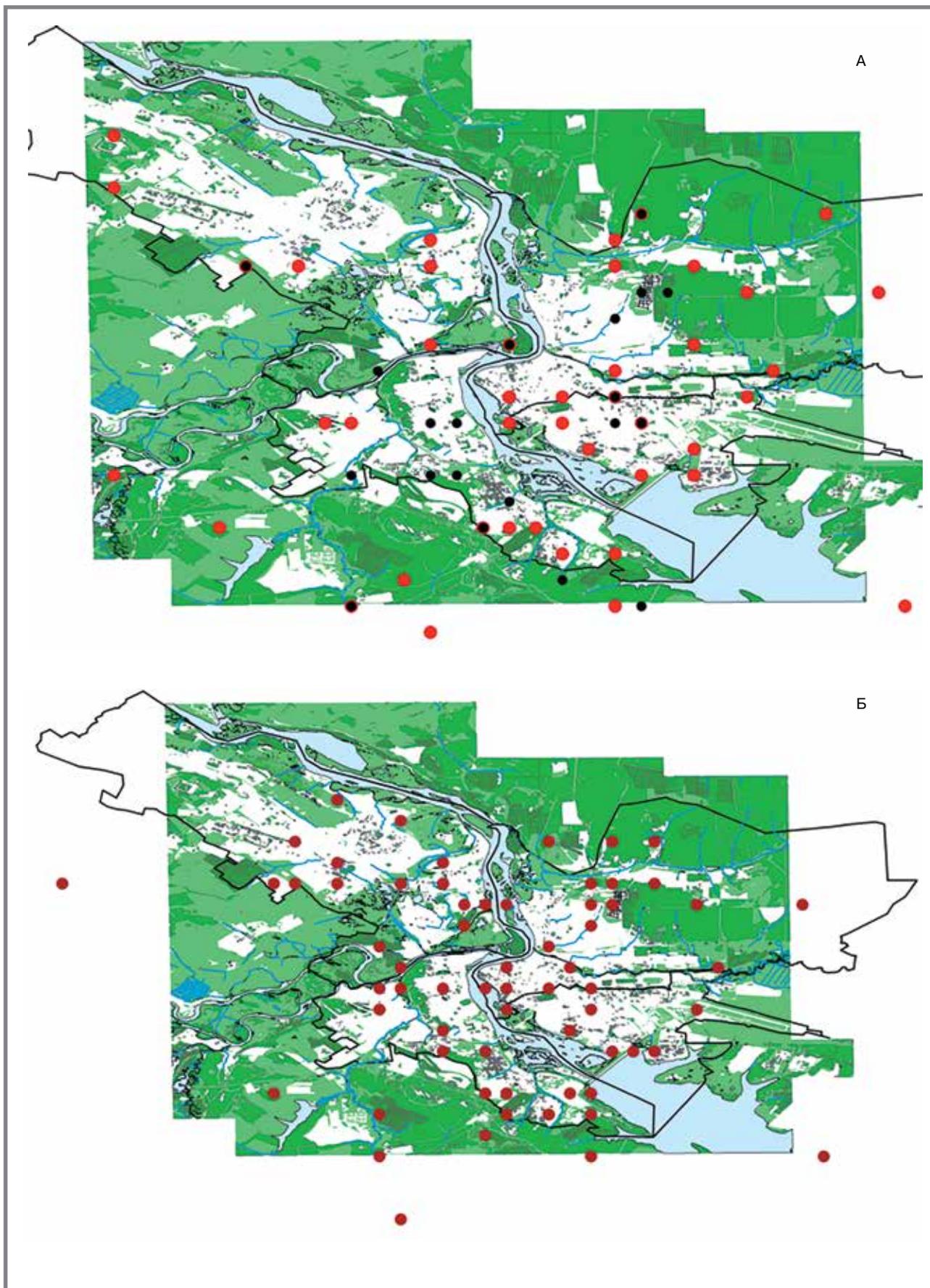
III. Парки, вплотную примыкающие к городским кварталам, с малоблагоприятными условиями для таежного и европейского лесного клещей из-за отсутствия крупных и средних млекопитающих.

IV. Внутригородские парки, в которых отсутствуют находки иксодовых клещей (причем в сборах как на флаг, так и с грызунов). Однако и здесь не исключена вероятность заноса отдельных особей таежного и лесного клещей с птицами и одичавшими собаками.

В. Н. Романенко при оценке обилия клещей в зеленых зонах г. Томска указывает на наибольшую их численность в лесопарках, примыкающих к окраинам города. Т. Ф. Степанова с соавт. [8,9] высказывает предположение, что в широком распространении иксодовых клещей в парковых зеленых зонах на территории г. Тюмени основное участие принимают бездомные собаки, которые, являясь прокормителями взрослых клещей, не только разносят их по всей территории города, но и поддерживают устойчивость возникающих очагов.

Мы считаем, что на территории г. Иркутска необходима общая оценка обилия, условий обитания и распространения всех эпидемиологически значимых

Рисунок 2. Места заражения «клещевыми» инфекциями в Иркутске. А. Красные точки – КЭ, черные точки – КР; наложение точек – совпадение координат места заражения. Б. ИКБ.
Figure 2. The places (localities) of tick-borne diseases infecting in Irkutsk. A. The red points – TBE, black points – TBR; the overlapping of the points means the matching of the infection places coordinates. B. TBB.



видов иксодовых клещей и млекопитающих прокормителей разных стадий их развития, представляющих опасность для здоровья людей. На сегодняшний день мы не обладаем данными о численности иксодид в областном центре, поэтому выделили три группы зеленых зон, где, со слов пострадавших, они подверглись атаке инфицированных клещей.

1. Жилые районы, расположенные по окраинам города и непосредственно граничащие с природными очагами. Это микрорайоны Солнечный, Юбилейный, Ерши, Университетский, Первомайский, Березовый, Хрустальный, Изумрудный, Луговое, Зеленый, Падь Топка, Синюшина гора, Жилкино, Ново-Ленино, «Спутник», предместья Рабочее и Радищево, городское поселение Маркова. По характеру растительности леса на городских окраинах, в основном, вторичные травяные осиново-березовые с примесью сосны, ольхи, рябины. Кустарник представлен черемухой, ольшаником, рододендронам, шиповником и таволгой. В травяном покрове осоки, ирисы, майник, грушанка, папоротники. Леса захламлины, акарицидные обработки по всему периметру города, занимающего площадь 277 км², проводить нереально.
2. Парки, скверы, кладбища и садовые участки, расположенные в городской черте (Лисихинское и Александровское кладбища, Иерусалимская горка, теплые озера, остров Юность, площадь Кирова, курорт «Ангара», Селиваниха, Академгородок, роща «Звездочка»). Растительность здесь более разнообразная, чем в зоне 1, что обусловлено насаждениями как местного, так и завозного происхождения. На этих участках регулярно производится очистка от хлама и зарослей, скашивается травяной покров, проводятся акарицидные обработки.
3. Небольшие участки озеленений, расположенные непосредственно внутри городских построек, в основном в районах старой застройки, и частный сектор.

Общая доля заражений на этих участках соответственно составила 49,3, 26,6 и 24,1%,

что логично, если исходить из предположения о вхождении городских окраинных районов в природные очаги КИ. Заражение в городских парках, подлежащих обязательным акарицидным обработкам, а также в частном секторе и садоводческих участках, расположенных в границах города, может быть обусловлено заносом переносчиков КИ домашними или бродячими животными. Не исключается и случайное попадание клещей на пострадавших с купленными на рынке букетами лесных цветов, черемшой и папоротником.

География инфицирования анализируемыми нозоформами несколько различалась (рис. 2 А, Б). Заражение КЭ чаще происходило на территории городских окраин, непосредственно граничащих с лесными массивами, или в новых микрорайонах и коттеджных поселках, расположенных практически в лесу (59,8%). Значительная доля заражений ИКБ и КР также приходится на эти территории (42,4 и 40,7% соответственно), но заметная часть встреч с боррелиеформными и риккетсиеформными клещами произошла во 2 зоне – городских парках и скверах, в том числе в самом центре города (Иерусалимская горка, остров «Юность», сквер Кирова) – 31,7 и 40,7% соответственно.

Заключение

Таким образом, зеленые зоны г. Иркутска представляют собой значительную опасность с точки зрения риска заражения трансмиссивными КИ. Наибольшему риску подвергаются жители городских районов, непосредственно примыкающих к пригородным очагам и слабо охваченных противоклещевыми обработками. Однако, несмотря на то, что городские парки и кладбища, расположенные в городской черте, ежегодно обрабатываются акарицидами, значительная доля пострадавших встретилась с инфицированным клещом именно на этих территориях. Судя по тому, что заражение КИ на территории города происходит ежегодно, вполне вероятно существование многолетних антропогенных очагов в его границах, которые необходимо выявить и изучить все их компоненты.

Литература

1. Злобин В. И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики. // Инфекционные болезни. 2010. № 2. С. 13–21.
2. Янковская Я. Д., Акимкин В. Г. Особенности эпидемиологии клещевых инфекций в современных условиях и их неспецифическая профилактика в парковой зоне г. Москвы. // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М., 2016. С. 324.
3. Башкетова Н. С., Чхинджерия И. Г., Тельнова Н. В. Актуальные проблемы организации эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями и болезнями, общими для человека и животных, на территории Санкт-Петербурга в современных условиях // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 г., под ред. А. Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. С. 9–10.
4. Шашина Н. И., Германт О. М., Янковская Я. Д. О фауне иксодовых клещей на территории Москвы. // Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. М., 2017. С. 318.
5. Greenfield B.P.J. Environmental parameters affecting tick (*Ixodes ricinus*) distribution during the summer season in Richmond Park, London // Bioscience Horizons. 2011. V. 4 (2). P. 141–148. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzr016>
6. Медведев С. Г., Шапарь А. О., Григорьева Л. А. и др. Биологические риски развития агломерации Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Ученые записки Российского государственного гидрометеорологического университета. 2016. № 43. С. 223–235.
7. Rizzoli A., Silaghi S., Obiegala A., et al. *Ixodes ricinus* and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Front Public Health*. 2014. V. 2. P. 251. doi: 10.3389/fpubh.2014.00251. eCollection 2014.
8. Романенко В.Н. Особенности распространения таежного клеща (*Ixodidae*) в г. Томске. // Паразитология. 1999. Т. 33 (1). С. 61–66.
9. Степанова Т. Ф., Гатин А. А., Брагина Е. А. и др. О механизме формирования в парковых зеленых зонах на территории г. Тюмени клещевых популяций *Dermacentor reticulatus* – переносчиков клещевого энцефалита. // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней. Сб. трудов / Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2015. Т. 2. С. 104–106.

10. Успенский И. В. Кровососущие клещи (*Acarina, Ixodoidea*) как существенный компонент городской среды // Зоологический журнал. 2017. Т. 96 (8). С. 871–898. DOI: 10.7868/S0044513417060113
11. Романенко В. Н., Кондратьева Л. М. Зараженность иксодовых клещей, снятых с людей, вирусом клещевого энцефалита, на территории города Томска и его окрестностей // Паразитология. 2011. Т. 45 (1). С. 3–10.
12. Никитин А. Я., Андаев Е. И., Сидорова Е. А. и др. Эпизоотологический мониторинг и прогноз риска проявления инфекций, передающихся иксодовыми клещами, на о. Русском в 2016 г. (Приморский край) // Пробл. особо опасных инф. 2016. №3. С. 95–97. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-95-97
13. Акимов И. А., Небогаткин И. В. Иксодовые клещи (*Acarina: Ixodidae*) в урбанистических ландшафтах (история изучения, страны) // Українська ентомофауністика. 2016. Т. 7, №2. С. 1–34.
14. Мельникова О. В., Вершинин Е. А., Корзун В. М. и др. Применение ГИС-технологий в сравнительном анализе заболеваемости трансмиссивными клещевыми инфекциями (на примере города Иркутска). // География и природные ресурсы. 2014. №3. С. 164–172.
15. Мельникова О. В., Андаев Е. И. Эколого-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в г. Иркутске // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. №6 (97). С. 20–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-20-26>
16. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976.
17. Коренберг Э. И., Ковалевский Ю. В. Районирование ареала клещевого энцефалита. Итоги науки и техники: Медицинская география. ВИНТИ. М., 1981. Вып. 11.
18. Козлова И. В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 2008. 307 с.
19. Козлова И. В., Дорошенко Е. К., Лисак О. В. и др. Видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций на территории Восточной Сибири. Бюлл. ВСНЦ СО РАМН // 2012. №2 (84). Ч. 2. С. 75–82.
20. Мельникова О. В., Адельшин Р. В., Трушина Ю. Н. и др. Выявление спектра патогенов в иксодовых клещах из сочетанных природных очагов Прибайкалья // Паразитология. 2018. Т. 52 (6). С. 485–501. DOI: 10.7868/S0031184718060069

References

1. Zlobin VI. Kleshchevoj encefalit v Rossijskoj Federacii: etiologiya, epidemiologiya i strategiya profilaktiki. Infekcionnye bolezni. 2010; 2: 13–21 (in Russ).
2. Yankovskaya YaD, Akimkin VG. Osobennosti epidemiologii kleshchevych infekcij v sovremennyh usloviyah i ih nespecificeskaya profilaktika v parkovoj zone g. Moskv. Materialy VIII Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnym boleznjam s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow, 2016: 324 (in Russ).
3. Bashketova NS, Chkhindzheriya IG, Tel'nova NV. Aktual'nye problemy organizacii epidemiologicheskogo nadzora za prirodno-ochagovymi infekcijami i boleznjami, obshchimi dlya cheloveka i zhivotnyh, na territorii Sankt-Peterburga v sovremennyh usloviyah. Obespechenie epidemiologicheskogo blagopoluchija: vyzovy i resheniya: materialy XI svezda Vseros. nauch.-prakt. o-va epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov. Moscow, November, 16–17, 2017 / A.Yu. Popova editor. SPb.: FBUN NII epidemiologii i mikrobiologii imeni Pastera, 2017: 9–10 (in Russ).
4. Shashina NI, Germant OM, Yankovskaya YaD. O faune iksodovyh kleshchej na territorii Moskv. Materialy IX Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnym boleznjam s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow, 2017: 318 (in Russ).
5. Greenfield BJP. Environmental parameters affecting tick (*Ixodes ricinus*) distribution during the summer season in Richmond Park, London // Bioscience Horizons. 2011; 4 (2):141–148. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzr016>
6. Medvedev SG, Shapar' AO, Grigor'eva TN, et al. Biological risks of the development of st. Petersburg and Leningrad province agglomeration. Uchenye zapiski Rossijskogo gosudarstvennogo gidrometeorologicheskogo universiteta. 2016. 43. 222–235 (in Russ).
7. Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, et al. ixodes ricinus and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in europe: new hazards and relevance for public health. Front Public Health. 2014; 2: 251. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00251>.
8. Romanenko VN. Osobennosti rasprostraneniya taezhnogo kleshcha (*Ixodidae*) v g. Tomske. Parasitology. 1999; 33 (1): 61–66 (in Russ).
9. Stepanova TF, Katin AA, Bragina EA, et al. O mekhanizme formirovaniya v parkovyh zelenyh zonah na territorii g. Tyumeni kleshchevych populjacij *Dermacentor reticulatus* – perenoschikov kleshchevogo encefalita. In: Itogi i perspektivy izucheniya problem infekcionnyh i parazitarnyh boleznjej / Tyumen': Izdatel'stvo Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta, 2015; 2:104–106 (in Russ).
10. Uspensky I. Blood-sucking ticks (*Acarina, Ixodoidea*) as an essential component of the urban environment. Zoologicheskii zhurnal. 2017; 96 (8): 871–898. (in Russ). <https://doi.org/10.7868/S0044513417060113>
11. Romanenko VN, Kondrat'eva LM. Zarazhennost' iksodovyh kleshchej, snyatyh s lyudej, virusom kleshchevogo encefalita, na territorii goroda Tomsk i ego okrestnostej. Parasitology. 2011; 45 (1): 3–10 (in Russ).
12. Nikitin AY, Andaev EI, Sidorova EA, et al. Epizootologicheskij monitoring i prognoz riska proyavleniya infekcij, peredayushchihsy iksodovymi kleshchami, na o. Russkom v 2016 g. (Primorskij kraj). Problemy osobo opasnyh infekcij. 2016; 3: 95–97 (in Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-3-95-97>
13. Akimov IA, Nebogatkin IV. Ixodid ticks (*Acarina: Ixodidae*) in urban landscapes (history of research, countries). Ukrainka Entomofaunistyka. 2016; 7(2): 1–34 (in Russ).
14. Mel'nikova OV, Vershinin EA, Korzun VM, et al. Primenenie GIS-tekhnologij v sravnitel'nom analize zabelevaemosti transmissivnymi kleshchevymi infekcijami (na primere goroda Irkutsk). Geography and Natural Resources. 2014; 3: 164–172 (in Russ).
15. Mel'nikova OV, Andaev EI. Ecological and Epidemiological Peculiarities of the Tick-Borne Encephalitis and Ixodid Tick-Borne Borreliosis in Irkutsk. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017; 16 (6): 20–26 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-6-20-26>
16. Zaks L. Statisticheskoe ocenivanie. Moscow: Statistika, 1976 (in Russ).
17. Korenberg EI, Kovalevskij YuV. Rajonirovanie areala kleshchevogo encefalita. Itogi nauki i tekhniki: Medicinskaya geografiya. VINITI. Moscow, 1981; 11 (in Russ).
18. Kozlova IV. Scientific justification and ways of improving of the emergency testing and prophylaxis of transmissible tick-borne diseases in conditions of the natural foci: Dr. of med. sci. diss. Irkutsk, 2008: 307 c. (in Russ).
19. Kozlova IV, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. Vidovoe i geneticheskoe raznoobrazie vozбудitelej kleshchevych infekcij na territorii Vostochnoj Sibiri. Byulleten' VSNC SO RAMN. 2012; 2 (84). Part 2: 75–82 (in Russ).
20. Mel'nikova OV, Adel'shin RV, Trushina YuN. Detection of spectrum of pathogens in Ixodid ticks from combined natural foci of the Baikal Region. Parasitology. 2018; 52(6): 485–501 (in Russ). <https://doi.org/10.1134/S0031184718060066>.

Об авторах

- **Ольга Витальевна Мельникова** – д. б. н., старший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций Иркутского научно-исследовательского противочумного института. +7 (950) 120-05-33, melnikovaovit@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5133-0323>
- **Владимир Михайлович Корзун** – д. б. н., заведующий зоолого-паразитологическим отделом Иркутского научно-исследовательского противочумного института. +7 (3952) 220-137, vkorzun@chumin.inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1947-5252>.
- **Евгений Иванович Андаев** – д. м. н., старший научный сотрудник, заместитель директора по общим вопросам и организационно-методической работе Иркутского научно-исследовательского противочумного института. +7 (3952) 220-070, adm@chumin.irkutsk.ru, ORCID: 0000-0002-6612-479X.

Поступила: 29.05.2020. Принята к печати: 25.09.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga V. Melnikova** – Dr. Sci. (Biol.), senior science researcher of the Laboratory of Natural-Foci Viral Infections of Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East. +7 (950) 120-05-33, melnikovaovit@gmail.com.
- **Vladimir M. Korzun** – Dr. Sci. (Biol.), Head of Zoology and Parasitology Division of Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East. +7 (3952) 220-137, vkorzun@chumin.inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1947-5252>.
- **Evgeny I. Andaev** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director on Common Problems and Organizational Methodical Work, Irkutsk Anti-Plague Research Institute of Siberia and the Far East. +7 (3952) 220-134, +7 (3952) 220-070, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID: 0000-0002-6612-479X.

Received: 29.05.2020. Accepted: 25.09.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Таблица <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-76-83>

Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин в эпидемический сезон 2018–2019 гг. в Санкт-Петербурге

М. К. Ерофеева*¹, М. А. Стукова¹, Е. В. Шахланская¹, Ж. В. Бузицкая¹,
В. Л. Максакова¹, Т. И. Крайнова¹, Т. М. Чиркина², М. М. Писарева¹, Д. А. Лиознов^{1,3}

¹ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. В Российской Федерации отмечается неуклонный рост охвата населения вакцинацией против гриппа. Внедрение в практику новых отечественных гриппозных вакцин и изучение их эффективности имеет огромное значение для здравоохранения. Вместе с тем системный анализ эффективности производимых и используемых в России вакцин в последние годы не проводился. **Цель.** Оценить эпидемиологическую эффективность трех отечественных гриппозных вакцин в эпидемический сезон 2018–2019 гг. в Санкт-Петербурге. **Материалы и методы.** Под наблюдением с октября 2018 г. по март 2019 г. в организованном коллективе находились 1892 человека – молодые люди, студенты, в возрасте от 18 до 23 лет. Для вакцинации использовали гриппозные вакцины «Гриппол Плюс», «Совигрипп», «Ультрикс». **Результаты и обсуждения.** Проведение профилактических прививок гриппозными вакцинами «Совигрипп», «Гриппол Плюс» и «Ультрикс» осенью 2018 г. привело к снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ суммарно в 1,6–3,8 раза, гриппом – в 2,7–7,1 раза. Суммарный показатель защитной эффективности вакцин в отношении гриппа и ОРВИ составил 52,4%, в отношении гриппа с учетом лабораторной коррекции – 73,0%. **Выводы.** В условиях соответствия вирусов, циркулировавших в России и в Санкт-Петербурге в эпидемическом сезоне 2018–2019 гг., штаммам, введенным в состав гриппозных вакцин, отечественные гриппозные вакцины характеризовались хорошей переносимостью, были безопасны, ареактогенны и обладали выраженным защитным эффектом.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, вакцина, профилактика, эффективность, диагностика
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ерофеева М. К., Стукова М. А., Шахланская Е. В. и др. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин в эпидемический сезон 2018–2019 гг. в Санкт-Петербурге. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 76–83. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-76-83>.

Evaluation of the preventive effectiveness of influenza vaccines in St. Petersburg

MK Erofeeva**¹, MA Stukova¹, EV Shakhlanenskaya¹, ZhV Buzitskaya¹, VL Maksakova¹, TI Krainova¹,
MM Pisareva¹, TM Chirkina², DA Lioznov^{1,3}

¹ Smorodintsev Research Influenza Institute, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg Pavlov State Medical University, Russia

Abstract

Background. The influenza vaccination coverage has steadily increased in the Russian Federation. The introduction of new domestic influenza vaccines into practice and the study of their effectiveness are of great importance for public health. However, a systematic analysis of the effectiveness of vaccines manufactured and used in Russia in recent years has not been performed. **The aim of the study** was to assess the epidemiological effectiveness of three domestic influenza vaccines in St. Petersburg during the 2018–2019 epidemic season. **Material and methods.** The organized community of 1892 young students aged 18 to 23 years has been under supervision during the period of time from October 2018 to March 2019. Influenza vaccines Grippol Plus, Sovigripp, and Ultrix were used for vaccination. **Results and discussion.** Prophylactic vaccination with influenza vaccines Sovigripp, Grippol Plus and Ultrix in the fall of 2018 led to a decrease in the incidence of influenza and other acute respiratory infections (ARI) by a total of 1.6–3.8 times;

* Для переписки: Ерофеева Мариана Константиновна, д. м. н., руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17. +7(812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru. ©Ерофеева М. К. и др.

** For correspondence: Erofeeva Mariana K., Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru.

a decrease in the incidence of influenza by 2.7–7.1 times; the total protective efficacy of vaccines against influenza and ARI was 52.4%, and against influenza, taking into account laboratory correction, 73.3%. Conclusions. Under the conditions of the viruses circulating in Russia and in St. Petersburg in the 2018–2019 epidemic season the strains introduced into the composition of influenza vaccines, domestic influenza vaccines were characterized by good tolerance, were safe, areactogenic and had a pronounced protective effect. If the viruses circulating in Russia and in St. Petersburg in the 2018–2019 epidemic season corresponded to the strains introduced into the composition of influenza vaccines, domestic influenza vaccines, showing good tolerance, safety and low reactogenicity, had a pronounced protective effect.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infections, vaccine, prevention, effectiveness, diagnosis, PCR

No conflict of interest to declare.

For citation: MK Erofeeva, Stukova MA, Shakhanskaya EV, et al. Evaluation of the preventive effectiveness of influenza vaccines in St. Petersburg. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 76–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-76-83>

Введение

Актуальность борьбы с гриппом обусловлена его социальной значимостью. В России ежегодно регистрируют 27,3–41,2 млн случаев гриппа и ОРВИ [1]. Во всем мире, и это нашло отражение в документах ВОЗ, основной мерой борьбы с эпидемиями гриппа признана ежегодная вакцинация. Целью вакцинации как массового мероприятия является снижение заболеваемости, особенно тяжелыми формами гриппа. По оценке ВОЗ, современные вакцины, при условии совпадения вакцинных и циркулирующих штаммов, обеспечивают снижение заболеваемости гриппом среди взрослых людей в среднем на 70–90%, снижение риска серьезных осложнений, в первую очередь у пожилых, – на 70–85%, на 56% – заболеваемость другими ОРВИ, на 48% сокращают число госпитализаций, связанных с осложнениями гриппа [2–4].

Преимущества вакцинации против гриппа подробно изложены в обобщенном аналитическом обзоре ряда научных исследований с 2010 г. по 2018 г. [5]. Авторами показано, что вакцинация против гриппа предотвращает миллионы заболеваний каждый год. Так, в 2016–2017 гг. было предотвращено около 5,3 млн случаев заболевания гриппом. При условии совпадения вакцинных штаммов и циркулирующих вирусов гриппа снижаются обращаемость к врачу с гриппом на 40–60%, а также риск госпитализаций, связанных с гриппом. У беременных вакцинация против гриппа снижает риск возникновения острой респираторной инфекции до 50% и риск госпитализации в среднем на 40%, помогает защитить ребенка от инфекции в течение первых нескольких месяцев после рождения. Исследование 2018 г. показало, что среди взрослых, госпитализированных с диагнозом «грипп», вероятность того, что вакцинированные пациенты поступят в ОРИТ на 59% ниже, чем у тех, кто не был вакцинирован. В отделениях реанимации взрослые вакцинированные пациенты с диагнозом «грипп» в среднем провели на 4 дня меньше, чем те, кто не был вакцинирован.

В Российской Федерации отмечается неуклонный рост охвата населения вакцинацией против гриппа. Так, в 2017 г. было привито более 67,4 млн человек (46,6% всего населения), в том числе за счет средств государства – 60,9 млн человек. На коллегии Роспотребнадзора по итогам эпидемического сезона гриппа и ОРВИ 2018–2019 гг., состоявшейся 19.04.2019 г., отмечено достижение высокого уровня охвата населения вакцинацией – 49%. Это наивысший показатель охвата населения профилактическими прививками против гриппа за всю историю вакцинальных кампаний против гриппа в России, в том числе в группах риска [6].

Вместе с тем системный анализ эффективности используемых в России вакцин в последние годы не проводился. Внедрение ежегодного мониторинга эффективности гриппозных вакцин позволит разработать мероприятия, направленные на снижение заболеваемости, госпитализаций и смертности от гриппа, за счет более рационального использования вакцин применительно к разным возрастным категориям населения, обосновать необходимость ежегодной вакцинации различных групп населения. Создание системы оценки эффективности гриппозных вакцин, основанной на принципах доказательной медицины, повысит доверие как населения, так и медицинского сообщества к вакцинации, и, как следствие, приведет к увеличению охвата прививками наиболее уязвимых групп населения.

Цель работы – оценить профилактическую эффективность трех отечественных инактивированных гриппозных вакцин в эпидемический сезон 2018–2019 гг.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках государственного задания «Оценка напряженности коллективного иммунитета и эпидемиологической эффективности гриппозных вакцин в Российской Федерации» на 2018–2021 гг. и одобрена Локальным этическим комитетом НИИ гриппа (выписка из протокола заседания № 131 от 10 октября 2018 г.).

Под наблюдением с октября 2018 г. по март 2019 г. в организованном коллективе находились

1892 человека – молодые люди, студенты, в возрасте от 18 до 23 лет, находящиеся в тесном контакте при ежедневных учебных занятиях, проживании в общежитии. В период с октября по ноябрь 2018 г. в организованном коллективе в рамках Национального календаря профилактических прививок была проведена иммунизация отечественными инактивированными гриппозными вакцинами. Для иммунизации использовали следующие вакцины: вакцина «Гриппол плюс», (серия 030718), инактивированная субъединичная, содержащая по 5 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2), В и 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний® в дозе 0,5 мл производства ООО «НПО Петровакс Фарм». Вакцина «Совигрипп» (серии 690818 и 710818), инактивированная субъединичная, содержащая по 5 мкг гемагглютинаина двух эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2), 11 мкг штамма В и 500 мкг адьюванта Совидон в дозе 0,5 мл производства АО «НПО «Микроген». Вакцина «Ультрикс» (серия 80818) инактивированная расщепленная, содержащая по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех эпидемических штаммов вирусов гриппа типов А(Н1N1), А(Н3N2) и В в дозе 0,5 мл производства ООО «Форт». В состав трехвалентных гриппозных вакцин были включены следующие штаммы: А/Мичиган/45/2015 (Н1N1) pdm09, А/Сингапур/INF1MН-16-0019/2016(Н3N2), В/Колорадо/06/2017 (Викторианская линия). Штаммовый состав всех указанных вакцин соответствовал рекомендациям ВОЗ для Северного полушария по составу гриппозных вакцин сезона 2018–2019 гг. Вакцинацию проводили сотрудники прививочных бригад учебного учреждения. Вакцины вводили по стандартной методике в соответствии с инструкцией по применению – однократно внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в область дельтовидной мышцы) в прививочной дозе 0,5 мл. К вакцинации были допущены лица, которые на день прививки были здоровы, не имели противопоказаний.

Оценку профилактической эффективности вакцин проводили, определяя индекс и коэффициент эффективности на основе сопоставления интенсивности показателей заболеваемости в группах у привитых вакцинами препаратами и непривитых лиц по приведенным ниже формулам:

ИЭ – индекс эффективности: $ИЭ = P_k / P_o$, где:

P_k – показатель заболеваемости в контрольной группе, P_o – показатель заболеваемости в опытной группе

КЭ – показатель защищенности:

$$КЭ = (ИЭ - 1) / ИЭ \times 100$$

С целью подтверждения клинического диагноза в организованном коллективе было выполнено

выборочное молекулярно-вирусологическое исследование (методом ОТ-ПЦР) носоглоточных мазков, взятых у болеющих в начале заболевания. Мазки из носоглотки помещали в пробирку с универсальной транспортной средой (Соран, Италия) и отправляли в лабораторию для ПЦР-анализа с соблюдением правил транспортировки и хранения для данного типа биоматериала. ПЦР-диагностику проводили в лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, где поступившие материалы до исследования хранили при температуре $-86\text{ }^{\circ}\text{C}$. Наличие гриппозной инфекции подтверждали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени на грипп А (подтипы Н3N2 и Н1N1pdm09) и В (линии Ямагата и Виктория). Для типирования вирусов гриппа и субтипирования вирусов гриппа А, а также выявления других возбудителей ОРВИ, использовали наборы «АмплиСенс» (Интерлабсервис, Москва). Долю заболевших гриппом (%) в группах привитых и непривитых получали путем экстраполяции полученных данных ПЦР-диагностики у заболевших участников наблюдения на всю выборку.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Сравнение количественных переменных проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Эпидемия гриппа в Российской Федерации в сезон 2018–2019 гг. отмечалась с первой декады января по конец марта 2019 г. и характеризовалась средней интенсивностью. Продолжительность эпидемии составила 10–11 недель, преобладающими этиологическими агентами были вирусы гриппа А(Н1N1) pdm09 и А(Н3N2).

В Санкт-Петербурге профилактическую вакцинацию против гриппа проводили в сентябре-ноябре 2018 г. На протяжении всей вакцинальной кампании эпидемический порог заболеваемости гриппом и ОРВИ не был достигнут ни одной из возрастных групп населения. В Санкт-Петербурге осенью 2018 г. против гриппа было привито 2 683 306 человек, что составило 50,9% от всего населения города.

Эпидемический подъем заболеваемости гриппом и другими ОРВИ в Санкт-Петербурге в 2019 г. был зарегистрирован на 5-й календарной неделе, с 4 по 10 февраля. Показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ всего населения превысил уровень значения недельного эпидемического порога на 28,9%. Заболеваемость взрослых от 18 лет и старше была выше значения эпидемического порога на 13,6%, детей 7–14 лет – на 18,3%, детей 3–6 лет – на 19,7%. Заболеваемость детей 0–2 года была ниже эпидемического порога

на 17,4%. В связи с превышением эпидемического порога 14 февраля 2019 г. было издано Постановление Главного государственного санитарного врача по г. Санкт-Петербургу от № 2 «Об усилении мероприятий по профилактике гриппа и других ОРВИ в период подъема 2019 года в Санкт-Петербурге». На 6-й и 7-й календарных неделях высокие показатели заболеваемости сохранялись. На 8-й неделе, с 18 по 24 февраля, заболеваемость снизилась до неэпидемического уровня (рис. 1), и Постановлением от 26 февраля 2019 № 3 ограничительные мероприятия в Санкт-Петербурге были отменены. Эпидемический подъем заболеваний гриппом в Санкт-Петербурге длился 3 недели, за этот период переболело 257 574 человек, или 4,8% населения. В структуре переболевших гриппом и ОРВИ 47% составили взрослые, 53% – дети.

По результатам мониторинга за циркуляцией вирусов гриппа и ОРВИ, проведенного в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Санкт-Петербурге», в первые недели 2019 г. у заболевших выявляли в основном вирусы гриппа A(H1N1) pdm09, начиная с 4-й недели еще и вирусы гриппа A(H3N2). Структура возбудителей гриппа была подтверждена и исследованиями Федерального центра по гриппу и ОРВИ, на базе ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, при исследовании образцов от больных ОРВИ в 33,2% этиологическим агентом являлся вирус А (H1N1),

в 28,8% – вирус А (H3N2), что свидетельствует о смешанном характере эпидемии и примерно одинаковой частоте циркуляции возбудителей гриппа типа А. Все изолированные вирусы гриппа A(H1N1) pdm09 были близкородственны современному вакцинному штамму А/Мичиган/45/2015, вирусы А(H3N2) – современному вакцинному штамму А/Сингапур/INFIMH-16-0019/2016.

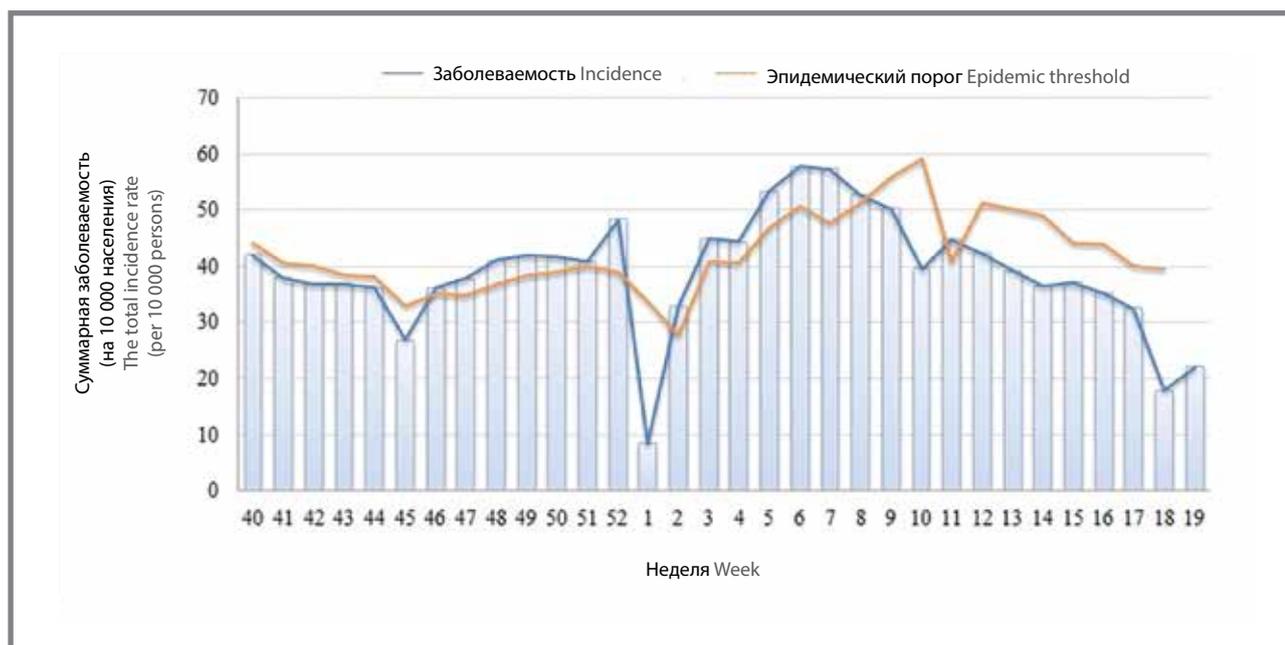
Вирусы гриппа типа В практически не циркулировали, в отличие от прошлого эпидемического сезона 2017–2018 гг., в котором преобладали вирусы гриппа типа В – 51,1%.

Оценка профилактической эффективности отечественных гриппозных вакцин в эпидемический сезон 2018–2019 гг.

В организованном коллективе под наблюдением состояли 1892 человека – студенты, в возрасте от 18 до 23 лет, которые находились в тесном контакте при ежедневных учебных занятиях, проживании в общежитии, что увеличивало вероятность перекрестного инфицирования респираторными вирусами, в том числе и вирусами гриппа. Подобные организованные коллективы обычно характеризуются повышенным уровнем заболеваемости ОРВИ. С сентября по октябрь 2018 г. в коллективе в рамках Национального календаря профилактических прививок была проведена иммунизация тремя отечественными инактивированными гриппозными вакцинами: вакциной «Совигрипп» – 637 человек,

Рисунок 1. Суммарная заболеваемость гриппом и ОРВИ среди взрослого населения Санкт-Петербурга в сезон 2018–2019 гг. (голубая линия и гистограмма). Недельный эпидемический порог согласно МР 3.1.2.0118-17 (оранжевая линия)*

Figure 1. The total incidence rate of influenza and ARVI in the adult population per week in Saint Petersburg during 2018–2019 season (blue line and bar chart). The weekly epidemic threshold was calculated according to MR 3.1.2.0118–17 (orange line)**



* МР 3.1.2.0118-17. Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации. Москва, 2017 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ, 28.09.2017).

** MR (Guidelines) 3.1.2.0118-17. Guidelines for calculating epidemic thresholds for influenza and acute respiratory viral infections in the constituent entities of the Russian Federation. Moscow, 2017 (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation, 09/28/2017).

Таблица 1. Заболеваемость гриппом и другими ОРВИ среди взрослых людей в возрасте 18–23 лет (ноябрь 2018 г. – март 2019 г.)

Table 1. The incidence rate of influenza and other acute respiratory viral infections among adults aged 18–23 years (November 2018 – March 2019)

Вакцина Vaccine	Численность привитых Number of vaccinated	Численность заболевших Number of cases		ИЭ Efficacy index	КЭ (%) Vaccine effectiveness (%)	P
		n	% ± m			
Совигрипп Sovigripp	637	277	43,5 ± 1,96	1,6	37,5	<0,05
Гриппол плюс Grippol Plus	345	100	29,0 ± 2,44	2,4	58,3	<0,05
Ультрикс Ultrix	408	73	17,9 ± 0,45	3,8	73,7	<0,05
Все вакцины In total (all vaccines)	1390	450	32,4 ± 1,25	2,1	52,4	<0,05
Не привитые Not vaccinated	502	343	68,3 ± 2,08	–	–	

вакциной «Гриппол Плюс» – 345 человек и вакциной «Ультрикс» – 408 человек. Всего тремя вакцинами было привито 1390 человек, что составило 73,5% от всей численности наблюдаемого коллектива. Группа непривитых (контрольная) составила 502 человека.

Безопасность гриппозных вакцин

В ходе наблюдения за привитыми все выявленные местные и общие реакции были слабой степени выраженности, и частота их проявления статистически достоверно была одинакова для всех трех вакцин – «Совигрипп», «Гриппол Плюс» и «Ультрикс». Большинство отмеченных нежелательных явлений выражались в виде болезненности, гиперемии и припухлости в месте инъекции. Также были выявлены отдельные случаи появления тошноты и головной боли после вакцинации. Все эти проявления носили транзиторный характер длительностью не более 2–3 суток, исчезали без применения лекарственных средств и не влияли на качество жизни, что подтверждает безопасность применённых гриппозных вакцин.

В наблюдаемом нами коллективе молодых людей эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ совпадал с подъемом заболеваемости в Санкт-Петербурге.

Заболеваемость гриппом и ОРВИ оценивали не ранее, чем через две недели после вакцинации. С ноября 2018 г. по март 2019 г. среди привитых отечественными вакцинами гриппом и другими ОРВИ в среднем заболело 32,4% студентов: в группе вакцины «Совигрипп» – 43,5%, в группе получивших вакцину «Гриппол Плюс» – 29,0%, в группе иммунизированных вакциной «Ультрикс» – 17,9%. Среди непривитых лиц показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ составил 68,3% (табл. 1).

Вакцинированные болели гриппом и ОРВИ реже, чем непривитые лица: привитые вакциной «Совигрипп» – в 1,6 раза, вакциной «Гриппол Плюс» – в 2,4 раза, вакциной «Ультрикс» – в 3,8 раза. В среднем по трем вакцинам индекс эффективности (ИЭ) составил 2,1. Показатель защищенности (КЭ) в отношении гриппа и ОРВИ при вакцинации «Совигрипп» достигал 37,5%, «Гриппол Плюс» – 58,3%, «Ультрикс» – 73,7%, в среднем по трем вакцинам – 52,4%.

Среди заболевших лабораторно диагноз устанавливался у 42,2% привитых и у 26,2% непривитых (табл. 2). По данным лабораторных исследований, в наблюдаемом коллективе преобладающим этиологическим агентом среди заболевших был вирус гриппа А(Н3N2). У 35,8% привитых выявлялся грипп типа А и у 62,2% непривитых, т. е. в 1,7 раза чаще. Вирус гриппа А(Н3N2) был причиной болезни у 31,6% привитых, и у непривитых – в 1,8 раза чаще (57,8%). Доля гриппа А(Н1N1) как среди привитых, так и среди непривитых заболевших была значительно меньше – 4,2% и 4,4% соответственно, что свидетельствует о низкой циркуляции вируса А(Н1N1) в наблюдаемом коллективе. Вирус гриппа В был обнаружен у трех человек, привитых вакциной «Гриппол плюс».

В группе заболевших непривитых лиц вирус гриппа А, в особенности А(Н3N2), встречался в 9 раз чаще (62,2%), чем другие респираторные вирусы (аденовирусы, риновирусы, метапневмовирус и др. – 6,7%).

Этиологическая расшифровка диагноза среди заболевших лиц позволила рассчитать показатели заболеваемости гриппом с учетом лабораторной коррекции (среди больных с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп») (табл. 3).

По гриппу А были получены следующие скорректированные показатели заболеваемости:

Таблица 2. Этиологическая расшифровка диагноза у заболевших лиц
Table 2. Etiological agents revealed in patients with ARI symptoms

Группы наблюдения Monitored groups	Число обследованных лиц среди заболевших (ПЦР) Number of examined individuals among patients (PCR)	Этиологические агенты (%) Etiological agents (%)					С расшифровкой диагноза PCR positive (tested agents)	Без расшифровки диагноза PCR negative (tested agents)
		Вирусы гриппа (суммарно) Influenza viruses (total)	Вирус гриппа А/Н1N1 Influenza A/H1N1 virus	Вирус гриппа А/Н3N2 Influenza A/H3N2 virus	Вирус гриппа В Influenza B viruses	Другие ОРВИ (Ad, Мр, Rino) Other ARVI (AdV, MpV, RV)		
Совигрипп Sovigripp	110 (39,7%)	40 (36,4%)	8 (7,3%)	32 (29,1%)	–	21 (19,1%)	61 (55,45%)	49 (44,55%)
Гриппол плюс Grippol Plus	50 (50%)	18 (36,0%)	–	18 (36,0%)	3 (6,0%)	–	21 (42,0%)	29 (58,0%)
Ультрикс Ultrix	30 (41,1%)	10 (33,3%)	–	10 (33,3%)	–	2 (6,7%)	12 (40,0%)	18 (60,0%)
Суммарно (все вакцины) In total (all vaccines)	190 (42,2%)	68 (35,8%)	8 (4,2%)	60 (31,6%)	3 (1,6%)	23 (12,1%)	94 (49,5%)	96 (50,5%)
Непривитые Not vaccinated	90 (26,2%)	56 (62,2%)	4 (4,4%)	52 (57,8%)	–	6 (6,7%)	62 (68,9%)	28 (31,1%)

по вакцине «Совигрипп» – 15,5%, по вакцине «Гриппол Плюс» – 10,4%, по вакцине «Ультрикс» – 5,9% (в среднем по трем вакцинам – 11,5%), у непривитых – 42,2%. Индексы и коэффициенты противозидемической эффективности изучаемых вакцин составили 2,7 и 63,0% для вакцины «Совигрипп», 4,0 и 75,0% – для вакцины «Гриппол плюс» и 7,1 и 85,9% – для вакцины «Ультрикс».

Таким образом, в эпидемический сезон 2018–2019 гг. вакцинация молодых людей 18–23 лет, находящихся в организованном коллективе, привела к снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ в среднем в 1,6–3,8 раза; гриппом – в 2,7–7,1 раза; в среднем показатель защитной эффективности вакцин в отношении гриппа и ОРВИ составил 52,4%, в отношении гриппа с учетом лабораторной коррекции – 73,0%. Вакцины характеризовались хорошей переносимостью, были безопасны и ареактогенны.

Заключение

Анализ инфекционной заболеваемости в Санкт-Петербурге за последние 10 лет свидетельствует о том, что доля гриппа и других ОРВИ суммарно из всех случаев инфекционной заболеваемости составляет 93,8%. Вакцинопрофилактика по-прежнему является наиболее эффективным

методом специфической профилактики гриппа. Начиная с 2007 г. охват населения Санкт-Петербурга прививками против гриппа неуклонно возрастает, с 16,8% в 2007 г. до 49,75% и 50,8% в 2017 и 2018 гг. соответственно.

Особое внимание в Санкт-Петербурге в последние годы было уделено вакцинации людей из групп риска (дети, студенты, беременные, медицинские работники и др.) За последние 3 года охват прививками против гриппа лиц, входящих в перечень подлежащих ежегодной вакцинации в соответствии с ФЗ РФ от 30 июня 2006 г. № 91-ФЗ «О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и в соответствии с приказом № 125Н от 21.03.14 МЗ России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», неуклонно возрастает. Так, например, охват прививками против гриппа лиц, страдающих хроническими соматическими заболеваниями, увеличился и достиг в 2018 г. 75,8%.

Организованные коллективы взрослых и детей традиционно относят к группам высокого риска заражения гриппом и другими ОРВИ в связи с высокой вероятностью перекрёстного инфицирования. Подобные коллективы характеризуются

Таблица 3. Заболеваемость гриппом (суммарно) и оценка эффективности гриппозных вакцин с учетом лабораторной коррекции

Table 3. The influenza (all types) incidence rate and evaluation of the effectiveness of influenza vaccines, taking into account laboratory correction

Группы Groups	Численность наблюдаемых Number of observed	Число заболевших гриппом и ОРВИ Number of people with influenza and ARVI symptoms		Число обследованных лиц (ПЦР) Number of examined persons (PCR)		Число лиц с лабораторно подтвержденным гриппом Number of persons with laboratory confirmed influenza		Показатель заболеваемости гриппом, (корр.) [*] Influenza incidence rate, (corr.) [*]	ИЭ Efficacy index	КЭ Vaccine effectiveness
		n	(%)	n	(%)	n	(%)			
Совигрипп Sovigripp	637	277	43,5	110	39,7	40	36,4	15,5	2,7	63,0
Гриппол плюс Grippol Plus	345	100	29,0	50	50,0	18	36,0	10,4	4,0	75,0
Ультрикс Ultrix	408	73	17,9	30	41,1	10	33,3	5,9	7,1	85,9
Суммарно (все вакцины) In total (all vaccines)	1390	450	32,4	190	42,2	68	35,8	11,5	3,7	73,0
Контроль (непривитые) Control (not vaccinated)	502	343	68,3	90	26,2	56	62,2	42,2	–	–

Примечание: * Корректированный показатель заболеваемости, рассчитанный по формуле [5]

$P = (n/N) \times (m/M) \times 100$, где N – число привитых лиц; n – число заболевших лиц; M – число обследованных лиц среди заболевших; m – число лабораторно подтвержденных случаев гриппа

Note: * Corrected incidence rate calculated by the formula [5]

$P = (n/N) \times (m/M) \times 100$, where N is the number of vaccinated persons; n is the number of patients with ARVI symptoms; M is the number of examined individuals among the patients; m is the number of laboratory confirmed cases of influenza

повышенным уровнем заболеваемости ОРВИ, что негативно влияет на качество трудового и учебного процесса.

В эпидемический сезон 2018–2019 гг. вирусы гриппа, циркулировавшие в России и в Санкт-Петербурге, соответствовали штаммам, введенным в состав гриппозных вакцин. В этих условиях проведенная осенью 2018 г. профилактическая вакцинация отечественными вакцинами «Совигрипп», «Гриппол Плюс» и «Ультрикс» позволила получить хорошо выраженную профилактическую эффективность гриппозных вакцин среди молодых людей 18–23 лет, относящихся к группе высокого риска

заражения. У привитых отмечено снижение заболеваемости ОРВИ в целом в 1,6–3,8 раза; снижение заболеваемости гриппом – в 2,7–7,1 раза; средний показатель защитной эффективности вакцин в отношении ОРВИ составил 52,4%, в отношении гриппа с учетом лабораторной коррекции – 73,0%. Вакцины характеризовались хорошей переносимостью, были безопасны и ареактогенны. Полученные нами данные подтверждают выводы специалистов ВОЗ о том, что современные гриппозные вакцины, при совпадении вакцинных и циркулирующих штаммов, обеспечивают снижение заболеваемости гриппом среди взрослых людей на 70–90%.

Литература

1. Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии. // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(1). С. 5–11.
2. Textbook of Influenza. Eds.: Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. (). Blackwell Science, Oxford, 1998, p. 358–372.
3. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A., Di Pietrantonj C. Review Vaccines for Preventing Influenza in Healthy Adults Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD001269.
4. Ghendon Y. Vaccination against influenza viruses: Current status. Viral vaccines. Advances in biotechnological processes. Ed.: Mirzahi E. 1990, 14: 159–201. Vaccine Effectiveness: How Well Do the Flu Vaccines Work? Доступно на: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm> (дата обращения 28.04.2020).
5. О коллегии Роспотребнадзора по итогам эпидсезона гриппа и ОРВИ 2018–2019 гг. Доступно на: https://rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11806 (дата обращения 28.04.2020).

References

1. Vikulov GKh. New and recurring respiratory viral infections: diagnostic and therapeutic algorithms. RMJ. Medical Review. 2018;8(1):5–11.
2. Textbook of Influenza. Eds.: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ. Blackwell Science, Oxford. 1998:358–372.

- Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A., Di Pietrantonj C. Review Vaccines for Preventing Influenza in Healthy Adults Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD001269.
- Ghendon Y. Vaccination against influenza viruses: Current status. *Viral vaccines. Advances in biotechnological processes*. Ed.: Mirrahi E. 1990;14:159–201.
- Vaccine Effectiveness: How Well Do the Flu Vaccines Work? Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm> (date of treatment 04/28/2020).

Об авторах

- Мариана Константиновна Ерофеева** – д. м. н., руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17. +7(812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1860-3857>.
- Марина Анатольевна Стукова** – к. м. н., заведующая лабораторией векторных вакцин НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17. +7(812) 499-15-21, marina.stukova@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-3820>.
- Елизавета Вячеславовна Шахланская** – научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций, НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17. +7(812) 499-15-36, liza.shahlanская@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4257-7345>.
- Жанна Валерьевна Бузичкая** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории векторных вакцин НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17. +7(812) 499-15-21, janna.buzitskaya@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8394-102X>.
- Величка Лазарова Максакова** – к. м. н., лаборатория испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17. +7(812) 499-15-36, maksakova_v@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2336-9612>.
- Татьяна Ивановна Крайнова** – научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций, НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17+7(812) 499-15-36.
- Мария Михайловна Писарева** – к. б. н., ведущий научный сотрудник, лаборатории молекулярной биологии НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17. +7(812) 499-15-20, maria.pisareva@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1499-9957>.
- Татьяна Михайловна Чиркина** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова. +7(953) 362-1283, Tatyana.Chirkina@szgmu.ru.
- Дмитрий Анатольевич Лиознов** – д. м. н., и. о. директора НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург 197376, ул. Проф. Попова, 15/17; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. +7 (812) 499-15-38, dmitry.lioznov@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>

Поступила: 03.07.2020. Принята к печати: 09.10.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Mariana K. Erofeeva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-37, mariana.erofeeva@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1860-3857>
- Marina A. Stukova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of vector vaccines, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-21, marina.stukova@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2127-3820>.
- Elizaveta V. Shakhlanская** – Researcher at the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-36, liza.shahlanская@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4257-7345>
- Zhanna V. Buzitskaya** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of vectors vaccines, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-21. janna.buzitskaya@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8394-102X>
- Velichka L. Maksakova** – Cand. Sci. (Med.), Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-36, maksakova_v@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2336-9612>.
- Tatyana I. Krainova** – Researcher at the Laboratory of Trials of Novel Remedies for Antiviral Protection, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia. 197376. +7 (812) 499-15-36.
- Maria M. Pisareva** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Smorodintsev Research Influenza Institute, prof. Popov street, 15/17, Saint-Petersburg, Russia, 197376. +7 (812) 499-15-20, maria.pisareva@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1499-9957>.
- Tatyana M. Chirkina** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Epidemiology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. +7(953) 362-12-83. Tatyana.Chirkina@szgmu.ru.
- Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of First St. Petersburg Pavlov State Medical University +7 (812) 499-15-38, dmitry.lioznov@influenza.spb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3643-7354>.

Received: 03.07.2020. Accepted: 09.10.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О запуске российского портала научных публикаций по новой коронавирусной инфекции

Роспотребнадзор сообщает об открытии российского портала препринтов по COVID-19 – COVID-19 PREPRINTS.

Цель нового портала – повысить открытость и доступность результатов исследований по COVID-19, расширить сотрудничество между учёными, информировать о результатах исследований. Портал позволяет оперативно представлять научному медицинскому сообществу результаты исследований по вопросам эпидемиологии, диагностики, клиники, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции.

На портале COVID-19 PREPRINTS могут размещать свои препринты на русском и английском языках как отечественные, так и зарубежные авторы, включая исследователей из стран СНГ, ЕАЭС, ШОС.

Портал предоставляет очевидные преимущества для исследователей, поскольку процесс обмена научными знаниями значительно ускоряется. Публикация в открытом доступе позволяет донести информацию до широкой аудитории читателей, дает возможность обратной связи и обмена комментариями, создавая потенциал для дальнейшего сотрудничества. Предварительная публикация

на COVID-19 PREPRINTS может происходить одновременно с направлением рукописи в журнал, что позволит привлечь дополнительных экспертов для оценки и повысить качество представляемого материала, доработав его в соответствии с публичными комментариями специалистов на портале. Препринты и публикация в научных изданиях, обеспечивающая экспертную оценку, являются параллельными и дополняющими частями системы научной коммуникации.

Размещение препринта на специализированном портале дает гарантии предварительной проверки препринта перед публикацией и возможность для исследователей зафиксировать приоритет результатов, поскольку препринт служит доказательством проведенной работы и наличия результатов исследования. Автор каждого загружаемого препринта получает возможность зарегистрировать для препринта DOI Crossref, обеспечивая возможность корректного цитирования с использованием цифрового идентификатора.

Источник: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news_time/news_details.php?ELEMENT_ID=15043

Оценка потенциальных выгод вакцинации против менингококковой инфекции детей в 9 и 12 месяцев с использованием прогностической математической модели

Н. И. Брико¹, О. И. Волкова*², И. С. Королева³, Е. О. Курилович²,
Л. Д. Попович², И. В. Фельдблюм⁴

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

² Институт экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, Москва, Российская Федерация

³ ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

⁴ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Для решения вопроса о включении вакцин против менингококковой инфекции в российский НКПП должны быть представлены убедительные аргументы, свидетельствующие не только об эпидемиологических, но и экономических выгодах. **Цель.** Посредством математического моделирования оценить прогнозируемые социально-экономические последствия при разных сценарных вариантах: при сохранении текущего алгоритма вакцинации и при включении в НКПП вакцинации против МИ всех детей в возрасте 9 и 12 месяцев. **Материалы и методы.** Для расчетов эпидемиологических последствий была построена имитационная динамическая прогностическая модель, в рамках которой проводилось сравнение потенциального эпидемиологического бремени заболевания при текущем сценарии вакцинопрофилактики (отсутствие в НКПП вакцинации против МИ) и новом сценарии, предусматривающем вакцинацию детей в возрасте 9 и 12 мес. вакциной MenACWY-D. Оценка эпидемиологической перспективы менингококковой инфекции проводилась на основе сложившейся в предыдущие годы динамики основных показателей ее распространенности в общей популяции с учетом влияния двукратной вакцинации детей в 9 и 12 мес. на период дожития каждой возрастной когорты, вакцинированной в 2019–2034 гг. **Результаты и обсуждение.** Наибольшее влияние на уменьшение числа клинических случаев заболевания будет достигнуто в возрастных когортах 0–1 год (-89%), 1–2 года (-84,5%), 3–6 лет (-73,6%). Модельные расчеты показывают, что благодаря двукратной вакцинации детей до года к 2034 г. можно ожидать предотвращения 571 случая смерти, потерь 40 509 лет предстоящей жизни и общественного выигрыша 104,7 млрд руб. в монетарном эквиваленте стоимости этих лет (накопительным итогом). При этом, с учетом предупрежденных случаев заболевания, суммарный монетарный эквивалент выгод общества начнет превышать расходы на вакцинацию раньше, чем через четыре года. **Выводы.** Таким образом, даже заниженная оценка выгод, не учитывающая всего объема предотвращенного ущерба (предотвращения 571 случая смерти, потерь 40 509 лет жизни и 104,7 млрд руб. в монетарном эквиваленте стоимости лет предстоящей жизни), свидетельствует в пользу очевидной важности расширения НКПП и включения в него вакцинации детей в возрасте 9 и 12 месяцев от менингококковой инфекции.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, менингококковая инфекция, социально-экономический ущерб, НКПП
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Брико Н. И., Волкова О. И., Королева И. С. и др. Оценка потенциальных выгод вакцинации против менингококковой инфекции детей в 9 и 12 месяцев с использованием прогностической математической модели. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 84–92. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-84-92>.

Благодарность

Авторы выражают особую благодарность д. фарм. н., доценту А.В. Рудаковой за консультативную помощь и ценные рекомендации при подготовке статьи.

* Для переписки: Волкова Ольга Игоревна, эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ovolkova08@mail.ru, +79035254523.
©Брико Н. И. и др.

Estimation of the Potential Benefits of Meningococcal Vaccination in Children at 9 and 12 Months of Age Using a Predictive Mathematical ModelNI Briko¹, OI Volkova^{**2}, IS Korolyova³, EO Kurilovich², LD Popovich², IV Feldblum⁴¹Sechenov University, Moscow, Russian Federation²Institute for Health Economics of Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation⁴Perm State Medical University Named After Academician E. A. Vagner**Abstract****Relevance.** To address the issue of including vaccines against meningococcal infection (MI) in the Russian National Immunization Schedule (NIS), convincing arguments must be presented that demonstrate not only epidemiological, but also economic benefits.**Aim** of this study was conducted to confirm them. **Materials & methods.** For calculating epidemiological consequences, a dynamic predictive simulation model was constructed to compare the potential epidemiological burden of the disease in the current vaccination scenario (no MI vaccination in the NIS) and a new scenario involving vaccination of children aged 9 and 12 months with the MenACWY-d vaccine. The epidemiological outlook for meningococcal infection was assessed based on the dynamics of the main indicators of its prevalence in the General population that developed in previous years, taking into account the impact of double vaccination of children at 9 and 12 months on the survival period of each age cohort vaccinated in 2019–2034. The aim is to assess the predicted socio-economic consequences for different scenarios: while maintaining the current vaccination algorithm and including in the NIS vaccination against MI of all children aged 9 and 12 months using mathematical modeling. **Results and discussion.** The greatest impact on reducing the number of clinical cases of the disease will be achieved in the age cohorts 0–1 years (-89%), 1–2 years (-84.5%), 3–6 years (-73.6%). Model calculations show that due to double vaccination of children under one year of age, 571 deaths can be expected to be prevented by 2034, which is equivalent to a reduction in losses of 40,509 years of life ahead and a social gain of 104.7 billion rubles in the monetary equivalent of the cost of these years (cumulative total). At the same time, taking into account the prevented cases of the disease, the total monetary equivalent of the benefits of society will begin to exceed the cost of vaccination earlier than in four years. Conclusions thus, even an underestimated estimate of benefits that does not take into account the total amount of damage prevented (prevention of 571 deaths, loss of 40,509 years of life and 104.7 billion rubles in monetary terms of the cost of years of life to come), indicates the obvious importance of expanding the NIS and including vaccination of children aged 9 and 12 months from meningococcal infection.**Keywords:** vaccination, meningococcal disease, socio-economic damage, immunization schedule**For citation:** Briko NI, Volkova OI, Korolyova IS et al. Estimation of the Potential Benefits of Meningococcal Vaccination in Children at 9 and 12 Months of Age Using a Predictive Mathematical Model. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 84–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-84-92>.**Acknowledgment**

The authors are especially grateful to Dr. Pharm. D., associate professor A.V. Rudakova for advice and valuable recommendations during the preparation of the article.

Введение

Достижения и проблемы вакцинопрофилактики на глобальном уровне в равной степени касаются и РФ. Российский национальный календарь профилактических прививок (НКПП) регулярно обновляется, и его последние редакции все больше соответствуют рекомендациям ВОЗ [1]. Однако профилактика ряда вакциноуправляемых инфекций представлена только в рамках НКПП по эпидемическим показаниям, что означает реагирование на угрозу вспышек инфекционных заболеваний в эпидемических очагах, вакцинацию определенных профессиональных групп и ограниченного числа лиц из групп риска, исходя исключительно из экономических возможностей регионов [2].

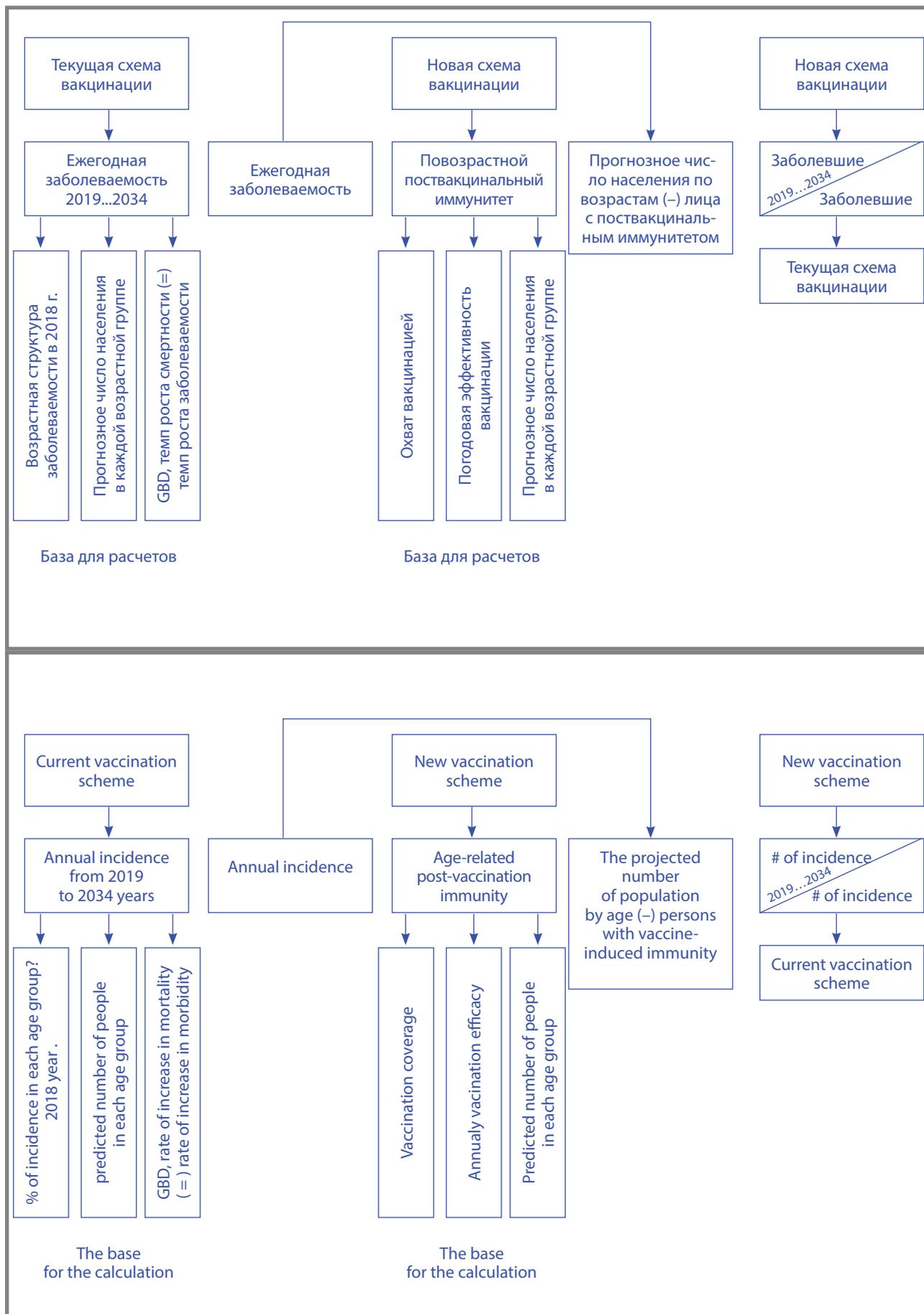
Примером подобного подхода может служить вакцинация против менингококковой инфекции (МИ), вызываемой бактерией *Neisseria meningitidis*. Осуществляемый охват прививками несоизмерен численности групп риска инфицирования, которые, согласно санитарно-эпидемиологическим правилам [3], должны быть планомерно привиты в межэпидемический период. Например, в трех категориях населения, входящих в группу риска (дети 0–5 лет, подростки 13–17 лет, ВИЧ-инфицированные), по состоянию на 2017 г. против МИ были привиты лишь ~0,8% взрослых и ~0,13% детей [4].

Между тем генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) представляют собой серьезную угрозу здоровью, поскольку характеризуются высоким уровнем полифункциональных

** For correspondence: Volkova Olga, expert, Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, ovolkova08@mail.ru, +79035254523. ©Briko NI et al.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 1. Схема расчета прогнозируемого бремени менингококковой инфекции
Figure 1. Scheme for calculating the projected burden of meningococcal infection



осложнений [5] и значительным риском летальности [6,7], что делает каждый случай МИ серьезной проблемой общественного здравоохранения [8,9].

Вакцинация против МИ четырехвалентной конъюгированной вакциной (MenACWY-D вакцина менингококковая полисахаридная (серогруппы А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином – Менактра®), показавшей свою высокую эффективность в снижении заболеваемости [10–13], входит в национальные календари прививок 34 стран, включая США, Канаду, Италию, Испанию, Нидерланды, Швейцарию, Англию, Грецию и др. [14]. Для решения вопроса о включении вакцинации против МИ и в российский НКПП должны быть представлены убедительные аргументы, свидетельствующие не только об эпидемиологических, но и экономических выгодах такого шага, для подтверждения которых и было проведено настоящее исследование.

Цель исследования – посредством математического моделирования оценить прогнозируемые

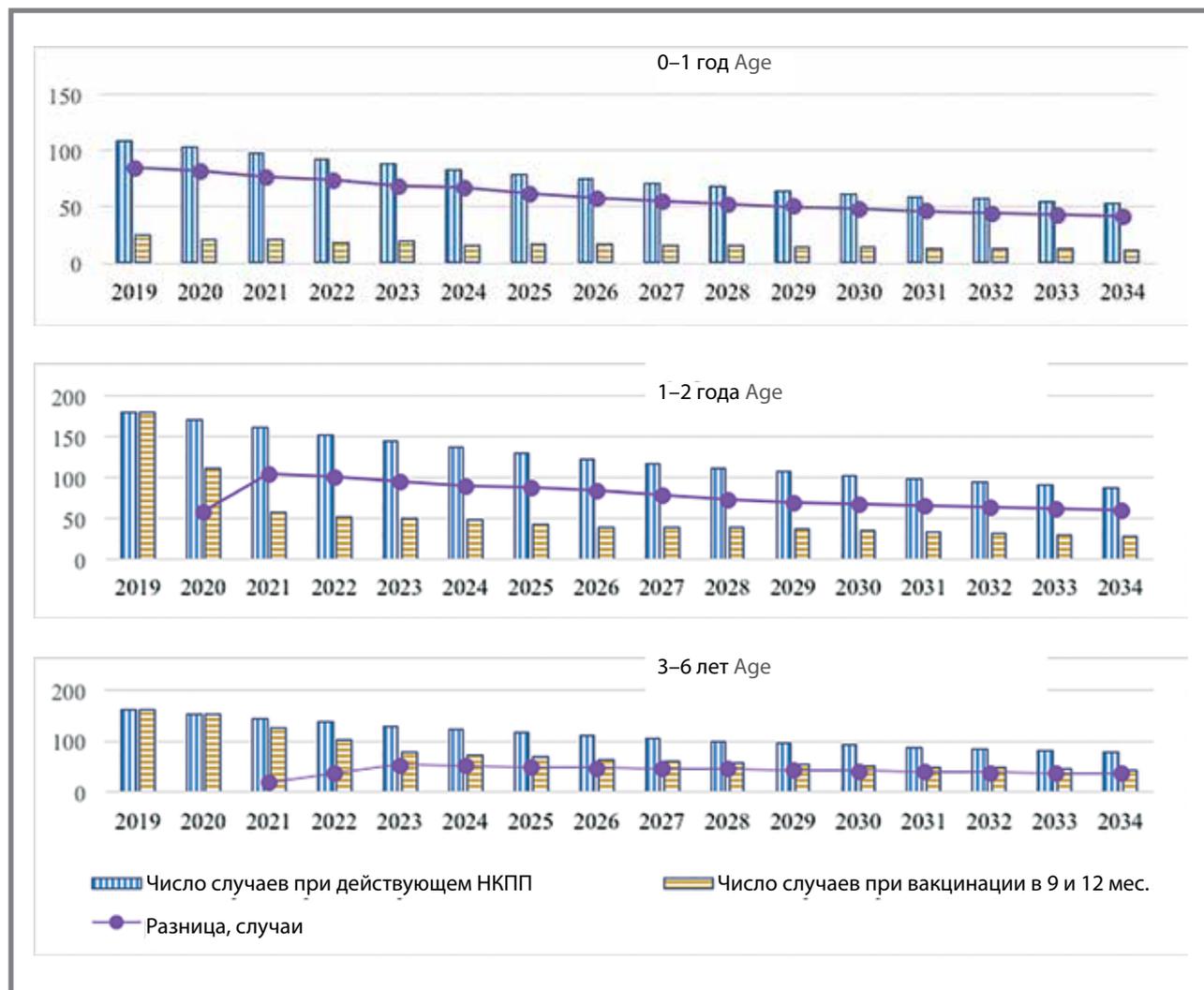
социально-экономические последствия при разных сценарных вариантах: при сохранении текущего алгоритма вакцинации и при включении в НКПП вакцинации против МИ всех детей в возрасте 9 и 12 месяцев.

Материалы и методы

Для расчетов эпидемиологических последствий была построена имитационная динамическая прогностическая модель, в рамках которой проводилось сравнение потенциального эпидемиологического бремени заболевания при текущем сценарии вакцинопрофилактики (отсутствии в НКПП вакцинации против МИ) и сценарии, предусматривающем вакцинацию всех детей в возрасте 9 и 12 мес. вакциной MenACWY-D.

Оценка эпидемиологической перспективы менингококковой инфекции проводилась на основе сложившейся в предыдущие годы динамики основных показателей ее распространенности в общей популяции [15] с учетом влияния двукратной

Рисунок 2. Прогнозное число случаев заболевания менингококковой инфекцией в возрастных группах 0–6 лет при разных алгоритмах вакцинации
Figure 2. Predicted number of cases of meningococcal disease in the age groups 0–6 years with different vaccination algorithms



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

вакцинации всех детей в 9 и 12 мес. Расчет проводился на период дожития каждой возрастной когорты, вакцинированной в 2019–2034 гг. В расчет принимались:

- число заболевших и умерших от заболевания в возрастном разрезе в конкретном году с учетом прогноза численности населения с распределением по возрастным группам [15,16];
- распределение предполагаемого числа случаев заболевания при разных сценариях с учетом длительности/напряженности постпрививочного иммунитета и повозрастной динамики его утраты [17].

В РФ, по официальным данным, часть случаев МИ приходится на детей 0–6 лет, у которых менингококк серогруппы В составляет ~28%. У подростков 13–17 лет доля менингококка группы В снижается. Даже с учетом вероятности роли менингококка группы В прогнозируемая эффективность вакцины для первого года с момента вакцинации составляет 82%. У взрослых вакцина предотвратит основную часть случаев МИ, т.к. серогруппа В встречается реже, чем у детей и подростков, что объясняет ее большую

клиническую эффективность в старших возрастных группах, превышающую в первый год 82%. Принимая во внимание отличия клинической (иммунологической) эффективности вакцины в разных возрастных когортах, определяемых долей менингококка группы В, эффективность вакцины Менактра® принимали в усредненном значении (82% для первого года после вакцинации и т. д.).

Понесенные затраты на закупку необходимого объема вакцин рассматривались как долгосрочные инвестиции здравоохранения в повышение качества человеческого капитала. При этом потенциально сохраненные жизни привитых детей обеспечивали потенциальный выигрыш государства/общества в виде монетарного эквивалента стоимости сохраненных лет жизни до возраста дожития каждой привитой когорты детей в соответствующем году. Данный подход был обусловлен продолжительным и отсроченным действием вакцинации с более длительным эффектом, чем простое действие поствакцинального иммунитета. Оценку потенциального выигрыша общества следует считать консервативной, поскольку она ограничивается

Таблица 1. Прогноз клинических случаев менингококковой инфекции в разных возрастных группах при текущем НКПП/вакцинации в 9 и 12 месяцев

Table 1. Prediction of clinical cases of meningococcal disease in different age groups in the current NVS and in case of vaccination at 9 and 12 months

Возраст Age	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
0-1	109/24	103/21	98/21	93/18	88/19	83/16	79/17	75/16
1-2	181/181	171/112	162/57	153/52	146/50	138/48	130/43	124/40
3	41/41	38/38	33/14	31/13	31/12	29/11	28/11	27/9
4	41/41	39/39	33/37	33/14	31/14	30/14	29/11	27/11
5	40/40	39/39	33/38	36/36	33/17	31/16	30/16	28/15
6	41/24	38/38	33/38	37/37	36/36	32/32	30/30	29/29
0-17	2094/2009	2032/1891	1960/1760	1908/1695	1859/1644	1796/1589	1718/1520	1652/1463
>17	1402/1402	1384/1384	1348/1348	1331/1331	1316/1316	1285/1285	1234/1234	1195/1195
Возраст Age	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034
0-1	71/16	67/15	64/14	62/14	59/13	57/13	55/12	53/12
1-2	117/39	112/39	107/37	102/35	98/33	94/31	91/30	88/28
3	26/9	25/9	23/8	22/8	21/8	21/7	20/7	19/7
4	26/9	25/9	24/9	23/8	22/8	21/8	20/7	20/7
5	26/14	25/12	24/12	23/11	22/11	21/10	21/10	20/10
6	27/27	26/26	25/25	24/24	23/23	22/22	21/21	20/20
0-17	1596/1417	1556/1386	1532/1370	1520/1364	1499/1349	1477/1333	1465/1325	1450/1314
>17	1165/1165	1148/1148	1144/1144	1153/1153	1149/1149	1144/1144	1146/1146	1146/1146

Примечание: в расчетах исходили из предположения, что недооценка случаев заболевания МИ у населения в возрасте 7 лет и старше составит 3,1 раза (нетипичное течение, отсутствие лабораторной верификации возбудителя заболевания) [21].

Note: the calculations were based on the assumption that the underestimation of MI cases in the population aged 7 years and older will be 3.1 times (atypical course, lack of laboratory verification of the causative agent) [21].

исключительно потенциальной выгодой от сохранения жизни только самих привитых когорт детей и не учитывает мультипликативного эффекта от предотвращения смерти привитых когорт (например, рождения у них детей). Алгоритм расчетов состоял из нескольких этапов, представленных в виде блок-схемы на рисунке 1.

Поствакцинальный иммунитет в каждой возрастной группе рассчитывали по формуле 1:

$$N_j' = \sum_{i=0, j=2019}^{i=5, j=2034} K_i * P_{j-i} * C_{j-i} \quad (\text{формула 1})$$

N_j' – потенциальное число детей, у которых будет выработан поствакцинальный иммунитет и которые не заболеют в j -ом году ($j=2019...2034$);

N_j – значение численности населения соответствующего возраста в j -ом году ($j = 2019...2034$);

K_i – клиническая эффективность вакцинации на i -ом году;

P_j – охват вакцинацией в j -ом году ($j = 2019...2034$).

Затем из прогнозной возрастной численности населения в соответствующем году вычитали

число потенциально приобретших поствакцинальный иммунитет с учетом его годового снижения. В отношении оставшегося населения предполагали, что его ежегодная по возрасту заболеваемость соответствует заболеваемости при текущей схеме вакцинации. С учетом всех перечисленных факторов влияния прогнозировали ежегодную заболеваемость МИ в разных возрастных группах. Прогноз ежегодного числа смертей в связи с заболеваемостью менингококковой инфекцией при каждом сценарии делался с использованием данных Глобального бремени болезней.

На основе полученных данных проводился расчет монетарного эквивалента экономического ущерба и оценивалась величина его предотвращения при включении в НКПП вакцинации против МИ детей в 9 и 12 месяцев. С этой целью использовали расчетную величину средней стоимости статистической жизни, учитывающую все расходы бюджета, направляемые на цели, связанные с поддержкой и развитием человеческого капитала в каждый год рассматриваемого периода. В основу расчета легла доработанная авторами модель оценки стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья [19]. Инфляционные процессы учитывались согласно «Прогноза социально-экономического

Таблица 2. Социально-экономические выгоды включения вакцинации от МИ в НКПП
Table 2. Socio-economic benefits of meningococcal vaccination inclusion in the NVS

Годы Years	Число предотвращенных смертей благодаря вакцинации от МИ в 9 и 12 мес. Number of fatal cases prevented due to vaccination at 9 and 12 months	Число лет предстоящей жизни за счет предотвращенных смертей Number of years of life years gained due to prevented deaths	Монетарный эквивалент стоимости лет предстоящей жизни (накопительным итогом) Monetary equivalent of the life years gained (cumulative total)
2019	24	1 634	3 193 225 708 руб. RUB
2020	38	2 603	8 584 800 728 руб. RUB
2021	51	3 552	16 121 536 751 руб. RUB
2022	53	3 687	24 413 349 154 руб. RUB
2023	52	3 638	32 798 141 638 руб. RUB
2024	48	3 372	40 765 315 818 руб. RUB
2025	43	3 074	48 465 438 115 руб. RUB
2026	39	2 804	55 666 399 686 руб. RUB
2027	35	2 539	62 580 149 384 руб. RUB
2028	32	2 316	69 047 895 243 руб. RUB
2029	30	2 148	75 196 359 977 руб. RUB
2030	28	2 010	81 297 860 057 руб. RUB
2031	26	1 900	87 213 255 031 руб. RUB
2032	25	1 812	92 997 841 662 руб. RUB
2033	24	1 749	98 919 953 657 руб. RUB
2034	23	1 671	104 723 643 851 руб. RUB

Таблица 3. Социально-экономическая эффективность охвата вакцинацией детей до года
Table 3. Socio-economic efficiency of vaccination coverage for children under one-year-old

Годы Years	Монетарный эквивалент стоимости лет предстоящей жизни (накопительным итогом) Monetary equivalent of the life years gained (cumulative total)	Расходы на вакцины (MenACWY-D) MenACWY-D Vaccination costs	Соотношение экономического выигрыша общества от предотвращенных смертей и расходов на вакцины The ratio of society's economic gain from prevented deaths to vaccination costs
2019	3 193 225 708 руб. RUB	9 659 490 000 руб. RUB	0,33
2020	8 584 800 728 руб. RUB	9 690 350 000 руб. RUB	0,44
2021	16 121 536 751 руб. RUB	9 284 480 000 руб. RUB	0,85
2022	24 413 349 154 руб. RUB	9 134 220 000 руб. RUB	1,33
2023	32 798 141 638 руб. RUB	8 710 550 000 руб. RUB	1,84
2024	40 765 315 818 руб. RUB	8 956 180 000 руб. RUB	2,31
2025	48 465 438 115 руб. RUB	8 595 530 000 руб. RUB	2,76
2026	55 666 399 686 руб. RUB	8 349 970 000 руб. RUB	3,29
2027	62 580 149 384 руб. RUB	8 172 910 000 руб. RUB	3,79
2028	69 047 895 243 руб. RUB	8 052 340 000 руб. RUB	4,26
2029	75 196 359 977 руб. RUB	7 946 700 000 руб. RUB	4,70
2030	81 297 860 057 руб. RUB	7 887 360 000 руб. RUB	5,13
2031	87 213 255 031 руб. RUB	7 868 620 000 руб. RUB	5,54
2032	92 997 841 662 руб. RUB	7 877 390 000 руб. RUB	5,91
2033	98 919 953 657 руб. RUB	7 918 040 000 руб. RUB	6,26
2034	104 723 643 851 руб. RUB	8 022 440 000 руб. RUB	6,57

развития Российской Федерации на период до 2036 года» Минэкономразвития России (базовый сценарий) [20].

При расчете предотвращенных потерь исходили из предположения, что после вакцинации (с учетом длительности иммунитета и скорректированной заболеваемости в вакцинированной возрастной когорте) потенциальная продолжительность жизни будет аналогична предполагаемому среднему возрасту дожития для данной возрастной когорты [16].

Результаты и обсуждение

Как показали расчеты, потенциальные последствия включения вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в действующий Национальный календарь профилактических прививок будут весьма существенными. Двукратная вакцинация детей до 12 месяцев в сравнении с ее отсутствием в текущей практике окажет наибольшее влияние на снижение прогнозируемого числа клинических случаев заболевания именно в этой возрастной когорте: в горизонте пятнадцати лет – на 89%. Не менее мощный эффект ожидается и в возрастных группах 1–2 года (-84,5%) и 3–6 лет (-73,6%) (рис. 2). С учетом того, что доля детей от 0 до 6 лет в возрастной структуре заболевших менингококковой

инфекцией составляет 49,8%, а риск летального исхода тем выше, чем меньше возраст заболевшего ребенка [15], вакцинацию детей до года следует считать адекватным решением задачи по снижению частоты случаев ГФМИ.

На иные возрастные группы влияние вакцинации в 9 и 12 месяцев невелико: максимальный размах долевых различий между текущим и новым сценарием в отдельные годы не превышает 6,8%, сохраняя его среднее значение около 5% на протяжении всего прогнозного периода (табл. 1).

Итогом вакцинации является не только предотвращение случаев заболевания, но и сохранение жизней. При менингококковой инфекции основной экономический ущерб для общества связан преимущественно с высокой смертностью. Величины расчетного предотвращения числа смертей от МИ в случае вакцинации детей в возрасте 9 и 12 месяцев, потенциального числа предстоящих лет сохраненных жизней до прогностической средней продолжительности жизни и их монетарный эквивалент в каждой возрастной когорте приведены в таблице 2.

Расчетная модель демонстрирует, что при условном сопоставлении монетарного эквивалента потенциальных общественных выгод, увеличивающихся

с каждым последовательным циклом вакцинации, со стоимостью годового цикла вакцинации (при сохранении нынешних ценовых параметров вакцины MenACWY-D в течение всего прогностического периода – до 2034 г.) превалирование накапливаемых годовых выгод над ежегодными расходами (экономическая эффективность охвата вакцинацией детей до года) будет достигнуто уже после третьего года действия нового НКПП (таблица 3).

Следует обратить внимание на то, что в приведенных расчетах не приняты во внимание экономические выгоды общества от предупреждения нефатальных исходов ГФМИ, хотя очевидно, что лечение этого заболевания требует отвлечения общественных ресурсов. Это обстоятельство продиктовано невозможностью корректной оценки потенциальной стоимости болезни в среднесрочном периоде в связи с различающимися тарифами на терапию инфекционных заболеваний как в разных регионах России, так и в разные временные периоды. Кроме того, в метрике Глобального бремени болезней доля потерь лет жизни в связи с преждевременной смертью превалирует над

потерями в связи с заболеваемостью менингококковой инфекцией в соотношении 79,5% к 20,5%. Однако авторы настаивают, что при оценке соотношения затрат на вакцинацию и монетарного эквивалента выгод все же крайне важно учесть, что снижение заболеваемости за счет расширения НКПП также вносит заметный, хотя и сложно поддающийся оценке вклад в общественные экономические выгоды. Это означает, что расчетные данные таблицы 3 следует считать консервативными, а предположение, что суммарный монетарный эквивалент выгод общества начнет превышать расходы на вакцинацию раньше, чем на четвертый год расширения НКПП, вполне обоснованным.

Таким образом, даже заниженная оценка выгод, не учитывающая всего объема предотвращенного ущерба (предотвращения 571 случая смерти, потерь 40 509 лет жизни и 104,7 млрд руб. в монетарном эквиваленте стоимости лет предстоящей жизни), свидетельствует в пользу очевидной важности расширения НКПП и включения в него вакцинации детей в возрасте 9 и 12 месяцев от менингококковой инфекции.

Литература

- Steinglass R. Routine immunization: an essential but wobbly platform. *Global Health: Science and Practice*, November. 2013;1(3):295–301
- Ковтун О. П., Романенко В. В., Казакевич Н. В., Саввина Н. В. Региональная программа вакцинопрофилактики: пути создания, достижения и перспективы. // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. - Т. 7. - № 4. - С. 19–24.
- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции», зарегистрированы в Минюст России 9 января 2019 г. № 53254.
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году» Роспотребнадзор РФ. Электронный ресурс. Доступно на: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145
- Vyse, A., Anonychuk, A., Jakel, A., et al. The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013;11(6):597–604.
- Rosenstein, N.E., Perkins, B.A., Stephens, D.S., et al. Meningococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(18):1378–1388.
- Thompson, M.J., Ninis, N., Perera, R., et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367(9508):397–403.
- Cohn, A.C., MacNeil, J.R., Harrison, L.H., et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998–2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(2):184–191.
- Chang, Q., Tzeng, Y.L., Stephens, D.S. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin. Epidemiol.* 2012;4:237–245.
- Lawrence, C. K., Boggess, K.A., & Cohen-Wolkowicz, M. Bacterial Meningitis in Infants. *Clin. Perinatol.* 2015;42(1):29–45.
- Larrauri, A., Cano, R., Garcia, M., & Mateo, S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine.* 2005;23:4097–4100.
- Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, et al. Meningococcal meningitis surveillance in the African meningitis belt, 2004–2013. *Clin Infect Dis* 2015;61(Suppl 5):S410–S415.]
- Diomande FV, Djingarey MH, Daugla DM, et al. Public health impact after the introduction of PsA-TT: The first 4 years. *Clin Infect Dis* 2015;61(Suppl 5):S467–S472]
- WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. Доступно на: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (по состоянию на 20.08.2020)
- Роспотребнадзор РФ. Форма федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», годовая, 2019.
- Федеральная служба государственной статистики. Доступно на: <https://www.gks.ru/folder/12781> (дата обращения 20.08.2020).
- Cohn, A.C., MacNeil, J.R., Clark, T.A., et al. Centers for Disease, C., Prevention: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2013 Mar 22;62(RR-2):1–28.
- Safadi MA, Bettinger JA, Maturana GM et al. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Review of Vaccines.* 2014;14(4):1–13.
- Прогноз социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2036 года» Минэкономразвития России (базовый сценарий). Доступно на: <http://old.economy.gov.ru/minec/about/structure/depmacro/201828113> (дата обращения 20.08.2020).
- Прохоров Б. Б., Шмаков Д. И. Оценка стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья//Проблемы прогнозирования. – 2002. № 3. – С. 125–135.
- Gómez J. A., Malbrán P. Wetzler, et al. Estimation of the real burden of invasive meningococcal disease in Argentina. *Epidemiology & Infection*, 2019;V.147, e311.

References

- Steinglass R. Routine immunization: an essential but wobbly platform. *Global Health: Science and Practice*, November. 2013;1(3):295–301.
- Kovtun OP, Romanenko VV, Kazakevich NV, Savvina NV. Regional vaccine prevention program: ways of creation, achievements and prospects. *Pediatric Pharmacology*. - 2010. - T. 7. - No. 4. - P. 19–24 (In Russ.).
- Sanitary and Epidemiological Rules of SP 3.1.3542-18 «Prevention of meningococcal infection» registered with the Ministry of Justice of Russia on January 9, 2019. No. 53254 (In Russ.).
- Adapted from the State Report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017» Rosпотребнадзор of the Russian Federation. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145 (In Russ.).
- Vyse, A., Anonychuk, A., Jakel, A., et al. The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013;11(6):597–604.
- Rosenstein, N.E., Perkins, B.A., Stephens, D.S., et al. Meningococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(18):1378–1388.
- Thompson, M.J., Ninis, N., Perera, R., et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367(9508):397–403.
- Cohn, A.C., MacNeil, J.R., Harrison, L.H., et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998–2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(2):184–191.
- Chang, Q., Tzeng, Y.L., Stephens, D.S. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin. Epidemiol.* 2012;4:237–245.
- Lawrence, C. K., Boggess, K.A., & Cohen-Wolkowicz, M. Bacterial Meningitis in Infants. *Clin. Perinatol.* 2015;42(1):29–45.
- Larrauri, A., Cano, R., Garcia, M., & Mateo, S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine.* 2005;23:4097–4100.
- Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, et al. Meningococcal meningitis surveillance in the African meningitis belt, 2004–2013. *Clin Infect Dis* 2015;61(Suppl 5):S410–S415.]
- Diomande FV, Djingarey MH, Daugla DM, et al. Public health impact after the introduction of PsA-TT: The first 4 years. *Clin Infect Dis* 2015;61(Suppl 5):S467–S472]

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

14. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary. Available at: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (as of 08/20/2020)
15. Rosпотребнадзор RF. Federal statistical observation form No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases», annual, 2019
16. Federal State Statistics Service. Available at: <https://www.gks.ru/folder/12781> (date of treatment 08/20/2020) (In Russ.).
17. Cohn, A.C., MacNeil, J.R., Clark, T.A., et al. Centers for Disease, C., Prevention: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2013 Mar 22;62(RR-2):1–28.
18. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM et al. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Review of Vaccines.* 2014;14(4):1–13.
19. Forecast of socio-economic development of the Russian Federation for the period up to 2036 by the Ministry of Economic Development of Russia (baseline scenario). Available at: <http://old.economy.gov.ru/minec/about/structure/depmacro/201828113> (date of treatment 08/20/2020)
20. Prokhorov B.B., Shmakov D.I. Estimation of the cost of statistical life and economic damage from health losses. *Problems of forecasting.* 2002;3:125–135 (In Russ.).
21. Gómez J. A., Malbrán P. Wetzler, et al. Estimation of the real burden of invasive meningococcal disease in Argentina. *Epidemiology & Infection*, 2019;V.147, e311.

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, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2. +7 (499) 248 04 13. Ведущий научный сотрудник ЦНИИ эпидемиологии. +7 (499) 248 04 13, nbriko@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>, Author ID–7004344976.
- **Ольга Игоревна Волкова** – эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ovolkova08@mail.ru, +79035254523.
- **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: 0000-0003-0578-146X.
- **Екатерина Олеговна Курилович** – эксперт Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, k-ekaterina-o@mail.ru, +79629421561.
- **Лариса Дмитриевна Попович** – директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, ldpopovich@hse.ru, +79261432443.
- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России. +79128853236, irinablum@mail.ru, ORCID 0000-0003-4398-5703.

Поступила: 30.09.2020. Принята к печати: 12.10.2020.

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, nbriko@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>. Author ID-7004344976.
- **Olga I. Volkova** – expert of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. ovolkova08@mail.ru, +79035254523.
- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory epidemiology of meningococcal infection and bacterial meningitis of the Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. irina-korol@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0578-146X.
- **Ekaterina O. Kurilovich** – expert of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. k-ekaterina-o@mail.ru, +79629421561.
- **Larisa D. Popovich** – director of Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics. ldpopovich@hse.ru, +79261432443.
- **Irina V. Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Epidemiology of State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation, Perm. +79128853236, irinablum@mail.ru, ORCID 0000-0003-4398-5703.

Received: 30.09.2020. Accepted: 30.09.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-93-97>

Опоясывающий герпес: эпидемиологические особенности заболеваемости в 2019 году

А. Н. Каира*^{1,2}, В. Ф. Лавров^{1,2}¹ ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова», Москва² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность проблемы опоясывающего герпеса (лишая) состоит в его широком распространении в мире, высоких показателях заболеваемости в значительной части субъектов Российской Федерации, а также тяжести осложнений, вызываемых этой инфекцией. **Целью** исследования был анализ эпидемиологических особенностей заболеваемости опоясывающим герпесом на территории России. **Материалы и методы.** Эпидемиологический анализ заболеваемости опоясывающим герпесом на территории РФ проводился с использованием данных официальной статистики. **Результаты и обсуждение.** В 2019 г. в целом ряде административных образований РФ отмечалась неблагоприятная эпидемическая ситуация, связанная с заболеваемостью опоясывающим герпесом. В некоторых регионах цифры заболеваемости существенно превышали среднероссийские показатели, наиболее уязвимыми были лица пожилого возраста. Выяснилось, что существующие методы профилактики опоясывающего герпеса, направленные, главным образом, на пропаганду здорового образа жизни и гигиеническое воспитание населения, не приносят желаемых результатов, уровень заболеваемости опоясывающим герпесом (вторичной VZV-инфекцией) остаётся высоким. **Выводы.** Анализ заболеваемости опоясывающим герпесом за отчётный период демонстрирует необходимость постоянного статистического учета распространения данной инфекции на территории России, актуализирует проведение полноценного эпидемиологического надзора и организации системы профилактических мероприятий, в основу которых должна быть заложена разработка, производство и практическое применение отечественной вакцины против опоясывающего герпеса.

Ключевые слова: опоясывающий герпес, заболеваемость, эпидемиология, эпидемическая ситуация, профилактические мероприятия, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: А. Н. Каира, В. Ф. Лавров. Опоясывающий герпес: эпидемиологические особенности заболеваемости в 2019 году. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 93–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-93-97>.

Herpes zoster: Epidemiological Features of the Incidence in 2019

AN Kaira**^{1,2}, VF Lavrov^{1,2}¹ I. I. Mechnikov research Institute, Moscow² Russian Medical Academy Continuous Professional Education, Moscow

Abstract

The urgency of the problem of herpes zoster (shingles) consists in its wide distribution in the world, high incidence rates in a significant part of the subjects of the Russian Federation, as well as the severity of complications caused by this infection. **The aim** of the study was to analyze the epidemiological characteristics of the incidence of herpes zoster in Russia. **Materials and methods.** Epidemiological analysis of the incidence of herpes zoster in the Russian Federation was conducted using official statistics. **Results and discussion.** In 2019, in a number of administrative divisions of the Russian Federation, there was a poor epidemic situation associated with the incidence of herpes zoster. In some regions, the incidence rates were significantly higher than the national average, and the elderly were the most vulnerable. It turned out that the existing methods of prevention of herpes zoster, aimed mainly at promoting a healthy lifestyle and hygienic education of the population, do not bring the desired results, and the incidence of herpes zoster (secondary VZV infection) remains high. **Conclusions.** The analysis of the incidence of herpes zoster during the reporting period demonstrates the need for constant statistical accounting of the spread of this infection on the territory of Russia, actualizes the conduct of full-fledged epidemiological surveillance and the organization of a system of preventive measures, which should be based on the development, production and practical application of a domestic vaccine against herpes zoster.

Keywords: herpes zoster, incidence, epidemiology, epidemic situation, preventive measures, vaccination

No conflict of interest to declare.

* Для переписки: Каира Алла Николаевна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики вирусных инфекций Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного последилового 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. Sci. (Med.), leading researcher of the laboratory diagnosis of viral infections of Scientific-research Institute of vaccines and sera them. I. I. Mechnikov; Professor of Epidemiology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, 5a Maly Kazenny Lane, Moscow 105064, Russia +7(977) 455-88-30, allakaira@inbox.ru. ©Kaira AN et al.

For citation: Kaira AN, Lavrov VF. Herpes zoster: Epidemiological Features of the Incidence in 2019. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 93–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-93-97>.

Введение

Заболевание опоясывающим герпесом (лишаем) возникает в результате эндогенной реактивации вируса *Varicella Zoster* (VZV), пожизненно персистирующего в состоянии латенции в ганглиях центральной и вегетативной нервных систем любого человека, когда-либо переболевшего ветряной оспой. Повышенному риску реактивации VZV и, как следствие, развитию вторичной VZV-инфекции (опоясывающего герпеса) более всего подвержены лица старше 50 лет с физиологически обусловленным, связанным с возрастом, снижением функциональной активности адаптивного иммунитета. Болезнь может также поражать молодых людей и лиц среднего возраста, страдающих приобретённым иммунодефицитом, вызванным, например, ВИЧ-инфекцией или другими причинами [1–5]. Опоясывающий герпес относится к категории тяжёлых, крайне болезненных, изнуряющих человека заболеваний, часто сопровождаемых такими серьёзными осложнениями, как постгерпетическая невралгия, васкулопатия, некроз сетчатки и некоторыми другими, что значительно ухудшает качество жизни больных. Основной и пока безальтернативной мерой борьбы с опоясывающим герпесом, так же как и с ветряной оспой, является профилактика этого заболевания с помощью иммунизации [1,5–7]. Увеличение продолжительности жизни населения Земли и связанное с этим нарастание в популяции числа пожилых людей, а также лиц страдающих иммунодефицитами, приводит к росту численности больных опоясывающим герпесом. Сложившаяся ситуация требует проведения более действенных профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости этой несомненно опасной вирусной инфекцией. Исследования, проведенные в 27 странах Европы, показали, что уровень заболеваемости опоясывающим герпесом колеблется от 2,0 до 4,6 на 1000 населения [3, 4]. В частности в Италии заболеваемость опоясывающим герпесом в 1999, 2004 и 2010 гг. составляла соответственно 4,14; 1,59 и 6,31 на 1000 человек в год [5, 6]. В США ежегодно регистрируется от 600 000 до 1 000 000 случаев опоясывающего герпеса. Заболеваемость населения Северной Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона в среднем составляет 3–5 на 1000 населения в год.

Цель данной работы – определение масштаба распространения заболеваемости опоясывающим герпесом в 85 субъектах РФ, уровня заболеваемости в разных возрастных группах населения России, а также сравнительный анализ заболеваемости жителей городов и сел. Необходимо отметить, что до 2019 г. достоверных сведений о распространении заболеваемости опоясывающим герпесом

среди граждан Российской Федерации практически не было, статистическая отчетность, непосредственно связанная с этим заболеванием, должным образом не велась, информационная база, позволяющая достоверно оценивать эпидемическую ситуацию и проводить качественный эпидемиологический надзор за распространением опоясывающего герпеса на территории страны, отсутствовала [1].

Материалы и методы

Нами был проведен анализ официальных статистических данных Росстата, МЗ РФ, Роспотребнадзора по заболеваемости опоясывающим герпесом на территории Российской Федерации в 2019 г. (ф. № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по РФ за 2019 г.). Обработка материала проводилась с использованием таблиц Excell, применялись методы вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

По данным официальной статистической отчетности, в 2019 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 19 223 случая заболевания опоясывающим герпесом. Показатель заболеваемости – 13,09 на 100 тыс. населения страны. Удельный вес опоясывающего герпеса в структуре всей инфекционной заболеваемости – 0,05%. Столь низкие цифры, вероятнее всего, не отражают реальных масштабов заболеваемости и связаны, прежде всего, с тем, что официальная регистрация вторичной VZV-инфекции стала проводиться лишь недавно, начиная с 2019 г. По официальным данным, заболеваемость опоясывающим герпесом регистрировалась в 74 из 85 территориальных образований России. При этом в 10 регионах не было зарегистрировано ни одного случая болезни. Опоясывающий герпес не регистрировался в Калмыкии, Дагестане, Ингушетии, Северной Осетии-Алании, Чечне, Тыве, Камчатском крае, Чукотском АО, Сахалинской обл. и Еврейской АО, что, вероятнее всего, указывает на неготовность медицинских работников указанных регионов своевременно верифицировать и регистрировать это заболевание. При этом наиболее высокий уровень заболеваемости в стране был зарегистрирован в Сибирском федеральном округе (ФО) – 22,77 на 100 тыс. населения. В Кемеровской обл. – 38,44 и Красноярском крае – 28,97. Среднероссийский показатель превышен в Уральском (20,0) и Приволжском ФО (15,59). Значительный уровень заболеваемости выявлен в Челябинской обл. – 36,19 и Ямало-Ненецком АО – 21,8, в Удмуртии – 56,28, Чувашии – 46,53, а также в Ульяновской обл. (40,88 на 100 тыс. населения). Высокие цифры

заболеваемости регистрировались в Курской (70,6) и Брянской (49,2) областях и г. Севастополе (63,4).

Таким образом, на значительной территории РФ, преимущественно в Сибири и средневропейской части страны, в 2019 г. были выявлены высокие показатели заболеваемости опоясывающим герпесом, что вызывает обоснованное беспокойство медицинского сообщества и требует безотлагательного усиления эффективности мер профилактики, направленных, прежде всего, на снижение распространения инфекции. Нам также представляется целесообразным проведение научных исследований, связанных с изучением причин повышенной заболеваемости данной инфекцией и эпидемиологических особенностей её распространения на указанных территориях.

Показано, что заболеваемость опоясывающим герпесом в городах и сельской местности, как правило, имеет существенные отличия. Так, исследование, проведенное в КНР, установило увеличение заболеваемости в городах (7,65 на 1000 человек в год) по сравнению с сельской местностью (2,06 на 1000 человек в год). В Нидерландах заболеваемость среди городского населения также была достоверно выше, чем у сельских жителей этой страны [5]. В республике Таджикистан уровень заболеваемости более высок среди городского населения по сравнению с сельским (66,7% против 33,3%) [2, 3].

По итогам 2019 г. в Российской Федерации показатель заболеваемости сельского населения составил 5,93 на 100 тыс., что более чем в 2,5 раза ниже заболеваемости среди жителей городов (15,5 на 100 тыс. населения).

Установлено, что заболеваемость опоясывающим герпесом растет по мере увеличения возраста

пациентов [2,3,6]. Это подтверждено, в частности, результатами популяционного анализа, проведенного в Корее. Сообщалось, что заболеваемость варьировала от 2,0 на 1000 человек в год среди детей, до 21,8 на 1000 человек в год среди лиц в возрасте 70–79 лет. Пик заболеваемости был задокументирован в возрастной группе 60–69 лет, при этом среди лиц преклонного возраста (старше 80 лет) заболеваемость была ниже [5].

В Республике Таджикистан подавляющее большинство заболевших входят в старшие возрастные группы (68,9%), что, очевидно, связано со снижением иммунитета и наличием различных сопутствующих заболеваний [2].

В России доля заболевших детей и подростков в возрасте до 17 лет в рассматриваемый год составила около 10,0%, взрослых – 90,0%, показатели заболеваемости среди детей были ниже в 2,5 раза, чем у взрослого населения (табл. 2).

Известно, что заболеваемость опоясывающим герпесом, как правило, носит спорадический характер, эпидемических вспышек болезни не бывает, так как опоясывающий герпес возникает в результате реактивации инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы. Считается, что в отличие от ветряной оспы опоясывающий герпес не имеет сезонности, однако ряд авторов считают, что этому заболеванию всё же присуща определённая сезонность. Так, в Северном полушарии заболеваемость выше в холодное время года [1,2,6,7]. В Российской Федерации заболеваемость опоясывающим герпесом, как и везде, носит спорадический характер, наблюдаемое обострение эпидемической обстановки чаще всего происходит в холодное время года, что, вероятно, связано с сезонным ослаблением функциональной активности адаптивного

Таблица 1. Заболеваемость опоясывающим герпесом в федеральных округах Российской Федерации
Figure 1. Incidence of Herpes zoster in the Federal districts of the Russian Federation

Федеральные округа Federal district	Показатели заболеваемости на 100 тыс. населения Morbidity rates per 100,000 population
Центральный Central	12,5
Северо-Западный Northwestern	8,1
Южный Southern	8,18
Северо-Кавказский North Caucasian	0,49
Приволжский Privolzhsky	15,59
Уральский Ural	20,0
Сибирский Siberian	22,77
Дальневосточный Far Eastern	9,63

Таблица 2. Заболеваемость опоясывающим герпесом в Российской Федерации в различных возрастных группах в 2019 г.

Figure 2. Incidence of Herpes zoster in the Russian Federation in various age groups in 2019

Возрастная группа Age group	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения данной возрастной группы Morbidity rate per 100,000 population of this age group
До 1-го года age	0,61
1–2 года age	1,33
3–6 лет age	3,44
0–14 лет age	5,49
0–17 лет age	5,83
Взрослое население 18 лет и старше Adults 18 and over	14,9

иммунитета, контролирующего характер течения вторичной VZV-инфекции [6]. Необходимо также отметить, что в 2019 г. сведений о случаях смерти, связанных с заболеваемостью опоясывающим герпесом, на территории РФ зарегистрировано не было.

Эпидемиологический надзор за заболеваемостью опоясывающим герпесом в Российской Федерации должен осуществляться в соответствии с СП 3.1.3525-18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая». Однако в связи с отсутствием накопительной базы данных это заболевание долгое время было вне поля зрения органов здравоохранения, включая врачей-эпидемиологов. И это несмотря на то, что Zoster является очень тяжёлым заболеванием и в более чем в 50% случаев вызывает серьезные осложнения [4–6]. К сожалению, в настоящее время профилактические мероприятия, направленные на ограничение заболеваемости опоясывающим герпесом, отличаются крайней неэффективностью, что связано с отсутствием в их составе единственного и пока безальтернативного средства активной специфической профилактики этого заболевания – вакцинации. Живые вакцины, используемые во всём мире для профилактики ветряной оспы, созданные на основе вакцинного штамма VZV (vОка), предотвращают развитие первичной VZV-инфекции, вызываемой диким штаммом вируса. Считается, что эффективность вакцины против опоясывающего герпеса, сконструированной на той же основе, что и вакцина против ветрянки, обусловлена потенцирующим влиянием препарата на клеточное звено адаптивного иммунитета пожилых людей. Действие данного препарата в определённой степени напоминает иммунологические последствия контакта взрослого человека, ранее переболевшего ветряной оспой, вызванной диким вирусом.

Заключение

Таким образом, в Российской Федерации в настоящее время впервые формируется цифровая база данных по заболеваемости опоясывающим герпесом.

Несмотря на то, что мониторинг заболеваемости опоясывающим герпесом был ограничен одним годом, стало известно, что в ряде субъектов РФ протекает интенсивный эпидемический процесс опоясывающего герпеса с характерной территориальной неравномерностью распространения инфекции. При этом наиболее интенсивный характер заболеваемости наблюдается среди жителей городов, а самой уязвимой группой населения являются лица пожилого возраста и пациенты с иммунодефицитом. Очевидно, что при дальнейшем совершенствовании системы регистрации опоясывающий герпес закономерно пополнит список социально значимых инфекционных болезней, что обусловлено высокими показателями заболеваемости и тяжестью вызываемых осложнений.

Проводимые в настоящее время профилактические мероприятия не оказывают существенного влияния на уровень заболеваемости и сводятся в основном к информированию населения и пропаганде здорового образа жизни. Требуется внедрение более эффективных мер профилактики и, в первую очередь, проведение плановой иммунизации лиц пожилого возраста и пациентов с иммунодефицитом.

Проведенный анализ заболеваемости опоясывающим герпесом показал важность организации эпидемиологического надзора за этой инфекцией, а также внедрения системы профилактических мероприятий, в основе которых должны быть разработка, производство и практическое применение отечественной вакцины против опоясывающего герпеса.

Литература

1. Афонина Н. М., Михеева И. В., Лыткина И. Н. Эпидемиологические характеристики опоясывающего лишая. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2013. – №1(68). – С. 69–73.
2. Исаева М. С., Мирзоева М. Т. Эпидемиологические аспекты опоясывающего герпеса в г. Душанбе. *Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны» Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино*. 2012. – № 3. – С. 145–148.
3. Исаева М. С., Мирзоева М. Т., Олисова О. Ю., Кочергин Н. Г. «Клинико-эпидемиологические особенности опоясывающего герпеса в Таджикистане». // *Российский журн. кожных и венерических болезней*. 2018. Том: 21. № 2. С. 81–84.
4. Лавров В. Ф., Казанова А. С., Кузин С. Н. и др. // *Ветряная оспа и опоясывающий лишай: особенности заболеваемости и клинических проявлений. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2011. – № 3. – С. 54–61.
5. Лавров В. Ф., Свитич О. А., Казанова А. С. и др. // *Varicella zoster-вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование in vivo. Ж. микробиол.* 2019. – № 4. – С. 82–89.
6. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. *Epidemiology, treatment and prevention of Herpes zoster: A comprehensive review. J Dermatol Venereol Leprol*. 2018. Май–июнь; 84(3):251–262.
7. Чистенко Г. Н., Гузовская Т. С. Эпидемиологические особенности заболеваемости ветряной оспой в Беларуси. // *Санитарный врач*. 2015; 4:30–37.

References

1. Afonina N. M., Mikheeva I. V., Lytkina I. N. *Epidemiological characteristics of shingles. Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2013;1(68):69–73.
2. Isaeva M. S., Mirzoeva M. T. *Epidemiological aspects of herpes zoster in Dushanbe. Scientific and medical journal «Avicenna Bulletin» of the Abuali ibni Sino Tajik state medical University*. 2012;3:145–148.
3. Isaeva M. S., Mirzoeva M. T., Oliysova O. Yu., Kochergin N. G. *Clinical and epidemiological features of Herpes zoster in Tajikistan. Russian journal. Skin and venereal diseases*. 2018;21(2):81–84.
4. Lavrov V. F., Kazanova A. S., Kuzin S. N. et al. *Chicken pox and shingles: features of morbidity and clinical manifestations. - Epidemiology and infectious diseases. Actual issues*. 2011;3:54–61.
5. Lavrov V. F., Svitich O. A., Kazanova, A. C. et al. *Varicella Zoster-viral infection: immunity, diagnostics and modeling in vivo. Zh. microbiol.* 2019;4:82–89.
6. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. *Epidemiology, treatment and prevention of Herpes zoster: A comprehensive review. J Dermatol Venereol Leprol*. 2018 May–June; 84(3):251–262.
7. Chistenko G. N., Guzovskaya T. S. *Epidemiological features of the incidence of chickenpox in Belarus. Sanitary doctor*. 2015;4:30–37.

Об авторах

- **Алла Николаевна Каира** – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики вирусных инфекций Научно-исследовательского института 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.
- **Лавров Вячеслав Федорович** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией диагностики вирусных инфекций Научно-исследовательского института 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

Поступила: 19.05.2020. Принята к печати: 08.07.2020.

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 Scientific-research Institute of vaccines and sera them. I. I. Mechnikova; Professor of Epidemiology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, 5a Maly Kazenny Lane, Moscow 105064, Russia +7(977) 455-88-30, allakaira@inbox.ru. ORCID 0000-0002-9378-6414.
- **Yacheslav F. Lavrov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory Diagnostics of Viral Infections of Scientific-research Institute of vaccines and sera them. I. I. Mechnikova, Professor of Epidemiology Department of the Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education. v.f.lavrov@inbox.ru. ORCID 0000-0001-7006-506X.

Received: 19.05.2020. Accepted: 08.07.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Всемирная неделя правильного использования противомикробных препаратов 2020 г. 18–22 ноября 2020 г.

Пандемия COVID-19 оказала влияние на использование антибиотиков по всему миру. В некоторых странах на фоне введения карантина и мер физического дистанцирования, улучшения гигиены рук и респираторной гигиены использование антибиотиков резко сократилось. К сожалению, в некоторых других ситуациях был отмечен тревожный рост приема антибиотиков, поскольку люди ошибочно полагают, что антибиотики помогают вылечить или защитить от COVID-19, и покупают их без надлежащей консультации с врачом и рецепта. Поскольку в этом году Всемирная неделя правильного использования противомикробных препаратов будет проходить во время пандемии COVID-19, мы можем сосредоточить усилия на том, чтобы не позволить этой пандемии усугубить продолжающийся кризис устойчивости к антибиотикам.

Во время Всемирной недели 2020 г. ЕРБ ВОЗ будет популяризировать ответственное и разумное использование антибиотиков во всех секторах, привлекая к совместной работе представителей различных профессий – от ветеринаров до врачей, от фармацевтов до фермеров. Мероприятия Всемирной недели также помогут распространить информацию о других важных противомикробных препаратах, помимо антибиотиков, к которым также может возникать устойчивость.

О Всемирной неделе правильного использования антибиотиков
Целью Всемирной недели правильного использования противомикробных препаратов является повыше-

ние осведомленности общественности во всем мире о проблеме устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) и пропаганда передовой практики в этой сфере среди общественности, работников здравоохранения и лиц, ответственных за выработку политики, с тем чтобы не допустить дальнейшего развития и распространения УПП. ЕРБ ВОЗ настоятельно призывает все страны Региона принять участие во Всемирной неделе. Для УПП не существует границ, и это мероприятие представляет собой ежегодную возможность присоединиться к мировому сообществу в деле пропаганды разумного использования противомикробных препаратов. Своим возникновением идея проведения Всемирной недели обязана Европейской неделе правильного использования антибиотиков – инициативе Европейского союза, которая стартовала в 2008 г.; в 2012 г. к ней присоединилась ЕРБ ВОЗ, распространив ее на страны, не входящие в Европейский союз. Первая Всемирная неделя правильного использования антибиотиков состоялась в 2015 г., а в 2020 г. была переименована во Всемирную неделю правильного использования противомикробных препаратов.

Источник: <https://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2020/11/world-antimicrobial-awareness-week-2020>.

Современные практики вакцинации детей из групп перинатального риска и необходимая предосторожность

О. А. Кузнецова*¹, А. А. Голубкова², Н. В. Башмакова¹

¹ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России, г. Екатеринбург

²ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. В перинатальных центрах чаще, чем в родильных домах, возникают проблемы своевременной вакцинации новорожденных, так как прививки против гепатита В (ГВ) и туберкулеза в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок проводятся в раннем неонатальном периоде и по времени совпадают с этапом лечения и реабилитации новорожденного, что предполагает медицинский отвод от вакцинации. Вакцинация новорожденных из групп высокого перинатального риска является одной из актуальных проблем современной вакцинологии и иммунологии. **Цель.** На основании клинической и иммунологической характеристики доношенных детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и фетоплацентарной недостаточностью (ФПН), обосновать необходимость и безопасность их вакцинации в родильном доме перинатального центра. **Материалы и методы.** Проводилось когортное ретроспективное исследование по типу «случай–контроль», проанализированы 135 историй родов и истории развития и болезни новорожденных. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica». **Результаты и обсуждение.** Определены: основные нозологические формы патологии у родильниц и рожденных ими детей; уровень охвата первичной вакцинацией (против ГВ, туберкулеза) в роддоме детей с перинатальной патологией и здоровых новорожденных; установлены причины медицинских противопоказаний к прививкам против ГВ и ТБ. **Выводы.** Доношенные новорожденные из групп высокого перинатального риска (от женщин с ГСД и ФПН) могут вакцинироваться против ГВ и ТБ в роддоме в сроки, обозначенные Национальным календарем профилактических прививок. При решении данного вопроса основополагающими критериями являются оценка клинического состояния младенцев, рожденных матерями с ГСД и ФПН. Изменения в иммунологических показателях пуповинной крови у детей в возрасте первого месяца жизни не являются критерием для медицинского отвода от прививок против ГВ и туберкулеза.

Ключевые слова: перинатальная патология, новорожденные, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кузнецова О. А., Голубкова А. А., Башмакова Н. В. Современные практики вакцинации детей из групп перинатального риска и необходимая предосторожность. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 98-103. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-98-103>.

Modern Practices of Vaccination of Children from Perinatal Risk Groups and Necessary Precaution

OA Kuznetsova**¹, AA Golubkova², NV Bashmakova¹

¹Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russian Federation

²Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. In perinatal centres problems of timely vaccination of newborns arise more often than in maternity hospitals, as vaccinations against viral hepatitis B and tuberculosis in accordance with the National Calendar are carried out in an early neonatal period and in time coincide with the stage of treatment and rehabilitation of the newborn, which implies medical withdrawal from vaccination. Vaccination of newborns from high perinatal risk groups is one of the problems of modern vaccinology and immunology.

Aims. On the basis of clinical and immunological characteristics of postnatal babies from mothers with gestational diabetes and fetoplacental insufficiency justify the necessity and safety of their vaccination in the maternity hospital of the perinatal center.

Materials & Methods. A cohort retrospective case-control study was conducted, and 135 birth and developmental history and newborn disease were analyzed. Statistical processing was carried out package «Statistica». **Results.** The main nosological forms of pathology in maternity mothers and their newborn children, the volume of primary vaccination (against viral hepatitis B, tuberculosis)

* Для переписки: Кузнецова Ольга Алексеевна, к. м. н., врач-эпидемиолог, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», г. Екатеринбург 620028, ул. Репина, д. 1. +7 (343) 371-87-68, +7 (908) 923-68-97, KuznetsovaOA@niomm.ru. © Кузнецова О. А. и др.

** For correspondence: Kuznetsova Olga A., Cand. Sci. (Med.), epidemiologist, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Repina str. 1, Yekaterinburg, 1620028, Russia. +7 (343) 371-87-68, +7 (908) 923-68-97, KuznetsovaOA@niomm.ru. ©Kuznetsova OA et al.

in maternity hospital in children with perinatal pathology and healthy newborns have been determined, and the reasons for medical contraindications to vaccinations against viral hepatitis B and tuberculosis have been established. **Conclusions.** Newborns from high perinatal risk groups can be vaccinated against viral hepatitis B and tuberculosis in the maternity hospital within the time frame specified by the National Calendar of Preventive Vaccinations. In addressing this issue, the fundamental criteria are to assess the clinical condition of newborns from women with gestational diabetes and fetoplacental insufficiency. Changes in immunological values of umbilical cord blood and in children of 1 month of life are not a criterion for medical withdrawal from vaccinations against viral hepatitis B and tuberculosis.

Keywords: Perinatal pathology, newborns, vaccination

No conflict of interest to declare.

For citation: Kuznetsova OA, Golubkova AA, Bashmakova. NV. Modern Practices of Vaccination of Children from Perinatal Risk Groups and Necessary Precaution. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 98–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-98-103>.

Введение

Отмечаемый в последние годы рост экстрагенитальной патологии у беременных неизбежно приводит к увеличению акушерских проблем и перинатальной патологии у плода, что порождает замкнутый круг: нездоровая женщина – отягченное течение перинатального периода – нездоровый ребенок. Из всего многообразия осложнений беременности и родов в современных условиях наибольшее распространение имеют гестационный сахарный диабет (ГСД) и фетоплацентарная недостаточность (ФПН) [1–4].

ГСД – патология, напрямую связанная с мировым трендом по распространенности сахарного диабета, увеличением доли женщин с избыточной массой тела и ожирением, сопутствующей экстрагенитальной патологией и, возможно, с более поздним планированием беременности и родов. Неконтролируемая гипергликемия во время беременности влияет на здоровье женщины и ее будущего ребенка. У новорожденного она ведет к макросомии, гипогликемическим состояниям после рождения, гипербилирубинемии, метаболическим нарушениям в виде гипокальциемии, к снижению показателей Т-клеточного звена иммунитета, высокой частоте родовых травм и поражению ЦНС вследствие гипоксии [5–8].

Фетоплацентарная недостаточность, несмотря на совершенствование методов её диагностики и лечения, по-прежнему остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных. У женщин с осложненным течением беременности частота ФПН составляет 3–4%, а при сопутствующей экстрагенитальной патологии – 24–45%. ФПН практически всегда сопровождается нарушением транспортной, трофической и метаболической функции плаценты, что приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода и его морфофункциональной незрелости. После рождения у детей, рожденных матерями с ФПН, имеют место нарушения процессов адаптации к средовым факторам, а в раннем неонатальном периоде – неврологические нарушения, дыхательные расстройства и повышенный риск инфекционных заболеваний [9–11].

С целью формирования адаптивного иммунитета к гепатиту В и туберкулезу в Национальном календаре профилактических прививок предусмотрена вакцинация против этих инфекций в первые дни жизни. Обе эти прививки проводят в родильном доме всем детям, не имеющим к ним противопоказаний. Для перинатального центра 3-го уровня вакцинация детей с нарушением процессов адаптации и отклонениями в состоянии здоровья требует дифференцированного подхода, так как сопряжена с риском реакций на вводимые вакцинные антигены [12–15].

Научных исследований по оценке иммунокомпетентности детей, рожденных матерями с ГСД и ФПН, явно недостаточно, что и определяет частоту медицинских отводов и отказов родителей от прививок. С другой стороны, перенос вакцинации на постнатальный период повышает риски инфицирования гепатитом В и туберкулезом в связи с нестабильной ситуацией по этим инфекциям [16,17].

Цель исследования – на основании клинической и иммунологической характеристики доношенных младенцев, рожденных матерями с ГСД и ФПН, обосновать необходимость и безопасность их вакцинации в родильном доме перинатального центра.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ), г. Екатеринбург, который является перинатальным центром 3-го уровня. По материалам историй родов (форма № 096/у) и историй развития новорожденных (форма № 097/у) проанализированы клинические проявления периода ранней адаптации, результаты лабораторного обследования и уровень охвата вакцинацией доношенных новорожденных. Были выделены три группы: в группу 1 были включены 45 новорожденных, чьи матери имели ГСД, в группу 2 – 52 ребенка, родившихся у матерей с ФПН, в группу контроля – 38 здоровых новорожденных.

Степень зрелости иммунной системы к моменту рождения оценивали по количеству популяций

и субпопуляций лимфоцитов в пуповинной и периферической крови, их функциональным характеристикам, уровню интерлейкинов с про- и противовоспалительной характеристикой.

Все родители дали информированное письменное согласие на участие в исследовании и разрешение на использование биологических материалов ребенка в научных целях. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом института.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ «Statistica 7,0». Для сравнительной оценки полученных результатов применяли t-критерий Стьюдента. Различия иммунологических показателей в группах определяли непараметрическим критерием Манна-Уитни. Значимость различий частот в группах выполнена с помощью составления таблиц сопряженности, с вычислением критерия χ^2 . Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. В работе использованы клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные, эпидемиологические и статистические методы исследования.

Результаты и обсуждение

Детальный анализ показал, что с 2012 г. по 2018 г. в первые сутки жизни вакцинировали против гепатита В в среднем 65–67% новорожденных, при этом доля медицинских отводов от прививки составляла около 16%, а отказов родителей – 20%.

Доля привитых против туберкулеза в роддоме в тот же период прогрессивно снижалась с 52,7% (2012 г.) до 17,9% (2016 г.).

Основными причинами отсутствия прививок БЦЖ были медицинские отводы, перевод новорожденных в отделение реанимации или патологии новорожденных (62%) и отказы родителей от одной или обеих прививок (20,3%) из-за неуверенности в благополучном исходе. У части детей, рожденных матерями с ГСД, были ограничения по плановой прививке БЦЖ в связи с высокой манипуляционной нагрузкой (Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 года N 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»).

Наиболее проблематична вакцинация младенцев, рожденных матерями с ГСД и ФПН. Беременность у этих женщин протекала на фоне острых форм и обострения хронических инфекционных процессов. Каждая вторая из них во время беременности перенесла ОРВИ (с ГСД – 46,7% и с ФПН – 42,3%, $p < 0,05$), каждая третья (31,1% и 34,6% соответственно) имела признаки угрозы прерывания беременности, тогда как в контрольной группе доля таких женщин была в два раза меньше ($p < 0,05$). У женщин с ФПН достоверно чаще диагностировали инфекции урогенитального тракта (42,3%, $p < 0,05$) и экстрагенитальную патологию. У 21,2% родильниц она была ассоциирована с заболеваниями системы кровообращения,

у 25,0% – с эндокринной патологией и заболеваниями мочеполовой системы. Каждая пятая женщина с ФПН (21,2%) имела дополнительные факторы риска, что приводило к развитию маловодия (16,2%), нарушению маточно-плацентарного кровотока (11,5%), задержке роста и развития плода и у 23,1% к его гипоксии ($p < 0,05$). Несмотря на значительную отягощенность экстрагенитальной патологией у 63,4% женщин этой группы была компенсированная форма ФПН и у 36,6% – субкомпенсированная. У женщин с ГСД, по сравнению с женщинами с ФПН, несколько реже диагностировали урогенитальную инфекцию, маловодие и анемию, хотя гипоксия плода во время беременности и родов имела место у 17,7%.

Непосредственно после родов при оценке состояния детей по шкале Апгар более низкие значения на 1-й и 5-й минутах жизни имели новорожденные 2 группы (матери с ФПН). В раннем неонатальном периоде у детей этой группы преобладали гипоксические нарушения, такие как респираторный дистресс-синдром, асфиксия в родах, синдром задержки резорбции фетальной жидкости, у 20% детей диагностировали синдром задержки роста и развития плода. Более чем у половины новорожденных группы 2 (55,8%, $p < 0,05$) имели место проявления гипоксически-ишемического поражения нервной системы, подтвержденные результатами нейросонографии: у 16 детей (55,2%) – церебральная ишемия I степени и у 13 (44,8%) – II степени. В связи с нестабильностью состояния треть детей группы 2 (30,7%) на 1–3 сутки жизни были переведены в отделение патологии новорожденных. Из других клинических проявлений у детей групп 1 и 2 практически с одинаковой частотой диагностировали неонатальную желтуху и врожденную анемию, соответственно у 13,3% и 25,0% детей первой группы и 15,5%, 17,3% – во второй.

В 1-е сутки жизни в пуповинной и периферической крови детей групп 1 и 2 отмечали некоторое снижение общего количества лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Из биохимических показателей регистрировали высокие уровни общего и свободного билирубина и их нарастание в динамике. В иммунограмме имело место умеренное снижение количества лимфоцитов CD3+ и CD4+, повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8) и снижение IL-10. В гуморальном звене отмечали умеренное снижение уровня IgG (табл. 1). Все изменения гемо- и иммунограммы были в пределах допустимых отклонений и носили компенсаторный характер.

Решение о вакцинации ребенка против ГВ принималось после оценки состояния здоровья ребенка в первые 24 часа его жизни. В результате в группе 1 (матери с ГСД) были привиты против ГВ 82,2% новорожденных, в группе 2 (матери с ФПН) – 63,5% и в группе контроля – 78,9%. Основными причинами непроведения вакцинации были отказы родителей: 17,8% в группе 1, 30,7% в – в группе 2, 21,1% – в группе 3, тогда как медицинский

Таблица 1. Основные иммунологические показатели пуповинной крови детей в группах
Table 1. Main immunological parameters of umbilical cord blood of children in groups

Показатели Indicators	Группа 1 (дети рожденные матерями с ГСД, n = 45) Group 1 (newborns from mothers with gestational diabetes mellitus n = 45)	Группа 2 (дети рожденные матерями с ФПН, n = 52) Group 2 (newborns from mothers with placental insufficiency n = 52)	Группа 3 (здоровые новорожденные, n=38) Group 3 (healthy newborns, n = 38)	Уровень значимости Significance level (p)
Лейкоциты, Leukocytes 10 ⁹ /л l	10,7 (8,5–12,6)	10,8 (7,8–14,8)	11,8 (9,8–15,0)	$P_{1-3} = 0,04, P_{1-2,2-3} > 0,05$
Лимфоциты Lymphocytes, 10 ⁹ /л l	3,6 (2,7–4,6)	3,8 (2,9–5,2)	4,3 (3,2–5,1)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
CD3,%	55,0 (46,0–60,0)	51,5 (41,5–61,0)	58,5 (51,0–66,0)	$P_{2-3} = 0,013, P_{1-2,1-3} > 0,05$
CD3,10 ⁹ /л l	1,7 (1,7–2,5)	1,93 (1,6–2,7)	2,2 (1,8–2,9)	$P_{1-3} = 0,003, P_{1-2,2-3} > 0,05$
CD4, %	39,0 (29,0–44,0)	37,0 (28,0–44,0)	41,5 (38,0–48,0)	$P_{1-3} = 0,04, P_{2-3} = 0,009,$ $P_{1-2} > 0,05$
CD4, 10 ⁹ /л l	1,3 (0,9–1,6)	1,5 (1,1–1,9)	1,7 (1,3–2,06)	$P_{1-3} = 0,002, P_{2-3} = 0,03,$ $P_{1-2} > 0,05$
CD8, 10 ⁹ /л l	0,48 (0,35–0,74)	0,6 (0,4–0,8)	0,6 (0,46–0,77)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
CD4/CD8	2,5 (2,0–3,1)	2,2 (1,7–2,7)	2,8 (2,2–3,4)	$P_{2-3} = 0,004, P_{1-2,1-3} > 0,05$
IgG, г/л g/l	10,7 (9,5–12,5)	11,4 (10,0–14,5)	12,5 (11,2–15,5)	$P_{1-3} = 0,002, P_{2-3} = 0,062,$ $P_{1-2} > 0,05$
IL-8, пг/мл pg/ml	39,8 (16,5–169,6)	19,4 (13,9–78,3)	10,9 (7,8–13,9)	$P_{2-3} = 0,0002, P_{1-3} =$ $0,0001, P_{1-2} > 0,05$
IL-4, пг/мл pg/ml	0,5 (0,0–1,5)	0,4 (0,0–1,6)	0,34 (0,0–1,6)	$P_{1-2,1-3,2-3} > 0,05$
IL-10, пг/мл pg/ml	0,15 (0,0–3,2)	0,0 (0,0–0,43)	0,28 (0,0–4,0)	$P_{2-3} = 0,02, P_{1-2,1-3} > 0,05$

отвод касался только трех детей из группы 2 из-за респираторного дистресс-синдрома.

Против туберкулеза на 3-й день жизни были вакцинированы в первой группе 57,8% детей, во второй – 25,0% и в контрольной – 81,6%.

Доля медицинских отводов от прививки БЦЖ среди детей группы 1 составляла 17,8% (8 детей), группы 2 – 51,9% (27 детей). В контрольной группе медицинских отводов не было. Основными противопоказаниями к вакцинации БЦЖ новорожденных группы 1 были анемия и гипербилирубинемия, соответственно 62,5% и 25,0%, в группе 2 – перинатальное поражение ЦНС и анемия, соответственно 48,2% и 14,8%. Отказы родителей от прививок против туберкулеза в группе 1 составляли 24,4%, в группе 2 – 23,1% и в контрольной – 18,4%.

Детей, получивших в условиях перинатального центра полный комплекс прививок (против ГВ и ТБ), в группе 1 было 24 (53,3%), в группе 2 – 11 детей (21,2%) и в контрольной группе – 24 ребенка (63,2%).

При повторном иммунологическом обследовании детей 1 и 2 групп, ранее вакцинированных в родильном доме в конце неонатального периода, существенных отклонений в параметрах клеточного и гуморального иммунитета относительно контрольной группы не установлено (табл. 2).

Изменения отдельных иммунологических показателей у новорожденных в раннем неонатальном

периоде были транзиторного характера и к месячному возрасту нивелировались. Параметры, характеризующие состояние иммунной системы новорожденного и обусловленные особенностями внутриутробного развития, не имели грубых отклонений от таковых у здоровых и не были препятствием к проведению вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Заключение

Процесс вакцинации в перинатальном центре 3-го уровня имеет свои особенности: охват прививками детей с патологическим течением периода адаптации против гепатита В и туберкулеза составляет не более чем 25%. Мониторинг беременных с гестационным сахарным диабетом позволяет контролировать уровень глюкозы в крови и проводить корректирующую терапию (диета, инсулинотерапия), дети этих пациенток подлежат вакцинации против гепатита В и туберкулеза в родильном доме в сроки, установленные Национальным календарем профилактических прививок. Низкий охват вакцинацией обусловлен преимущественно отказами от прививок родителей и является проблемой, связанной с коммуникативными рисками (рисками, связанными с распространением в публичном пространстве недостоверной информации, способной

Таблица 2. Основные иммунологические показатели крови детей в группах сравнения в возрасте 1 месяц
Table 2. Main immunological parameters of blood of children in comparison groups at the age of 1 month

Показатели Indicators	Группа 1 (дети рожденные матерями с ГСД, n = 16) Group 1 (newborns from mothers with gestational diabetes mellitus n = 16)	Группа 2 (дети рожденные матерями с ФПН, n = 16) Group 2 (newborns from mothers with placental insufficiency n = 16)	Группа 3 (здоровые новорожденные, n = 18) Group 3 (healthy newborns, n = 18)	Уровень значимости Significance level (p)
Лейкоциты, Leukocytes 10 ⁹ /л l	6,7 (5,7–7,9) ↓↓	8,6 (7,1–10,5)	7,2 (5,5–7,9) ↓↓	P ₁₋₂ = 0,009; P ₂₋₃ = 0,017; P ₁₋₃ > 0,05
Лимфоциты, Lymphocytes, 10 ⁹ /л l	4,8 (4,1–5,3) ↑↑	6,3 (5,2–8,5) ↑	4,6 (3,8–5,6)	P ₁₋₂ = 0,02; P ₂₋₃ = 0,025; P ₁₋₃ > 0,05
CD3, %	68,0 (59,0–72,5) ↑↑	62,0 (53,0–76,0) ↑↑	62,0 (62,0–68,0) ↑	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
CD3, 10 ⁹ /л l	3,2 (2,4–3,8) ↑↑	3,6 (2,7–5,2) ↑↑	2,9 (2,5–3,6) ↑	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
CD4, %	47,5 (41,5–51,5) ↑↑	48,0 (35,0–54,0)	47,0 (44,0–51,0) ↑	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
CD4, 10 ⁹ /л l	2,3 (1,7–2,7) ↑↑	2,3 (2,1–3,9) ↑	2,1 (1,7–2,7) ↑↑	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
CD8, 10 ⁹ /л l	0,9 (0,7–1,17) ↑↑	1,1 (0,7–1,3) ↑	0,8 (0,68–0,91)	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
CD4/CD8	2,4 (1,7–3,1)	3,0 (2,1–4,1)	2,5 (2,3–3,5)	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
IgG, г/л g/l	6,1 (4,9–8,2) ↓↓	7,5 (6,0–13,0) ↓	7,5 (6,2–9,5) ↓↓	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
IgM г/л g/l	0,5 (0,4–0,7) ↑↑	0,5 (0,35–0,5) ↑↑	0,6 (0,5–0,67) ↑↑	P _{1-2,1-3} > 0,05; P ₂₋₃ = 0,02
IL-8, пг/мл pg/ml	12,4 (8,2–23,9)	12,8 (7,7–24,7) ↑↑	11,7 (5,5–16,5)	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
IL-4, пг/мл pg/ml	0,0 (0,0–0,1) ↓	0,0 (0,0–1,3)	0,002 (0,0–0,18)	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05
IL-10, пг/мл pg/ml	0,0 (0,0–0,006) ↓	0,0 (0,0–2,6) ↑↑	0,0 (0,0–0,17) ↓	P _{1-2,1-3,2-3} > 0,05

Примечание: P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ – статистически значимые различия между группами детей, родившихся от матерей с ГСД и ФПН и группой здоровых детей (критерий Манна-Уитни).
 Note: P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃ are statistically significant differences between the groups of children born to mothers with GDM and FPI and the group of healthy children (Mann-Whitney test).

оказать негативное воздействие на общественное мнение).

При исследовании иммунограммы все изменения, выявленные у детей основных групп, носили компенсаторный характер, значимых нарушений в системе клеточного и гуморального иммунитета

у детей из групп перинатального риска не установлено, что позволяет расширить возможности для вакцинации младенцев, рожденных от матерей с ГСД и ФПН, в течение раннего неонатального периода и на последующих этапах реабилитации новорожденных в условиях перинатального центра.

Литература

- Аксенов А. Н., Бочарова И. И., Башакин Н. Ф. и др. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде. // Российский медицинский журнал. 2015. № 1. С. 36–39.
- Камаева Н. Г., Чугаев Ю. П., Гринберг Л. М. и др. Роль медицинских и социальных факторов в развитии костных осложнений при противотуберкулезной вакцинации. // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 6. С. 62–64.
- Стародубова В. И., Михайлова Ю. В., Иванова А. Е. Здоровье населения России в социальном контексте 90-х годов: проблемы и перспективы. М.: «Медицина». 2003.
- Кулаков В. И., Барашнев Ю. И. Новорожденные высокого риска. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006.
- Краснопрошина Л. И., Севастьянова Т. А., Аксенова В. А. и др. Роль иммунодефицитов в развитии осложнений при вакцинации детей БЦЖ-вакциной. // Журнал микробиологии. 2013. № 6. С. 50–55.
- Левы Д. Т., Позднякова А. С. Клинико-иммунологическая оценка состояния здоровья детей в период проведения вакцинации против туберкулеза. // Российский педиатрический журнал. 2010. № 4. С. 29–31.
- Hill N.A., Singleton J.A., Yankey D., et al. Vaccination Coverage by Age 24 Months Among Children Born in 2015 and 2016 - National Immunization Survey-Child, United States, 2016-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Oct 18;68(41):913–918.
- Чистякова Г. Н., Ремизова И. И., Газиева И. А. и др. Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 2. С. 42–48.
- Бурмукулова Ф., Петрухин В. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты. // Врач. 2012. № 9. С. 2–5
- Зверев В. В., Семенов Б. Ф., Хаитов Р. М. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа. 2011.

11. Лозутова Л. С., Петрухин В. А., Бочарова И. И. и др. Мониторинг новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 2. С. 89–94.
12. Benjamin MN, Brian A, Bowmaker M, et al. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine*. 2009. September 4;27(40):5488–5495.
13. Bocquier A, Ward J, Raude J, et al. Socioeconomic differences in childhood vaccination in developed countries: a systematic review of quantitative studies. *Expert Rev Vaccines*. 2017. 16:1107–18.
14. Санакоева Л. П. Клинико-иммунологическая оценка БЦЖ-вакцинового процесса и формирования противотуберкулезного иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... доктора мед наук. Пермь. 2007; 42.
15. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В. Руководство по клинической вакцинологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006, 592 с.
16. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М.: НП «Центр стратегического партнерства», 2014.
17. Victoria J. P., Levy O. Developmental biology of the innate immune response: implications for neonatal and infant vaccine development. *Pediatr Res*. 2009. May; 65(5 Pt 2): 98R–105R.

References

1. Aksenov AN, Bocharov AI, Bashakin NF, et al. Diagnosis of intrauterine infections in newborns in the early neonatal period. *Russian medical journal*. 2015;(1):36–39 (In Russ.).
2. Kamayeva NG, Chuzhayev YU, Greenberg LM, et al. The role of medical and social factors in the development of bone complications in anti-tuberculosis vaccination. *Siberian medical review*. 2011;(6):62–64 (In Russ.).
3. Starodubova VI, Mikhail YV, Ivanov AE. Health of the population of Russia in the social context of the 1990s: problems and prospects. M.: Medicine. 2003 (In Russ.).
4. Kulakov VI, Barashnev YI. Newborns of high risk. M.: GEOTAR-media. 2006 (In Russ.).
5. Krasnoproshina LI, Sevastopol TA, Aksenova VA, et al. The role of immunodeficiency in the development of complications in vaccination of children with BCG vaccine. *Journal of Microbiology*. 2013;(6):50–55 (In Russ.).
6. Levi DT, Pozdniakova AS. Clinical-immunological assessment of children 's health during tuberculosis vaccination. *Russian Pediatric Journal*. 2010;(4):29–31 (In Russ.).
7. Hill H.A., Singleton J.A., Yankey D. et al. Vaccination Coverage by Age 24 Months Among Children Born in 2015 and 2016–National Immunization Survey-Child, United States, 2016–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Oct 18; 68(41): 913–918.
8. Chistyakov G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., et al. Features of the immune system of children born to women with gestational diabetes. *Ross. Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2015;(2):42–48 (In Russ.).
9. Burumkulova F, Petrukin V. Gestational diabetes mellitus: endocrinological and obstetric aspects. *Doctor*. 2012;(9):2–5 (In Russ.).
10. Zverev VV, Semenov BF, Haitov RM. Vaccines and vaccination: national leadership. M. GEOTAR-media. 2011 (In Russ.).
11. Logutova LC, Petrukin VA, Bocharov II, et al. Monitoring of newborns born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Russian Journal of Obstetrician-Gynaecologist*. 2013;(2):89–94 (In Russ.).
12. Benjamin MN, Brian A, Bowmaker M, et al. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine*. 2009. September 4; 27(40):5488–5495.
13. Bocquier A, Ward J, Raude J, et al. Socioeconomic differences in childhood vaccination in developed countries: a systematic review of quantitative studies. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:1107–18.
14. Sanakoyeva LP. Clinical-immunological evaluation of BCG-vaccine process and formation of anti-tuberculosis immunity (clinical-experimental study): Autoref. Dr. Sci. (Med.), Perm 2007:42 (In Russ.).
15. Учайкин ВФ, Шамшева ОВ. Guide to Clinical Vaccinology. M.: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.).
16. Chereshev V.A., Shmagel K.V. Immunology. Moscow: NP «Center for Strategic Partnership», 2014 (In Russ.).
17. Victoria J. P., Ofer Levy. Developmental biology of the innate immune response: implications for neonatal and infant vaccine development. *Pediatr Res*. 2009. May;65(5 Pt 2):98R–105R.

Об авторах

- **Ольга Алексеевна Кузнецова** – к. м. н., врач-эпидемиолог, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. +7 (343) 371-87-68, +7 (908) 923-68-97, KuznecovaOA@niiomm.ru. ORCID: 10000-0003-0528-1318.
- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ЦНИИ эпидемиологии. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Надежда Васильевна Башмакова** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества. +7 (343) 371-87-68, BashmakovaNV@niiomm.ru. ORCID: 0000-0001-5746-316X.

Поступила: 20.03.2020. Принята к печати: 25.09.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga A. Kuznecova** – Cand. Sci. (Med.), epidemiologist, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Repina str.1, Yekaterinburg, 1620028, Russia. +7 (343) 371-87-68, +7 (908) 923-68-97, KuznecovaOA@niiomm.ru.
- **Alla A. Golubkova** – Professor, leading researcher of Central Research Institute of Epidemiology. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Nadezhda V. Bashmakova** – Professor, Chief Researcher of Ural Research Institute for Maternal and Infant Health Protection. +7 (343) 371-87-68, BashmakovaNV@niiomm.ru. ORCID: 0000-0001-5746-316X.

Received: 20.03.2020. Accepted: 25.09.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Полисахаридные вакцины. Актуальные подходы к вопросам экспертной оценки качества

О. Б. Устинникова*, И. А. Алексеева, М. В. Абрамцева,
Т. И. Немировская, А. А. Мовсесянц

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Минздрав России

Резюме

Актуальность. Экспертиза качества полисахаридных вакцин с одной стороны, должна отвечать современным отечественным и международным регуляторным документам, с другой – отражать особенности вновь разрабатываемых препаратов. Перечень зарегистрированных на российском рынке препаратов постоянно расширяется за счет разработки новых эффективных вакцин и введения новых производственных площадок. Таким образом, экспертные требования к оценке качества данных препаратов и информативности документов, представляемых в рамках регистрационного досье, нуждаются в актуализации. **Цель.** Актуализация экспертной оценки качества в части доклинических и клинических исследований полисахаридных вакцин, а также оценки показателей качества в зависимости от состава и структуры конечного продукта. **Выводы.** Освещены основные проблемные моменты оценки протективных свойств очищенных полисахаридов, связанные с естественной невосприимчивостью животных к заболеваниям, вызываемым актуальными для человека видами бактерий, и, как следствие, отсутствием адекватной экспериментальной модели. Отражены современные тенденции характеристики и последующего подтверждения подлинности структуры очищенных полисахаридов, а также полисахаридов конъюгированных. Проведен анализ последних международных и отечественных фармакопейных требований к качеству полисахаридных вакцин. Отмечены недостатки отдельных методических подходов к оценке таких показателей качества, как «подлинность» и «молекулярно-массовое распределение». Показана необходимость формирования рекомендаций по экспертизе полисахаридных вакцин, унифицирующих рекомендации по наполнению регистрационных досье и формированию нормативной документации с учетом индивидуальных особенностей данного типа препаратов.

Ключевые слова: полисахаридные вакцины, очищенный полисахарид, оценка качества, стандартный образец
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Устинникова О. Б., Алексеева И. А., Абрамцева М. В. и др. Полисахаридные вакцины. Актуальные подходы к вопросам экспертной оценки качества. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 104–111. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-104-111>.

Polysaccharide Vaccines. Current Approaches to Quality Assessment Issues

OB Ustinnikova**, IA Alekseeva, MV Abramtseva, TI Nemirovskaya, AA Movsesyants
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

Abstracts

Relevance. Polysaccharide vaccine quality assessment must, on the one hand, comply with modern domestic and international regulatory documents, and on the other hand, reflect the characteristics of newly developed drugs. The list of drugs registered on the Russian market is constantly expanding due to the development of new effective vaccines and the introduction of new production sites. Thus, the expert requirements for assessing the quality of these drugs and the information content of the documents submitted as part of the registration dossier need to be updated. **Aims.** The aim is to update the expert assessment of quality in preclinical and clinical studies of polysaccharide vaccines, as well as to revise the evaluation of quality parameters depending on the composition and structure of the finished product. **Conclusions.** We highlight the key problematic aspects of assessing the protective properties of purified polysaccharides: in particular, the problems related to the natural immunity of animals to diseases caused by bacterial species that are relevant to humans and, as a result, the lack of an adequate experimental model. Modern trends in the characterization and subsequent confirmation of the structure authenticity of purified and conjugated polysaccharides are taken into account. An analysis of the latest international and domestic pharmacopoeial requirements for the quality of polysaccharide vaccines is carried out. The disadvantages of selected methodological approaches to the evaluation of quality parameters such as «Identification» and «Molecular mass distribution» are noted. It is shown that it is necessary to generate recommendations

* Для переписки: Устинникова Ольга Борисовна, к. б. н., начальник лаборатории биохимии Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Москва, 127051, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. +7 (495) 625-43-48 доб. 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ©Устинникова О. Б. и др.

** For correspondence: Ustinnikova Olga, head of the laboratory of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8, Petrovsky Boulevard, building 2, Moscow, 127051, Russian Federation. +7 (495) 625-43-48 + 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>. ©Ustinnikova OB et al.

for the examination of polysaccharide vaccines which would unify the recommendations for completing registration dossiers and forming specification files by taking into account each individual peculiarity of this type of drugs.

Keywords: polysaccharide vaccines, purified polysaccharides

No conflict of interest to declare.

For citation: Ustinnikova OB, Alekseeva IA, Abramtseva MV et al. Polysaccharide Vaccines. Current Approaches to Quality Assessment Issues. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (5): 104–111 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-104-111>.

Введение

Иммуногенность, присущая очищенным полисахаридным антигенам, выделенным из клеточных стенок бактерий, и безопасность их использования по сравнению с цельноклеточными бактериальными вакцинами в 1970–1980 гг. легли в основу разработки и последующего широкого применения бактериальных полисахаридных вакцин. Полисахаридный антиген вызывает серотип-специфический Т-независимый иммунный ответ с образованием антител класса М [1–6].

Однако наряду с несомненным достоинством этого типа вакцин – низкой реактогенностью – были отмечены ограничения в их применении: недостаточная иммуногенность у детей раннего возраста (до 2 лет) и слабая способность к формированию иммунологической памяти [7].

Повышение иммуногенности полисахаридного антигена стало возможно в результате его конъюгации с белком. Так, в 1988 г. была разработана конъюгированная белково-полисахаридная вакцина против *H. influenzae* типа b., в 1999 г. в Великобритании в национальную программу иммунизации была введена конъюгированная вакцина против менингококковой инфекции группы С, с 2005 г. в мировую практику вакцинопрофилактики были введены поливалентные вакцины против менингококковых инфекций [8–10].

По структуре активного вещества полисахаридные вакцины можно разделить на неконъюгированные и конъюгированные, которые, в свою очередь, могут быть моновалентными, содержащими в качестве антигена полисахарид одного серотипа, и поливалентными, состоящими из двух и более серотипов антигена [8].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы полисахаридные вакцины, применяемые для профилактики заболеваний, вызываемых бактериями *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* тип b, *Salmonella typhi* и *Shigella sonnei* и *Shigella flexneri* [11]. При этом вакцины против пневмококковой и гемофильной инфекций входят в Национальный календарь профилактических прививок, а вакцины против менингококковой инфекции, брюшного тифа и шигеллезов – в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [12].

Особенности доклинических исследований

Рассмотрение материалов доклинических и клинических исследований является существенным

этапом экспертной оценки качества лекарственных средств.

Выбор определенных капсульных полисахаридов в качестве антигенов для кандидата в вакцину должен быть обусловлен клиническими данными о серотипах возбудителя, которые наиболее часто являются причиной инфекционных заболеваний. Штаммы бактерий – кандидатов в производственные штаммы-продуценты должны быть охарактеризованы по источнику выделения и иметь типичные морфологические, биохимические и антигенные характеристики.

Изучение свойств протективного антигена должно включать определение подлинности антигена и количественного содержания активного компонента, молекулярной структуры, доказательство чистоты антигена, выявление наличия и количества неспецифических примесей, а также исследование безвредности антигена и стабильности его основных свойств.

Для большинства химических вакцин, в частности, препаратов, содержащих полисахариды, предназначенных для профилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной тип b инфекций, адекватная экспериментальная модель для определения их протективности отсутствует, что объясняется естественной невосприимчивостью животных к возбудителям этих инфекций. Тем не менее на этапе доклинического изучения необходимо исследовать возможность выработки IgG в организме иммунизированного животного в ответ на введение вакцины. В качестве экспериментальной модели для этой цели показана возможность использования кроликов, мышей и обезьян. На этом этапе разработки вакцинного препарата следует изучить доза-зависимый эффект образования антител в результате введения препарата, а также оптимальные сроки для их определения.

Доклинические испытания полисахаридных вакцин, так же как и любых других лекарственных препаратов, предполагают проведение исследований безопасности вакцины на животных, как предварительного этапа для перехода к исследованиям с участием людей. Отдельной экспериментальной модели для изучения токсичности данной группы вакцин не существует, и используются общепринятые методы [13].

Кроме того, необходимо учитывать особые требования к характеристике конъюгированных полисахаридов, поскольку технология их получения

предполагает удаление непрореагировавших функциональных групп и реагентов, участвующих в процессе конъюгации. Полнота очистки целевого продукта и связанные с ней требования к остаточным количествам примесных компонентов должны быть обоснованно нормированы на этапе доклинических исследований. Так, например, для вакцины против гемофильной инфекции типа b иммуногенным для людей признан препарат с содержанием несвязанного полисахарида не более 40 %.

Неконъюгированные моновалентные полисахаридные вакцины

Неконъюгированные моновалентные полисахаридные вакцины представлены на российском рынке следующими препаратами: вакцина менингококковая группы A полисахаридная (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России) [11,14], вакцина брюшнотифозная Вианвак и вакцина дизентерийная против шигелл Зонне Шигеллвак (Гритвак) [11,15]. В качестве субстанции для производства данных вакцин производители используют очищенные, лиофильно высушенные соответствующие полисахариды: капсульный полисахарид *Neisseria meningitidis* серогруппы A, капсульный антиген *Salmonella typhi* (Ви-полисахарид) и низкотоксичные полисахариды *Shigella sonnei* и *flexneri* [16–19].

Экспертная оценка качества данных препаратов в целом не представляет проблем. Во-первых, экспертная оценка основана на фармакопейных требованиях, представленных в виде фармакопейных статей и монографий Российской и Европейской фармакопей [20–23]. Во-вторых, отсутствие в составе данных вакцин компонентов, мешающих проведению лабораторной фармацевтической экспертизы на уровне финального балка и готового продукта, позволяет в полной мере оценить качество основного действующего вещества – очищенного полисахарида.

Номенклатура показателей, представленных в спецификации, а также нормы могут быть различны, что обусловлено структурными особенностями полисахаридов и технологий получения. Так, например, показатель «О-ацетильные группы» актуален для брюшнотифозного полисахарида [20,23], а «фосфор» – менингококковой группы A [22].

Подлинность и специфическая активность – способность препарата вызывать определенный биологический эффект – являются обязательными и наиболее важными показателями качества биотехнологических лекарственных препаратов.

Подлинность и специфическая активность полисахаридных вакцин, в связи с Т-клеточной независимым иммунным ответом, как правило, заключается в количественной или полуколичественной оценке иммуносpezifического ответа в реакции преципитации по Оухтерлони, реакции пассивной гемагглютинации и реакции торможения пассивной гемагглютинации (РПГА и РТПГА),

с использованием «ракетного» иммуноэлектрофореза (РИЭФ), иммуноферментного анализа [20,22,24]. Нормы индивидуальны для каждого полисахарида.

Данный подход к характеристике специфической активности и подлинности используется на протяжении длительного времени с момента создания полисахаридных вакцин и на сегодняшний день является фармакопейным. К его недостаткам (по сравнению с оценками подлинности и специфической активности, основанными на исследованиях *in vivo* или, например, пептидного и карбогидратного картирования молекул белковой природы), можно отнести опосредованный характер иммунохимического взаимодействия. Наличие взаимодействия антигена с антителосодержащим реагентом подтверждает наличие антигена, используемого для иммунизации, но не позволяет однозначно подтвердить подлинность исходной структуры производимого полисахарида.

В качестве независимых методов оценки подлинности структуры полисахаридов необходимо рассматривать такие методы, как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопии) и/или метод масс-спектрометрии [25].

Особое значение для подтверждения эффективности полисахарида имеет показатель «молекулярные параметры», поскольку иммуногенность данных антигенов растет с повышением молекулярной массы молекулы [26–28]. Это связано с тем, что многократное структурное повторение антигенной детерминанты полисахарида приводит к одновременному многоточечному взаимодействию с несколькими антиген-распознающими молекулами. Оценка молекулярных параметров предусмотрена для всех вышеуказанных субстанций. Нормы установлены как «не менее 65%» или «не менее 50%» полисахарида, элюируемого до достижения коэффициента распределения $K_d = 0,5$ или $K_d = 0,25$. Различия в требованиях обусловлены структурными особенностями полисахаридов [20,22,28,29]. Однако метод гель-фильтрации, традиционно указанный в фармакопеях и применяемый для оценки данного показателя, имеет существенные недостатки.

В настоящее время для большинства биологических лекарственных препаратов (БЛП) белковой природы, предполагающих оценку показателя «молекулярные параметры», используют метод высокоэффективной эксклюзионной жидкостной хроматографии с последующим УФ-детектированием продуктов разделения [30–31]. Данный принцип детектирования не пригоден для полисахаридов, что приводит к необходимости возвращения к методике так называемой «свободной хроматографии» или «хроматографии низкого давления», предполагающей препаративный отбор фракций с последующим определением полисахарида по фосфору (если применимо) или по весовой доле

пиков [28,29]. С позиций, основанных на актуальных тенденциях системы менеджмента качества в части правильности и прецизионности методик оценки качества, данное методическое решение не является оптимальным.

Для характеристики процесса гель-фильтрации используют понятия: свободный объем колонки (V_0) и объем элюции (V_e – объем, с которым выходит пиковая концентрация разделяемого вещества). Свободный объем определяют путем пропускания через колонку раствора голубого декстрана – линейного полисахарида с молекулярной массой около 2МДа [27,28,32]. Таким образом, необходимо достоверное подтверждение, что полисахарид не содержит молекул, молекулярная масса которых более 2МДа. Однако информация о диапазоне молекулярных масс полисахаридов и особенно возможных агрегатов в водном растворе является предметом отдельного исследования, и ее предоставление в рамках регистрационного досье остается на усмотрение производителя.

Неконъюгированные поливалентные полисахаридные вакцины

На сегодняшний день единственной поливалентной неконъюгированной вакциной, зарегистрированной в Российской Федерации, является Пневмовакс 23 (производство Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) [11,33,34].

В состав вакцины входят капсульные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 23-х серогрупп (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).

Отличительной особенностью данного типа препаратов является то, что в качестве субстанции производитель, как правило, рассматривает продукт, полученный на стадии сведения очищенных полисахаридов, до стадий добавления вспомогательных веществ (консервантов и стабилизаторов) и розлива. При таком подходе номенклатура показателей, представленная в спецификации, на субстанцию немногим отличается от спецификации на лекарственный препарат (готовый продукт) и может не содержать сведений об активности, подлинности (идентификации), молекулярных параметрах и чистоте каждого серотипа полисахарида, входящего в состав вакцины, ввиду их взаимного неспецифического влияния на результаты анализа. Таким образом, физико-химические методы оценки элементов структуры полисахарида (фосфор, сиаловые кислоты, О-ацетильные группы) с последующим пересчетом на количество полисахарида неприменимы на стадии субстанции в связи с их неспецифичностью.

Для оценки подлинности и специфической активности поливалентных полисахаридных вакцин наиболее информативным и перспективным является использование метода кинетической иммунонефелометрии. Данный метод позволяет

количественно и высокоспецифично определить полисахарид каждого из серотипов в готовом продукте и субстанции (в составе смеси) [35,36]. Однако к недостаткам данного метода можно отнести невозможность его унификации, поскольку анализ предусматривает использование реагентов фирмы (стандартные образцы полисахаридных антигенов каждого серотипа, серотипспецифичные антителосодержащие реагенты). Кроме того, целесообразно проведение анализа структуры стандартных образцов, применяемых в качестве меры сравнения, а также анализа структуры полисахаридов, используемых для получения антителосодержащих реагентов, независимыми способами (например, ЯМР) [37].

Показатель «молекулярные параметры», как было сказано выше, является одной из основных характеристик иммуногенности препарата. Однако возможность его оценки на стадии БЛП зависит от свойств полисахаридных антигенов, входящих в его состав. Так, например, для пневмококковых полисахаридных антигенов характерны различные требования к распределению молекул относительно параметра K_d . Данный параметр, в свою очередь, основан на теоретическом предположении, что распределение больших и малых полисахаридных молекул во внешнее и внутреннее пространство гелиевой матрицы будет одинаковым, т.е. соответствовать 0,5, что справедливо не для всех пневмококковых полисахаридных антигенов. В связи с этим оценка показателя «молекулярные параметры» на стадии БЛП для пневмококковых поливалентных вакцин невозможна.

Очищенные полисахариды, являющиеся основным действующим веществом (точнее, в конечном счете – комбинацией основных действующих веществ), также нуждаются в характеристике, и прежде всего это касается подлинности их структуры и чистоты. Но, как было сказано выше, данные полисахариды классифицируются как продукт промежуточных стадий производства, и сведения о них предоставляются не в нормативной документации, а в материалах регистрационного досье.

Данные сведения носят индивидуальный характер и не являются предметом лабораторной фармацевтической экспертизы в рамках регистрации/внесения изменений.

Здесь можно отметить целесообразность унификации формата сведений, представляемых в материалах регистрационного досье, относительно характеристик очищенных полисахаридов.

Конъюгированные полисахаридные вакцины

Способы получения конъюгата полисахарид-белок разнообразны и зависят от конкретного производителя. Так, один из способов – взаимодействие полисахарида с цианогенбромидом, затем с дигидразином адипиновой кислоты и дальнейшее связывание с белком-носителем [38,39]. Еще одним методом ковалентного связывания капсульного

полисахарида с белком-носителем является восстановительное аминирование с образованием оснований Шиффа (N-замещенные имины) из восстанавливающих концов полисахарида и боковых аминогрупп белка, при дальнейшем восстановлении этих иминов с помощью цианоборогидрида натрия [40]. Однако в обоих методах ковалентная природа связи полисахарид-белок подтверждается методами определения увеличения молекулярной массы (электрофорез, эксклюзионная хроматография), в то время, как увеличение молекулярной массы возможно и при нековалентном связывании полисахарида с белком ввиду их полианионного и поликатионного характера. Также возможно получение конъюгатов путем связывания полисахарида с носителем через бигенерические спейсеры, содержащие ковалентную тиоэфирную группу [41].

Международные фармакопейные требования к конъюгированным полисахаридным вакцинам представлены в Европейской фармакопее рядом монографий: 04/2016:2622 «*Haemophilus* type b and Meningococcal group C conjugate vaccine»; 04/2016:1219 «*Haemophilus* type b and conjugate vaccine»; 04/2016:2112 «Meningococcal group C conjugate vaccine»; 04/2016:2150 «Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)».

Кроме того, отдельная монография содержит требования к белку-носителю – 01/2015:50211 «Carrier proteins for the production of conjugated polysaccharide vaccines for human use».

Отечественные фармакопейные требования представлены в XIV издании Государственной Фармакопеи РФ в виде фармакопейной статьи ФС.3.3.1.0055.18 «Вакцина гемофильная тип b конъюгированная, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения».

Все вышеперечисленные документы, помимо показателей общих для данного типа иммунологических лекарственных препаратов и формы выпуска, отражают особенности требований к качеству конъюгированных полисахаридных вакцин:

- необходимость характеристики очищенного полисахарида и белка-носителя до конъюгации;
- необходимость характеристики полученного конъюгата на стадии субстанции и/или на стадии готового продукта (нормирование соотношения полисахарид:белок, содержания свободного и/или связанного полисахарида, белка-носителя, молекулярных параметров очищенного полисахарида и/или конъюгата);
- подтверждение очистки целевого продукта от остаточных реагентов и не прореагировавших функциональных групп.

Идентификация подлинности иммунохимическими методами предусмотрена для очищенного полисахарида и готового продукта.

Отличительной особенностью поливалентных конъюгированных вакцин, дополнительно к вышесказанному, является необходимость

количественной оценки полисахарида каждого серотипа, входящего в состав препарата.

Следует отметить, что, несмотря на активный период регистрации полисахаридных конъюгированных вакцин в Российской Федерации с 2008 г. по 2011 г. (т.е. до издания актуальных монографий), нормативная документация на все зарегистрированные и упомянутые ниже вакцины (готовую форму) соответствует фармакопейным требованиям. В то же время характер сведений относительно полупродуктов и субстанций, предоставленных производителями в рамках регистрационного досье, может зависеть от периода регистрации и решения производителя.

Моновалентные конъюгированные полисахаридные вакцины

К моновалентным конъюгированным вакцинам относятся вакцины против гемофильной инфекции типа b. В Российской Федерации зарегистрированы следующие вакцины [11]:

- Вакцина гемофильная тип b конъюгированная (производство ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии», Россия);
- Хиберикс–вакцина для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная (производство ГлаксоСмитКляйн Байоджикалс, Бельгия).

В качестве белка-носителя при производстве вакцин против гемофильной инфекции типа b все указанные выше производители используют столбнячный анатоксин. Оценка качества по номенклатуре показателей соответствует актуальным фармакопейным требованиям, однако содержит некоторые различия.

Так, например, для оценки подлинности производители используют разные методы (метод иммунодиффузии; иммуноферментный анализ; серологический метод, основанный на латекс-агглютинации). Кроме того, один из производителей, помимо обязательной оценки подлинности полисахаридной части конъюгата, предусматривает оценку подлинности белка-носителя путем качественного иммунохимического выявления столбнячного анатоксина.

Оценка молекулярных параметров (распределения молекул по размеру) является важной характеристикой очищенного полисахарида и, как упоминалось выше, имеет ряд особенностей воспроизведения и интерпретации результатов. В соответствии с Европейскими и отечественными фармакопейными требованиями оценка данного показателя предусмотрена на стадии очищенного полисахарида и полупродукта в виде жидкого конъюгата [42–44]. Однако оценка данного показателя для очищенного полисахарида и полисахарида, конъюгированного с белком, должна проводиться по различным методикам, поскольку молекулярная масса и структура аналита меняются весьма существенно, что влияет на норму распределения и способ детекции.

Оценка данного показателя на стадии готового продукта не обязательна, однако технически возможна, поскольку детектирование результатов молекулярно-массового распределения проводится по белковой части конъюгата (с помощью УФ-детектирования). Данный подход, лишенный недостатков определения молекулярных параметров очищенного полисахарида, позволяет оценивать качество препарата без потерь и с использованием современного высокотехнологичного оборудования [45].

Следующими основными показателями качества вакцин против гемофильной инфекции является оценка общего и свободного (не конъюгированного) полисахарида. Оценка общего полисахарида – более простой анализ, традиционно проводимый по количественному анализу фосфора (с последующим пересчетом на полисахарид) или с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определению свободного полисахарида должна предшествовать пробоподготовка, позволяющая удалить из раствора конъюгированный полисахарид (например, ультрафильтрация) или использование иммунохимической реакции. Данные показатели определяют на стадии жидкого конъюгата и в готовом продукте [43,44,46].

Все зарегистрированные в Российской Федерации моновалентные конъюгированные вакцины соответствуют международным и отечественным требованиям к номенклатуре показателей. Однако методы оценки одного и того же показателя могут быть разными в зависимости от производителя. Данный подход технически неудобен при оценке качества данных вакцин в рамках введения в медицинскую практику, поскольку требует использования нескольких типов оборудования, реактивов и т.д. В связи с этим разработку унифицированных методических решений можно рассматривать как перспективное направление исследований, способствующих снижению общих затрат на оценку качества, поскольку унифицированные методики могут быть рекомендованы для включения в нормативную документацию производителей в качестве альтернативных.

Был проведен анализ информации, представленной в регистрационных досье производителей на очищенные полисахарид, белок и конъюгат, выявивший некоторые особенности и различия в представляемых данных. Характеристика очищенного полисахарида определенного серотипа по показателю «подлинность» методом ЯМР может рассматриваться как достаточная, в то же время характеристика подлинности в реакции тест-агглютинации со специфическими антителами к капсульному полисахариду требует наличия дополнительной информации относительно способа получения антител и подтверждения подлинности антигена, используемого для иммунизации.

Сведения, предоставляемые об очищенном белке-носителе (столбнячный анатоксин) также могут отличаться по номенклатуре показателей его оценки. Так, например, один производитель указывает такие показатели, как активность токсина, антигенная активность по Бехеру, контроль реверсии токсичности, белок, остаточный формальдегид, стерильность. Другой – фосфор, оценку молекулярного размера, безвредность, чистоту, стерильность, остаточный формальдегид.

Следует отметить, что все данные относительно полупродуктов соответствуют отечественным и международным фармакопейным требованиям. Однако проведенный анализ позволяет сделать вывод о необходимости рекомендаций относительно унификации номенклатуры показателей, характеризующих вышеуказанные полупродукты, и методов их оценки.

Поливалентные конъюгированные полисахаридные вакцины

К поливалентным конъюгированным вакцинам относятся вакцины против менингококковых и пневмококковых инфекций. В Российской Федерации зарегистрированы следующие вакцины:

- Менактра – вакцина менингококковая полисахаридная (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная (производство Санофи Пастер Инк., США);
- Менвео – вакцина менингококковая олигосахаридная конъюгированная серогрупп ACW135Y (производство Новартис, Италия);
- Превенар 13 – вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная (производство Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия);
- Синфлорикс – вакцина 10-валентная пневмококковая полисахаридная, конъюгированная (производство ГляксоСмитКляйн Байолоджикалс, Бельгия).

Также в Российской Федерации зарегистрирована субстанция «Пневмококковые моновалентные полисахаридные конъюгаты серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C (олигосахарид), 19A, 19F, 23F» (производство Вайет Фармасьютикалз Дивижн оф Вайет Холдинг Корпорейшн, США); серотипов 1, 3, 5, 6A, 6B, 7F, 18C, 19F (производство Пфайзер Айрлэнд Фармасьютикалз, Ирландия).

В качестве белков-носителей для поливалентных полисахаридных вакцин используют дифтерийный токсиноподобный белок CRM₁₉₇, дифтерийный анатоксин, D-протеин нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячный анатоксин.

В целом фармакопейные требования к поливалентным конъюгированным полисахаридным вакцинам аналогичны вышеизложенным к моновалентным. Номенклатура показателей качества готовой формы вакцины (так же как и в отношении остальных поливалентных или конъюгированных

полисахаридных вакцин) ограничена множеством мешающих определению факторов (наличием в молекуле белка, полисахаридов других серотипов). Основное подтверждение подлинности и чистоты основных действующих веществ возможно только на промежуточных стадиях производства [47]. Исключение составляет необходимость, в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи, качественного подтверждения (подлинности) и количественного определения полисахарида каждого серотипа на стадии готового продукта.

Таким образом, перспективным направлением экспертной оценки качества полисахаридных вакцин помимо лабораторной фармацевтической экспертизы является анализ сведений, представляемых

в регистрационных досье на данный тип вакцин. Необходима полная характеристика полупродуктов (очищенных белков, полисахаридов и конъюгатов), основанная на оценке исходных структур высокотехнологичными методами (ЯМР, определение молекулярной массы конъюгата методом эксклюзионной хроматографии с использованием многоугольного рассеяния света (SEC-MALLS), структурных единиц, свойственных конкретному полисахариду (метилпентоза, N-ацетилгексозамин, O-ацетил и т.д.), подлинности белкового компонента, а также оценка качества конъюгата по величине молекулярной массы, свободному и связанному полисахариду, остаточному количеству реагентов, используемых в процессе конъюгации.

Литература

- Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. И. и др. Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1994.
- Шиповская А. Б. Методы выделения и свойства природных полисахаридов: учебное пособие для студентов и аспирантов Института химии Саратовского государственного университета; Федеральное агентство по образованию, ГОУ ВПО «Саратовский гос. ун-т им. Н. Г. Чернышевского». Саратов: КУБиК, 2010.
- Кочетков Н. К. Синтез полисахаридов. М.: Наука, 1994.
- Фельдблюм И. В., Николенко В. В., Воробьева Н. Н. и др. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. Т. 3. С. 52–60.
- Тарасова Г. М., Белов Б. С., Буханова Д. В. и др. Изучение иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных системной красной волчанкой. // Научно-практическая ревматология. 2018; Т. 56 № 4. С. 433–438.
- Буханова Д. В., Сергеева М. С., Белов Б. С. и др. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения. // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 4. С. 85–88.
- Медуницын Н. В. Вакцинология, издание третье, переработанное и дополненное. М.: Триада-Х; 2010.
- Федосеев М., Галицкая М., Намазова Л. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения. // Педиатрическая фармакология. 2008; Т. 5, № 6. С. 8–14.
- Титов Л. П. Менингококковая инфекция: современное состояние и проблемы. // Здоровье, 2010. Т. 12. С. 15–23.
- Ртищев А. Ю., Колтунов И. Е., Петряйкина Е. Е., Выхристюк О. Ф. Современные возможности и перспективы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей. // Трудный пациент. 2017. Т. 15, № 1(–2). С. 53–58.
- Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям». Доступно на: https://www.rosotrebndzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5575.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных препаратов (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. Миронов А. Н., ред. М.: Издание ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2013.
- Абрамцева М. В., Тарасов А. П., Немировская Т. И. Менингококковая инфекция. Полисахаридные менингококковые вакцины. Исторические аспекты и современное состояние разработок. Сообщение 2. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2015. Т. 3. С. 25–33.
- Троицкий В. Л. Иммунологические основы предохранительной вакцинации против дизентерии. М.: Медгиз, 1946.
- Ратников Н. Н., Акимкин В. Г., Азаров И. И., Коваленко А. Н. Оценка эффективности вакцинации против брюшного тифа в эндемичном регионе. // Военно-медицинский журнал. 2017. Т. 338, № 9. С. 41–45.
- Аллуев А. П., Далин М. В., Фиш Н. Г. и др. Способ получения ВИ-антигена. Патент РФ на изобретение № RU2135208C1. 27.08.1999.
- Szu S. C., Stone A. L., Robbins J. B. Relation between structure and immunologic properties of the Vi capsular polysaccharide. // Infect. Immun. 1991. Vol. 59. P. 4555–4561.
- Tacket C. O., Ferocio C., Robbins J. B. et al. Safety and immunogenicity of two Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines. // J. Infect. Dis. 1986. Vol. 154. P. 342–346.
- ФС.З.3.1.0012.15 Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, Ч. 4, 2018. Доступно на: <https://www.femb.ru/>.
- ФС.З.3.1.0013.15 Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, Ч. 4. М., 2018. Доступно на: <https://www.femb.ru/>.
- ФС.З.3.1.0015.15 Вакцина менингококковая серогруппы А полисахаридная сухая. Государственная Фармакопея Российской Федерации, издание XIV, Ч. 4. М., 2018. Доступно на: <https://www.femb.ru/>.
- Typhoid polysaccharide vaccine. 04/2016:1160.
- Немировская Т.И., Абрамцева М.В., Тарасов А. П., Мовсесянц А.А. Разработка метода оценки показателя «подлинность» вакцины менингококковой группы А полисахаридной с помощью ИФА. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2013. Т. 2. С. 39–43.
- Egan W. Physico-chemical characterization of polysaccharide vaccines. // Dev. Biol. (Basel). 2000. Vol. 103. P. 3–9.
- WHO. Vi Polysaccharide Typhoid Vaccine. Technical Report Series № 840. 1994. Доступно на: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_\(part1\)](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part1)).
- McCauley J. A., Mancinelli R. J., Downing G. V., Robbins J. B. Molecular size characterization of bacterial capsular polysaccharide vaccines with Sepharose® CL-2B // Journal of Biological Standardization. 1981, vol. 9, № 4, P. 461–468.
- Sadao M., Howard G. B. Size exclusion chromatography. // Springer Science & Business Media, 1999. P. 1–5.
- Requirements for Meningococcal Polysaccharide vaccine. WHO Technical Report Series № 658, 1981. Available at: https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/.
- Стыкин Е.Л., Ицксон Л.Б., Брауде Е.Б. Практическая высокоэффективная жидкостная хроматография. М.: Химия, 1986.
- Остерман Л. А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот. М.: Наука, 1985.
- Khan I., Taufiqur Rahman K. M., Saad Us Siraj S. M. et al. A High-Throughput Size Exclusion Chromatography Method to Determine the Molecular Size Distribution of Meningococcal Polysaccharide Vaccine. // International Journal of Analytical Chemistry. 2016:1–7.
- Macleod C.M., Hodges R.G., Heidelberger M., Bernhard W.G. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides // The Journal of Experimental Medicine. 1945; Vol. 82(6). P. 445–465.
- Ковтун О. П., Романенко В. В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира. // Вопросы современной педиатрии. 2014; Т. 13. Ч. 1. С. 18–25.
- Lee C.J. The quantitative immunochemical determination of pneumococcal and meningococcal capsular polysaccharides by light scattering rate nephelometry. // Journal of biological standardization. 1983; Vol. 11(1), P. 55–64.
- Verch T., Trausch J.J., Shank-Retzlaff M. Principles of vaccine potency assays. // Bioanalysis. 2018; Vol. 10(3). P. 163–180.
- Abeygunawardane C., Williams T.C., Sunner J.C. Development and validation of an NMR-based identity assay for bacterial polysaccharide. // Analytical Biochemistry. 2000; Vol. 279(2). P. 226–240.
- Schneerson R., Barrera O., Sutton A., Robbins J.B. Preparation, characterization, and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide protein conjugates. // The Journal of Experimental Medicine; 1980; Vol. 152. P. 361–376.
- Lance K. Gordon. Polysaccharide exotoxoid conjugate vaccine. US Patent № 4,619,828. 8.10.1986.
- Porter W. Anderson. Immunogenic conjugates. US Patent № 4,673,574. 16.06.1987.
- Stephen Marburg, Richard L. Tolman, Peter J. Kniskern. Covalently-modified polyanionic bacterial polysaccharides, stable covalent conjugates of such polysaccharides and immunogenic proteins with bigeneric spacers, and methods of preparing such polysaccharides and conjugates and of confirming covalency. US Patent № 4,695,624/ 22.09.1987.
- Haemophilus type b and Meningococcal group C conjugate vaccine. 04/2016:2622.
- Haemophilus type b and conjugate vaccine. 04/2016:1219.
- Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine. WHO Technical Report Series No 897. Annex 1 (2000). Available at <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/>.
- Tsai CM, Gu XX, Byrd RA. Quantification of polysaccharide in haemophilus influenzae type B conjugate and polysaccharide vaccines by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. // Vaccine; 1994. Vol. 12(8) P. 700–706.
- Thiébaud J., Fanget I., Jaudinaud I., Fourrichon L., Sabouraud A., Talaga P., Uhrlich S. Development and validation of high-performance size exclusion chromatography methods to determine molecular size parameters of haemophilus influenzae type b polysaccharides and conjugates. // Analytical Biochemistry; 2014; Vol. 453. P. 22–28.
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series 927. Annex 2. Available at [https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014\(2\).pdf](https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014(2).pdf).

References

- Alberts B., Brey D., Lyuis Dzh., et al. *Molekular biology of the cell*. Moscow: Mir, 1994 (in Russ.).
- Shipovskaya A.B. *Methods of isolation and physical and chemical properties of natural polysaccharides*. Educational and methodological guide. Saratovsk. Gosuniversitet, Saratov; KUBik, 2010 (in Russ.).
- Kochetkov N.K. *Synthesis of polysaccharides*. Moscow: Nauka, 1994 (in Russ.).
- Fel'dblyum I.V., Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N., et al. *Reaktogennost', bezopasnost', immunogennost' i profilakticheskaya effektivnost' polisakharidnoy pnevmokokkovoy vaksiny pri immunizatsii VICH-infitsirovannykh patsientov*. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2013;3:52–60 (in Russ.).
- Tarasova G.M., Belov B.S., Bukhanova D.V., et al. *Investigation of immunogenicity and safety of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):433–438 (In Russ.). doi:10.14412/1995-4484-2018-433-438.
- Bukhanova D.V., Sergeeva M.S., Belov B.S., et al. *Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study*. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):85–88 (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.
- Medunitsyn N.V. *Vaccinology*. 3rd ed. Moscow: Triada-X; 2010 (in Russ.).
- Fedoseenko M., Galitskaya M., Namazova L. *Era of conjugate vaccines: international experience of successful application*. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(6):8–14 (in Russ.).
- Titov L.P. *Meningococcal infection: current state and problems*. *Zdravookhranenie*. 2010(12):15–23 (in Russ.).
- Rtishchev A.Yu., Koltunov I.E., Petryaykina E.E., Vykhristyuk O.F. *Modern opportunities and prospects of vaccination against meningococcal disease in children*. *Trudnyy patsient*, 2017;15(1–2):53–58 (in Russ.).
- <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
- Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 21.03.2014 No. 125n «Ob utverzhenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» Available at: https://www.rosпотреbнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5575 (in Russ.).
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov (immunobiologicheskie lekarstvennyye preparaty) Ch. 2. Ed. Mironov A. N. Moscow: Publication of the Federal state budgetary institution «NCESMP» of the Ministry of health of Russia, 2013.
- Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I. *Meningococcal disease. Polysaccharide meningococcal vaccines. The historical aspects and the current state of vaccine development*. Report 2. BOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2015;(3):25–33 (In Russ.).
- Troitskiy V.L. *Immunologicheskie osnovy predokhranitel'noy vaksinatitsii protiv dizenterii*. Moscow: Medgiz, 1946 (in Russ.).
- Ratnikov N.N., Akimkin V.G., Azarov I.I., Kovalenko A.N. *Evaluation of the effectiveness of vaccination against typhoid fever in an endemic region*. *M.; Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2017;338(9):41–45 (in Russ.).
- Alliluev A.P., Dalin M.V., Fish N.G., et al. *Method of vi-antigen preparing*. Patent RF № RU2135208C1. 27.08.1999 (in Russ.).
- Szu S.C., Stone A.L., Robbins J.B. *Relation between structure and immunologic properties of the Vi capsular polysaccharide*. *Infect. Immun.* 1991;59:4555–4561.
- Tacket C.O., Ferecio C., Robbins J.B., et al. *Safety and immunogenicity of two Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines*. *J. Infect. Dis.*, 1986; 154:342–346. DOI: 10.1093/infdis/154.2.342.
- FS.3.3.1.0012.15 Vaksina bryushnotifoynaya Vi-polisakharidnaya. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, izdanie XIV, Ch. 4. M., 2018. Available at: <https://www.femb.ru/> (in Russ.).
- FS.3.3.1.0013.15 Vaksina dizenteriyinaya protiv shigell Zonne polisakharidnaya. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, izdanie XIV, Ch. 4. M., 2018. Available at: <https://www.femb.ru/> (in Russ.).
- FS.3.3.1.0015.15 Vaksina meningokokkovaya serogruppy A polisakharidnaya sukhaya. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, izdanie XIV, Ch. 4. M., 2018. Available at: <https://www.femb.ru/> (in Russ.).
- Typhoid polysaccharide vaccine. 04/2016:1160.
- Nemirovskaya T.I., Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Movsesyants A.A. *Development of identification assessment method for meningococcal group A polysaccharide vaccine by ELISA*. BOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment; 2013; 2:39–43 (in Russ.).
- Egan W. *Physico-chemical characterization of polysaccharide vaccines*. *Dev. Biol. (Basel)* 2000;103:3–9.
- Vi Polysaccharide Typhoid Vaccine. Technical Report Series № 840. 1994. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_\(part1\)](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39048/WHO_TRS_840_(part1)).
- McCauley J.A., Mancinelli R.J., Downing G.V., Robbins J.B. *Molecular size characterization of bacterial capsular polysaccharide vaccines with Sepharose® CL-2B*. *Journal of Biological Standardization*. 1981;9(4):461–468.
- Sadao M., Howard G.B. *Size exclusion chromatography*. Springer Science & Business Media, 1999:1–5.
- Requirements for Meningococcal Polysaccharide vaccine. WHO Technical Report Series № 658, 1981. Available at: https://www.who.int/biologicals/technical_report_series/en/
- Styskin E.L., Itskson L.B., Braude E.B. *Prakticheskaya vysokoeffektivnaya zhidkostnaya khromatografiya*. Moscow: Himia 1986 (in Russ.).
- Osterman L.A. *Khromatografiya belkov i nukleinovykh kislot*. Moscow: Nauka, 1985 (in Russ.).
- Khan I., Taufiqur Rahman K.M., Saad Us Siraj S.M., et al. *A high-throughput size exclusion chromatography method to determine the molecular size distribution of meningococcal polysaccharide vaccine*. *International Journal of Analytical Chemistry*. 2016;1–7. Doi:10.1155/2016/9404068.
- Macleod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M., Bernhard W.G. *Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides*. *The Journal of Experimental Medicine*. 1945;82(6):445–465.
- Kovtun O.P., Romanenko V.V. *Next generation pneumococcal conjugate vaccines efficacy and effectiveness in different regions of the world*. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):18–25 (In Russ.). Doi: 10.15690/np.vp.13i1.908
- Lee C.J. *The quantitative immunochemical determination of pneumococcal and meningococcal capsular polysaccharides by light scattering rate nephelometry*. *Journal of biological standardization*. 1983;11(1):55–64. DOI: 10.1016/s0092-1157(83)80046-8.
- Verch T., Trausch J.J., Shank-Retzlaff M. *Principles of vaccine potency assays*. *Bioanalysis*. 2018;10(3):163–180. DOI: 10.4155/bio-2017-0176.
- Abeygunawardane C., Williams T.C., Sunner J.C. *Development and validation of an NMR-based identity assay for bacterial polysaccharide*. *Analytical Biochemistry*. 2000; 279(2):226–240. DOI: 10.1006/abio.1999.4470.
- Schneerson R., Barrera O., Sutton A., Robbins J.B. *Preparation, characterization, and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide protein conjugates*. *The Journal of Experimental Medicine*. 1980;152:361–376. DOI: 10.1084/jem.152.2.361.
- Lance K. Gordon. *Polysaccharide exotoxin conjugate vaccine*. US Patent № 4,619,828. 8.10.1986.
- Porter W. Anderson. *Immunogenic conjugates*. US Patent № 4,673,574. 16.06.1987.
- Stephen Marburg, Richard L. Tolman, Peter J. Kniskern. *Covalently-modified polyanionic bacterial polysaccharides, stable covalent conjugates of such polysaccharides and immunogenic proteins with bigeneric spacers, and methods of preparing such polysaccharides and conjugates and of confirming covalency*. US Patent № 4,695,624. 22.09.1987.
- Haemophilus type b and Meningococcal group C conjugate vaccine. 04/2016:2622.
- Haemophilus type b and conjugate vaccine. 04/2016:1219.
- Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine. WHO Technical Report Series No 897. Annex 1 (2000). Available at: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/haemophilus/en/>.
- Tsai CM, Gu XX, Byrd RA. *Quantification of polysaccharide in Haemophilus influenzae type B conjugate and polysaccharide vaccines by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection*. *Vaccine*. 1994;12(8):700–706. DOI: 10.1016/0264-410x(94)90219-4.
- Thiébaud J., Fanget I., Jaudinaud L., et al. *Development and validation of high-performance size exclusion chromatography methods to determine molecular size parameters of Haemophilus influenzae type b polysaccharides and conjugates*. *Analytical Biochemistry*. 2014;453:22–28. DOI: 10.1016/j.ab.2014.02.020.
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series 927. Annex 2. Available at: [https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014\(2\).pdf](https://www.who.int/biologicals/IPV_FINAL_for_BS2233_07072014(2).pdf).

Об авторах

- Ольга Борисовна Устинникова** – к. б. н., начальник лаборатории биохимии Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Москва, 127051, Петровский б-р, д. 8, стр. 2. +7-(916)-349-63-53, (+7 (495) 625-43-48 доб. 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>.
- Ирина Алексеевна Алексеева** – эксперт 1 категории лаборатории биохимии Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7 (495) 625-43-48 доб. 64-20, AlekseevalA@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-7441>.
- Марина Витальевна Абрамцева** – главный эксперт лаборатории бактериальных вакцин Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7 (499)241-12-36 доб. 64-88, Abramtceva@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0714-1303>.
- Татьяна Ивановна Немировская** – к. м. н., начальник лаборатории бактериальных вакцин Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7(499)241-12-36 доб. 65-97, Nemirovskaya@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0848-7306>.
- Артashes Авакович Мовсесянц** – д. м. н., профессор, начальник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. +7 (499) 241-37-84 доб. 65-06, Movsesyants@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>

Поступила: 13.08.2020. Принята к печати: 06.09.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Olga B. Ustinnikova** – Cand. Sci. (Biol.), head of the laboratory of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8 Petrovsky Boulevard, building 2, Moscow, 127051, Russian Federation. +7 (495) 625-43-48 + 64-16, Ustinnikova@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>.
- Irina A. Alekseeva** – expert of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, +7 (495) 625-43-48 + 64-20, AlekseevalA@expmed.ru/ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-7441>.
- Marina V. Abramtceva** – main expert of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499)241-12-36 +64-88, Abramtceva@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0714-1303>.
- Tatiana I. Nemirovskaya** – Cand. Sci. (Med.), head of the of laboratory Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499)241-12-36 (65-97), Nemirovskaya@expmed.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0848-7306>.
- Artashes A. Movsesyants** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. +7 (499)241-37-84 +65-06, Movsesyants@expmed.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>.

Received: 13.08.2020. Accepted: 06.09.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-112-119>

УФ-технологии для обеззараживания воды, воздуха и поверхностей: принципы и возможности

С. В. Костюченко¹, А. А. Ткачев², Т. Н. Фроликова^{*3}

¹ ООО «ПК ЛИТ»

² ООО «ТД ЛИТ»

³ ООО «СВ-Инжиниринг М»

Резюме

Актуальность. Ультрафиолетовое бактерицидное излучение уже более 30 лет широко применяется для обеззараживания воды, воздуха и поверхностей. В настоящее время УФ-технологии динамично внедряются в различные сферы народного хозяйства – промышленность, медицину, коммунальное хозяйство, энергетику, транспорт, сельское хозяйство и т. д. **Цель** данного обзора – охарактеризовать возможности УФ-излучения для обеззараживания воды, воздуха и поверхностей. **Выводы.** В последние годы наблюдается динамичный рост использования УФ-излучения для решения задач обеззараживания и очистки воздуха в системах воздухопроводов и кондиционирования зданий целиком. Глобальные миграции и коммуникации населения по всей планете обострили ситуацию с распространением инфекционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем. Эпидемии в последние десятилетия уже перестали быть локальным территориальным явлением, ярким примером является текущая глобальная пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. В медицине предъявляются наиболее высокие требования к дезинфекции воздуха и поверхностей с высокой степенью обеззараживания. Для решения этой задачи необходимо особое внимание уделять современным разработкам в области применения УФ-технологий с учетом эффективных УФ-доз в отношении различных видов микроорганизмов.

Ключевые слова: ультрафиолет, УФ-излучение, УФ-обеззараживание, УФ-доза, УФ-лампы, УФ-облучатели, рециркуляторы, профилактика ИСМП, микроорганизмы, коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, дезинфекция, обеззараживание
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костюченко С. В., Ткачев А. А., Фроликова Т. Н. УФ-технологии для обеззараживания воды, воздуха и поверхностей: принципы и возможности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (5): 112–119. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-112-119>.

UV-Technologies for Disinfection of Water, Air and Surfaces: Principles and Possibilities

SV Kostuchenko¹, AA Tkachev², TN Frolikova^{*3}

¹ ООО «ПК ЛИТ»

² ООО «ТД ЛИТ»

³ LLC «SV-Engineering M»

Abstracts

Relevance. For over 30 years, ultraviolet bactericidal radiation has been widely used to disinfect water, air and surfaces. Currently, UV technologies are being dynamically introduced into various spheres of the national economy – industry, medicine, utilities, energy, transport, agriculture, etc. **Aims** of this message to present the possibilities of UV radiation for the disinfection of water, air, and surfaces. **Conclusions.** The task of disinfecting natural and waste waters was the driver of the development of UV technologies in the last 30 years. The scale of this task forced the world's leading institutions and lighting companies to raise the development and production of UV radiation sources (UV lamps) to a new level. In recent years, is in the usage of UV radiation for disinfection of air and air conditioning systems of buildings as a whole. Global migrations and communications of the population around the planet have aggravated the situation with the spread of infectious diseases transmitted by airborne droplets. In last decades, epidemics have ceased to be a local territorial phenomenon. A prime example is the current global COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. In medicine, the highest requirements are imposed on the disinfection of air and surfaces with a high degree of disinfection. To solve this problem, it is necessary to pay special attention to modern developments in the application of UV technologies, taking into account the effective UV doses in relation to various types of microorganisms.

Keywords: ultraviolet, UV radiation, UV disinfection, UV dose, UV lamps, UV irradiators, recirculators, prevention of healthcare associated infection, microorganisms, coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, disinfection
No conflict of interest to declare.

For citation: SV Kostuchenko, AA Tkachev, Frolikova TN. UV-Technologies for Disinfection of Water, Air and Surfaces: Principles and Possibilities. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (5): 112–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-112-119>.

* Для переписки: Фроликова Татьяна Николаевна – к. фарм. н., директор по развитию ООО «СВ-Инжиниринг М», Москва, 125047, 1-й Тверской-Ямской пер., д. 11. +7 (916) 654-55-06, sving.med@mail.ru © Костюченко С. В. и др.

** For correspondence: Frolikova Tatiana N., Cand. Sci. (Pharm.), Research and Development Director of LLC «SV-Engineering M», 1 Tverskoy-Yamskoy pereulok, 11, Moscow, 125047. +7 (916) 654-55-06, sving.med@mail.ru. ©Kostuchenko SV et al.

Обеззараживание с использованием ультрафиолетового излучения давно уже вошло в арсенал методов борьбы с распространением инфекционных заболеваний. Физический его принцип известен с начала XX века, но широкое распространение, фактически «второе рождение», произошло в 80-е годы прошлого столетия. В основном это было связано с использованием ультрафиолета для обеззараживания питьевой воды в США и Европе.

В настоящее время наблюдается значительный рост использования УФ-технологии в медицине, в частности, в значительной степени этот рост обусловлен совершенствованием мер профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Принцип УФ-обеззараживания

Обеззараживание ультрафиолетовым излучением (УФ-обеззараживание) – это физический метод, суть которого заключается в том, что под воздействием фотонов жесткого ультрафиолета диапазона С (с длиной волны 254 нм) в молекулах ДНК и РНК образуются так называемые «тиминовые димеры», которые не позволяют реплицировать геномный материал, а значит, клетка не может размножаться. Такая клетка называется инактивированной.

УФ-обеззараживание эффективно в отношении самого широкого спектра микробиологических загрязнителей, так как у клеток нет механизма, который бы гарантированно защищал их от бактерицидного излучения. Разнообразные микроорганизмы обладают различной чувствительностью к УФ-воздействию: наиболее чувствительны бактерии в вегетативной форме и паразитарные простейшие, менее чувствительны вирусы и споровые формы бактерий, наиболее устойчивы – грибы и плесени. Критерием для сопоставления чувствительности микроорганизмов к воздействию ультрафиолетового бактерицидного излучения является количество энергии, необходимое для достижения заданной степени обеззараживания. За меру бактерицидной энергии излучения принята доза облучения (УФ-доза), которая представляет собой произведение интенсивности облучения на время облучения и выражается в мДж/см² или в Дж/м². Каждому виду микроорганизма требуется определенная УФ-доза для инактивации. Международная ультрафиолетовая ассоциация IUVA (International Ultraviolet Association) периодически проводит ревью всех известных исследований и публикует список УФ-доз для инактивации различных видов микроорганизмов в журнале UV Solutions (ранее имел название IUVA News). Последняя публикация была подготовлена в 2016 г. [1].

Важно отметить, что в мировой практике используется понятие-термин «поверхностная бактерицидная доза» или «флуенс» для обеззараживания воды и воздуха в объеме. Использование понятия

«объемная бактерицидная доза» не применяется в мировой практике, так как в него закладывается слишком много допущений, которые делают его применение некорректным во многих случаях. Например, предполагается, что УФ-излучение равномерно распределено по всему объему помещения, в котором осуществляется интенсивное и равномерное перемешивание воздуха (что не всегда встречается на практике), или помещение имеет правильную форму (часто помещения имеют вытянутую или иную сложную форму). Поэтому в современных расчетах и рекомендациях по подбору УФ-оборудования во всем мире, кроме России, используют только поверхностную дозу.

УФ-обеззараживание воды

Водоподготовка. В современной концепции развития коммунальных систем водоподготовки УФ-обеззараживание служит основой принципа мультибарьерности при обеззараживании воды. Суть принципа в том, что применяется не одна технология обеззараживания, а несколько, совокупность которых позволяет сглаживать недостатки отдельных технологий. Наиболее широкое распространение получило объединение ультрафиолета (который является барьером для патогенных микроорганизмов, в том числе вирусов и простейших) и хлорирования (обеспечивающего сохранность полученного качества воды в трубах). Такие системы установлены в городах Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде, Екатеринбурге, Нью-Йорке, Париже, Вене, Будапеште. Многие города с относительно короткими водопроводными сетями вообще отказываются от хлорирования и переходят только на УФ-обеззараживание, например, Берлин, Антверпен.

Очистка сточных вод. Так как УФ-обеззараживание никак не изменяет свойств воды во время и после процесса облучения, то метод нашел широкое применение в обеззараживании сточных вод. Классическое хлорирование сточных вод наносит значительный и непоправимый урон биоценозам водоемов, а образующиеся хлорорганические соединения зачастую являются канцерогенами. Поэтому современные нормативы отдают предпочтение УФ-обработке. Крупнейшая в мире УФ-станция обработки сточных вод находится в Москве, это Курьяновские очистные сооружения (рис. 2). Глобальная государственная программа по переходу с хлорирования сточных вод на УФ-обеззараживание прошла за последние 15 лет в Южной Корее.

Повторное использование сточных вод. Наибольшую актуальность приобретает ультрафиолет в системах повторного использования сточных вод, особенно для полива. Ведь УФ позволяет инактивировать в сточной воде все патогенные микроорганизмы и снизить общую микробную загрязненность до минимального уровня. И такую сточную воду можно использовать для полива не только газонов, но и сельскохозяйственных культур.

Рисунок 1. Примеры УФ-станций питьевого водоснабжения в Берлине, Будапеште, Санкт-Петербурге и Вене
Figure 1. Examples of drinking water application UV systems in Berlin, Budapest, St. Petersburg and Vienna



Рисунок 2. Примеры УФ-обеззараживания сточных вод: г. Оранж (Франция), г. Шатоле (Франция), г. Гуми (Южная Корея), Москва (Россия)
Figure 2. Examples of wastewater UV disinfection plants: Orange (France), Chateaulin (France), Gumi (South Korea), Moscow (Russia)



Сегодня особую актуальность приобретает применение современных установок для УФ-обеззараживания воды с использованием высокоомощных амальгамных УФ-ламп (мощностью от 300 до 900 Вт) длиной до 2,5 м, которые позволяют обеспечивать высокие УФ-дозы.

УФ-дозы. Для подготовки питьевой воды в российской нормативной базе применяются УФ-дозы 25 и 40 мДж/см² [2]. Ранее рекомендовалась к использованию доза 16 мДж/см² [3], но сейчас она признана недостаточной для эффективной борьбы с вирусным и паразитологическим загрязнением. Европейские нормативы на питьевое водоснабжение, например, немецкий DIN 19294 [4] или австрийский ÖNORM M 5873 [5], допускают использование УФ-дозы не менее 40 мДж/см².

Для обеззараживания сточных вод в РФ нормируется УФ-доза не менее 30 мДж/см² [2,6]. Применение более низких доз не позволяет обеспечить эффективное удаление патогенов вирусной природы. В случае повторного использования сточных вод применяются ещё более высокие УФ-дозы: от 40 до 80 мДж/см².

УФ-обеззараживание воздуха и поверхностей

Наряду с водным применением УФ-обеззараживание находит своё широкое применение для обеззараживания воздуха и поверхностей. Для обеззараживания воздуха в помещении в присутствии человека применяются безопасные для человека УФ-облучатели закрытого типа (рециркуляторы), в которых УФ-лампы помещены в защитный корпус, не допускающий выход ультрафиолета наружу. В отсутствие человека применяются УФ-облучатели открытого типа, которые обеспечивают дезинфекцию не только воздуха, но и поверхностей в помещении.

В связи с пандемией COVID-19 и поиском различных новых решений обеззараживания стали появляться сообщения о том, что ультрафиолет с длиной волны 200-225 нм («дальний УФ-С») может обеспечивать эффективное обеззараживание, при этом не повреждает кожу и глаза человека, а значит, его можно применять в УФ-облучателях открытого типа в присутствии человека. Однако согласно заявлению IUVA [7], опубликованному в июле 2020 г., достоверных данных о безопасности такого излучения нет. Поэтому обеззараживание воздуха и поверхности УФ-облучателем открытого типа можно проводить только в отсутствие человека.

В США несколько десятилетий назад в госпиталях были распространены системы УФ-обеззараживания открытого типа, которые располагались в верхней части помещения на уровне не менее 1,7 метра от пола, так называемые системы «upper room». Однако такие системы уже практически не применяются в настоящее время из-за требований к высоте потолков, экономических соображений и факта обеззараживания только воздуха

в помещении, дезинфекция поверхностей при этом отсутствует. В России, согласно СанПиН 2.1.3.2630-10, вообще не допускается наличие излучения с длиной волны от 200 до 280 нм в помещениях лечебно-профилактических организациях (ЛПО) в присутствии человека.

В настоящее время в медицинских учреждениях широкое применение находят высокоомощные УФ-системы открытого типа (рис. 3). Например, в России разработаны и выпускаются современные УФ-облучатели, в которых используются мощные (200–500 Вт) амальгамные УФ-лампы. Мощность таких УФ-ламп позволяет обеспечивать высокую дозу ультрафиолета (не менее 25 мДж/см²), при этом дальность действия составляет 6 и более метров, и ими можно обработать за короткий промежуток времени (5–15 минут) помещения объемом до 300 м³.

Основным стимулом для развития производства мощных УФ-систем стала профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Очень важно помнить, что у микроорганизмов применение УФ-облучения не вызывает развития устойчивости, в отличие от химических дезинфицирующих средств и антибиотиков. Вот почему УФ-облучатели следует использовать как для обеззараживания палат при смене пациентов, так и для обеззараживания помещений с повышенными требованиями к чистоте, например, в кабинетах для инвазивных процедур и в операционных. При высокой загрузке таких помещений (например, в одной операционной за день проводят 10 и более операций) предъявляются высокие требования к длительности дезинфекции для подготовки помещения к работе. Использование мощных приборов для УФ-облучения открытого типа позволяет уменьшить время обеззараживания до нескольких минут, что увеличивает продолжительность использования помещения по целевому назначению.

Последние годы УФ-обеззараживание активно применяется в системах воздухоподготовки и кондиционирования зданий целиком. Ещё в 2008 г. в докладе Американского агентства по защите окружающей среды «Критическая оценка технологий очистки воздуха в зданиях» [8] УФ-обеззараживание было названо наиболее эффективной технологией для борьбы с биологическими загрязнителями в системах воздухопроводов и кондиционеров зданий. Одним из важных факторов авторы называли возможность достаточно простой интеграции УФ-оборудования в уже существующие системы вентиляции и кондиционирования.

В системах вентиляции и кондиционирования зданий тоже находит применение принцип эффективного комбинирования технологий: сочетание фильтрации (класса G или F) и УФ-облучения позволяет более экономично решать задачу обеззараживания по сравнению, например, с использованием фильтров HEPA (англ. High Efficiency

Рисунок 3. Различные модели высокомоощных настенных и передвижных облучателей открытого типа
Figure 3. Different models of high powerful wall-mounted and movable open irradiators



Рисунок 4. УФ-обработка облучателем открытого типа вагона в одном из депо Московского метрополитена
Figure 4. UV disinfection by usage of open irradiators in one of train depot of Moscow underground

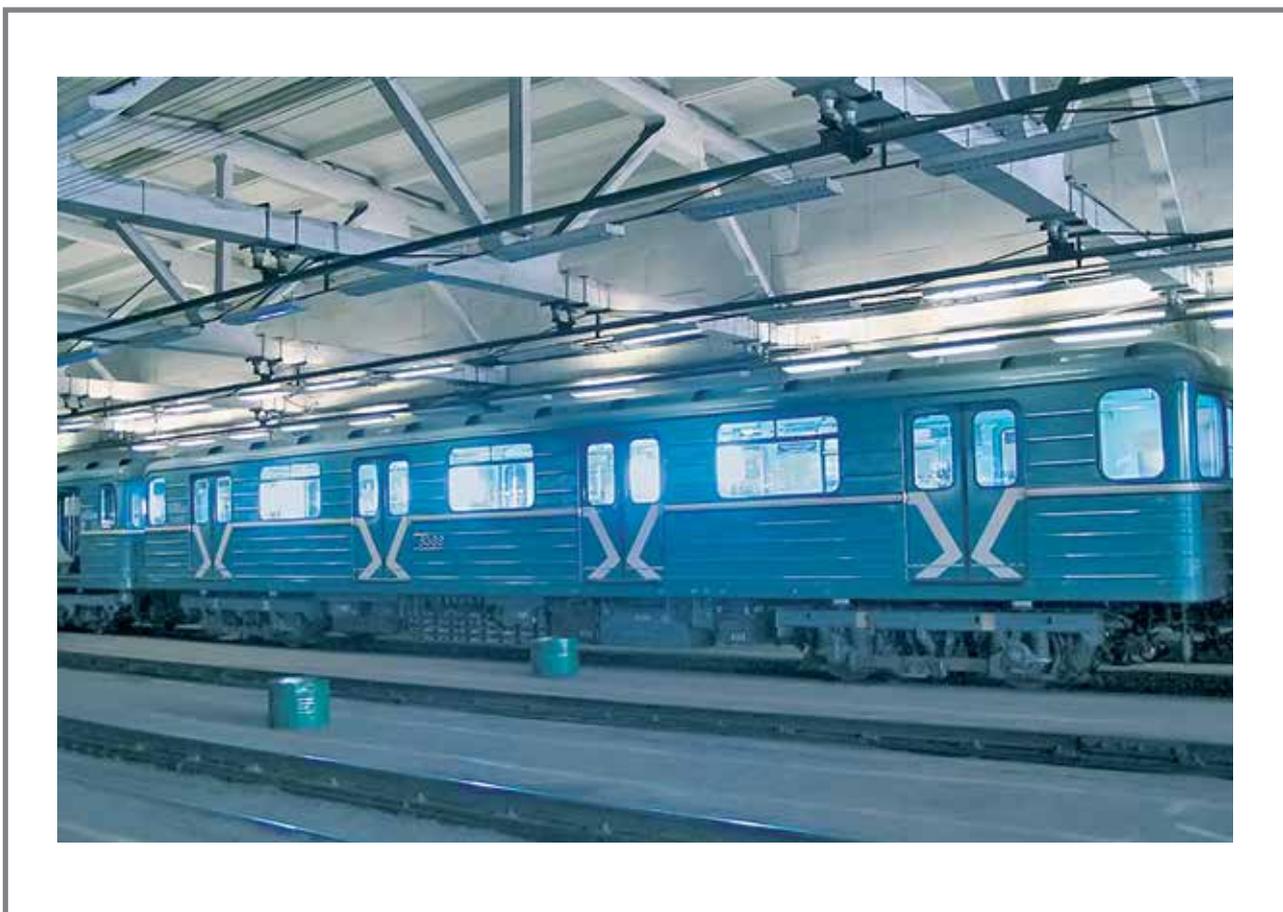


Таблица 1. УФ-дозы для обеззараживания различных видов микроорганизмов
Table 1. UV doses for multiple disinfection efficiency for various microorganisms

Микроорганизм Microorganism	Требуемая УФ-доза (мДж/см ²) при степени обеззараживания (эффективности) Required UV dose (mJ/cm ²) for the disinfection efficiency			Источник Reference
	90%	95%	99,9%	
Золотистый стафилококк (<i>Staphylococcus aureus</i>)	4,9	5,7	6,6	[10]
Кишечная палочка (<i>Escherichia coli</i>)	3,0	4,5	6,6	[10]
Синегнойная палочка (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	5,5	7,6	10,5	[10]
Сальмонелла (<i>Salmonella sp.</i>)	2–8	4–11	6–15	[10]
Микобактерия туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	5,4	7,4	10	[10]
Вирус гриппа (<i>Influenza virus</i>)	3,6	4,9	6,6	[10]
Вирус полиомиелита (<i>Poliovirus</i>)	11	15,7	21	[10]
Ротавирус (<i>Rotavirus</i>)	13	17	24	[10]
Клебсиелла пневмонии (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	12	14	17,5	[11]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,3	–	–	[12]
Грибки рода <i>Penicillium</i> (<i>Penicillium sp.</i>)	12-14	16–18	22–26	[10]
Коронавирусы (<i>Coronaviridae</i>)	–	–	10–20	[13]

Particulate Air или High Efficiency Particulate Arrestance – высокоэффективное удержание частиц).

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции многие, в основном европейские, государства (такие как Нидерланды, Великобритания) стали пересматривать свою политику в отношении систем безопасности общественных мест и учреждений в сторону ужесточения требований к обеззараживанию подаваемого воздуха, в том числе и предполагая использование УФ-обеззараживания. Важно отметить, что этот опыт необходимо использовать при реконструкции и проектировании зданий в системе ЛПО.

Также имеется практика использования УФ-облучения для обеззараживания воздуха и поверхностей в транспортных системах. Ярким примером может служить Московский метрополитен. Влажная уборка вагонов в депо с применением дезинфектантов не устраняет полностью обсемененность внутренних поверхностей вагона: например, после такой уборки пропативные стадии паразитарных возбудителей обнаруживаются в 44% проб по сравнению с необработанными вагонами [9, стр. 283]. Поэтому для обеззараживания внутренних поверхностей вагонов используются специальные облучатели открытого типа

(см. рис. 4). Применение амальгамных ламп, в которых ртуть находится в связанном твердом состоянии – амальгаме, позволяет исключить загрязнение ртутью подвижного состава и избежать процесса демеркуризации при повреждении ламп. В результате УФ-обработки эффективность обеззараживания на всех поверхностях вагона (включая и резиновые поверхности) превышает 99% по общему микробному числу (ОМЧ) и яйцам гельминтов. При искусственном заражении поверхностей вагона золотистым стафилококком (SA, штамм 906) эффективность обеззараживания составляет 100% [9, стр. 283].

УФ-дозы

В российской нормативной базе, связанной с УФ-облучением воздуха и поверхностей, нет четко указанных единых или унифицированных УФ-доз. Предполагается, что УФ-доза выбирается в зависимости от целевого микроорганизма и требуемой степени обеззараживания. Обычно для анализа бактерицидной обсемененности помещений медицинских организаций принято использовать санитарно-показательные микроорганизмы (золотистый стафилококк, синегнойную палочку, сальмонеллы и бактерии группы кишечной палочки), наличие которых говорит

о возможном присутствии в данном месте патогенных микроорганизмов. В таблице 1 представлены УФ-дозы для наиболее распространенных видов микроорганизмов.

Следует отдельно отметить наличие эффекта фотореактивации у некоторых видов микроорганизмов (в частности бактерий) [9, стр. 33–37]. Он заключается в репарации ДНК под действием солнечного света внутренними механизмами самой клетки, если доза воздействия ультрафиолетом была недостаточной. Современные исследования по определению эффективных бактерицидных УФ-доз для различных видов микроорганизмов приводят данные уже с учетом эффекта фотореактивации, то есть указанные УФ-дозы достаточно высоки, чтобы исключить этот эффект (см. публикации IUVA).

Из таблицы 1 видно, что следует очень ответственно подходить к вопросу определения целевого микроорганизма. Ведь УФ-дозы, которые достаточны для обеззараживания *Staphylococcus aureus* или *E. coli* на 99,9% (6,6 мДж/см²), не эффективны для обеззараживания *Mycobacterium tuberculosis* (которому требуется 10 мДж/см²) и тем более недостаточны для инактивации ротавирусов (доза 24 мДж/см²).

Интересным и актуальным примером может служить новая коронавирусная инфекция (COVID-19). По данным Международной ультрафиолетовой ассоциации на 28.04.2020, УФ-доза, необходимая для дезинфекции помещения с целью инактивации коронавирусов на 99,9%, согласно лабораторным испытаниям находится в диапазоне 10–20 мДж/см² [13]. Необходимо отметить, что УФ-доза, применяемая на практике, в большинстве случаев выбирается с запасом по отношению к лабораторным данным. По этой причине УФ-облучатель открытого или закрытого типа, который рассчитан для

инактивации золотистого стафилококка, будет неэффективен в отношении коронавируса SARS-CoV-2.

Таким образом, для оценки УФ-прибора правильно использовать его эффективность в отношении ОМЧ. Для обеззараживания ОМЧ на 99,9% требуется доза 25 мДж/см². И тогда прибор, обеспечивающий эффективность по ОМЧ (то есть обеспечивающий УФ-дозу не менее 25 мДж/см²), будет эффективным по целому спектру патогенных микроорганизмов, включая и коронавирусы.

Представляется полезным введение в российскую нормативную базу унифицированных рекомендуемых УФ-доз для применения в ЛПО (по аналогии с обеззараживанием воды), которые бы обеспечили правильный подбор эффективного УФ-оборудования в целях профилактики ИСМП или недопущения распространения новых инфекционных заболеваний, таких как COVID-19.

Заключение

Наблюдается тенденция к росту мощности УФ-облучения, что приводит к увеличению эффективности в отношении большего количества патогенных микроорганизмов и сокращению времени облучения, что особенно актуально для УФ-систем для обеззараживания воздуха и поверхностей в ДПО.

При выборе УФ-оборудования должно быть четкое понимание целей и какие УФ-дозы позволят их достичь. Применение низких УФ-доз может сопровождаться отсутствием бактерицидного действия ультрафиолетового излучения из-за эффекта реактивации. Оборудование, которое обеспечивает достаточно высокие УФ-дозы (не менее 25 мДж/см²), позволяет достичь высокой эффективности обеззараживания в отношении широкого спектра микроорганизмов (включая вирусы, споровые формы бактерий, паразитарные простейшие, грибы и плесени).

Литература

1. Adel Haji Malayeri, Madjid Mohseni, Bill Cairns and James R. Bolton. Fluence (UV Dose) Required to Archive Incremental Log Inactivation of Bacteria, Protozoa, Viruses and Algae. *IUVA News*, 18:4–6.
2. МУК 4.3.2030-05. Санитарно-вирусологический контроль эффективности обеззараживания питьевых и сточных вод УФ-облучением. Роспотребнадзор. М.: 2006.
3. МУ 2.1.4.719-98 Санитарный надзор за применением ультрафиолетового излучения в технологии подготовки питьевой воды. Минздрав России. М.: 1998.
4. DIN 19294. Geräte zur Desinfektion von Wasser mittels Ultravioletstrahlung. Deutsches Institut für Normung. 2020.
5. ÖNORM M 5873. Geräte zur Desinfektion von Wasser mittels Ultravioletstrahlung. Austrian Standards International. 2020.
6. МУ 2.1.5.732-99 Санитарно-эпидемиологический надзор за обеззараживанием сточных вод ультрафиолетовым излучением. Минздрав России. М.: 1999.
7. Simons RM, Blatchley ER III, Linden KG. Far UV-C in the 200-225 nm range, and its potential for disinfection applications. *International Ultraviolet Association*. 2020. Доступно на: <https://iuva.org/resources/covid-19/Far%20UV-C%20in%20the%20200%20nm%20range,%20and%20its%20potential%20for%20disinfection%20applications.pdf>.
8. EPA/600/R-08/053. Critical Assessment of Building Air Cleaner Technologies. Final Report. U.S. Environmental Protection Agency. 2008
9. Ультрафиолетовые технологии в современном мире. Кармизинов Ф. В., Костюченко С. В., Кудрявцев Н. Н., Храменков С. В., ред. Долгопрудный: Интеллект; 2012.
10. Руководство Р 3.5.1904-04 «Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха в помещениях». Минздрав России. М.:2004.
11. Giese, N. and Darby, J. 2000. Sensitivity of microorganisms to different wavelengths of UV light: implications on modeling of medium pressure UV systems, *Wat. Res.*, 34(16):4007–4013.
12. Kowalski W. 2009. *Ultraviolet Germicidal Irradiation Handbook. UVGI for Air and Surface Disinfection*.
13. IUVA COVID-19 FAQ. Доступно на: <https://www.iuva.org/iuva-covid-19-faq>.

References

1. Adel Haji Malayeri, Madjid Mohseni, Bill Cairns and James R. Bolton. Fluence (UV Dose) Required to Archive Incremental Log Inactivation of Bacteria, Protozoa, Viruses and Algae. *IUVA News*, 2016, 18:4–6.
2. *Methodological Guidelines 4.3.2030-05. Sanitary and virological control of the effectiveness of disinfection of drinking and waste water by UV irradiation. Moscow: Rospotrebнадзор Publ., 2006 (In Russ.)*.

3. *Methodological Guidelines 2.1.4.719-98 Sanitary supervision of the use of ultraviolet radiation in the technology of drinking water preparation. Moscow: Minzdrav, 1998 (In Russ.).*
4. *DIN 19294. Geräte zur Desinfektion von Wasser mittels Ultraviolettstrahlung. Deutsches Institut für Normung. 2020.*
5. *ÖNORM M 5873. Geräte zur Desinfektion von Wasser mittels Ultraviolettstrahlung. Austrian Standards International. 2020.*
6. *Methodological Guidelines 2.1.5.732-99 Sanitary and Epidemiological Supervision of Wastewater Disinfection with Ultraviolet Radiation. Moscow: Minzdrav, 1999 (In Russ.).*
7. *Rich M. Simons, Ernest R. Blatchley III, Karl G. Linden. Far UV-C in the 200-225 nm range, and its potential for disinfection applications. International Ultraviolet Association. 2020 Available at: https://iuva.org/resources/covid-19/Far%20UV-C%20in%20the%20200%20_%20225%20nm%20range,%20and%20its%20potential%20for%20disinfection%20applications.pdf*
8. *EPA/600/R-08/053. Critical Assessment of Building Air Cleaner Technologies. Final Report. U.S. Environmental Protection Agency. 2008*
9. *Ed.: Karmazinov FV, Kostuchenko SV, Kudryavtsev NN, Hramenkov SV. Ultraviolet technologies in the modern world. Dolgoprudniy: Intellect; 2012 (In Russ.).*
10. *Guideline P 3.5.1904-04 «The use of ultraviolet bactericidal radiation for disinfection of indoor air». Moscow: Minzdrav, 2004 (In Russ.).*
11. *Giese, N. and Darby, J. Sensitivity of microorganisms to different wavelengths of UV light: implications on modeling of medium pressure UV systems, Water Resources. 2000;34(16):4007–4013.*
12. *Kowalski W. Ultraviolet Germicidal Irradiation Handbook. UVGI for Air and Surface Disinfection. Springer Science & Business Media; 2010.*
13. *IUVA COVID-19 FAQ. Available at: <https://www.iuva.org/iuva-covid-19-faq>.*

Об авторах

- **Сергей Владимирович Костюченко** – к. физ.-мат. н., заместитель генерального директора ООО «ПК ЛИТ», +7 (495) 733-95-26, lit@lit.ru
- **Андрей Анатольевич Ткачев** – заместитель генерального директора ООО «ТД ЛИТ», +7 (495) 733-95-26, tkachev@npolit.ru.
- **Татьяна Николаевна Фролик** – к. фарм. н., директор по развитию ООО «СВ-Инжиниринг М», Москва, 125047, 1-й Тверской-Ямской пер., д. 11. +7 (916) 654-55-06, sving.med@mail.ru.

Поступила: 01.09.2020. **Принята к печати:** 30.09.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Sergei V. Kostuchenko** – Cand. Sci. (Phys.-Math.) of Deputy General Director LLC «PK LIT» +7 (495) 733-95-26, lit@lit.ru.
- **Andrey A. Tkachev** – Deputy General Manager of LLC «TD LIT» + 7 (495) 733-95-26, tkachev@npolit.ru.
- **Tatiana N. Frolikova** – Cand. Sci. (Pharm.), Research and Development Director of LLC «SV-Engineering M», 1 Tverskoy-Yamskoy pereulok, 11, Moscow, 125047 +7 (916) 654-55-06, sving.med@mail.ru.

Received: 01.09.2020. **Accepted:** 30.09.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



29 октября 2020 г. не стало **Валентина Ивановича ПОКРОВСКОГО** – академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, советника по инновациям директора ЦНИИ эпидемиологии, почетного заведующего кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, почетного Главного редактора нашего журнала.

Валентин Иванович родился в 1929 г. в семье скромных служащих, в 12 лет потерял отца, погибшего в первые месяцы войны. Недоедание, холод, трудовая повинность на лесозаготовках, семейные заботы – все, что испытал русский народ в годы великой войны, выпало и на долю Валентина Ивановича. Однако трудное детство и юность в подмосковном поселке, населенном представителями самых разных социальных групп и национальностей, по всей видимости, способствовали развитию одного из его главных талантов – способности легко находить общий язык с людьми, будь то рабочий, интеллигент или чиновник. В 1946 г. он окончил школу с медалью и поступил в медицинский институт, хотя, как он сам неоднократно признавался, и не чувствовал тогда призвания к медицине. В это теперь трудно поверить, зная каким замечательным врачом был Валентин Иванович. Состав профессоров и преподавателей в его время был выдающимся: немало было дореволюционных профессоров, получивших образование еще в царские времена, и одновременно представителей нового советского поколения, в том числе прошедших школу войны. Возможно, что такой широкий и разнообразный диапазон общения способствовал развитию у него глубины понимания людей, умению адекватно оценивать проблемы и находить их решение. Наиболее ярко таланты академика Покровского проявились во время перестройки, когда на его плечи легла вся тяжесть реформирования и сохранения научного потенциала здравоохранения и ее флагмана – Российской академии медицинских наук, которой Валентин Иванович руководил с 1987 г. по 2006 г.

Многогранная научная деятельность Валентина Ивановича в сочетании с феноменальной способностью предвидеть запросы практического здравоохранения, уникальные качества организатора и руководителя государственного уровня обеспечили на многие годы поступательное развитие отечественного здравоохранения в области эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней.

Научное предвидение, чрезвычайная работоспособность справедливо выдвинули Валентина Ивановича в число мировых лидеров по изучению вопросов инфекционных болезней и эпидемиологии. Долгие годы академик В. И. Покровский был экспертом Всемирной организации здравоохранения. В общей сложности он помог в борьбе с инфекциями более чем 30 странам мира.

Валентин Иванович – автор более 600 научных работ, в том числе 18 монографий.

Среди учеников профессора В. И. Покровского около 70 докторов и 140 кандидатов наук по специальностям «инфекционные болезни», «эпидемиология», «микробиология», «организация здравоохранения», «педиатрия» и др. Около десяти из них стали академиками и членами-корреспондентами РАН.

Заслуги академика В. И. Покровского отмечены высокими государственными наградами: орденами Трудового Красного Знамени, Ленина, «За заслуги перед Отечеством» III и II степени, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», Государственной премией, премией Правительства Российской Федерации, благодарностью Президента Российской Федерации.

Неординарная личность Валентина Ивановича – ученого и человека – стала легендарной при жизни. С его уходом ушла целая эпоха советской и российской медицинской науки и практики.

Двадцать лет назад ряд сотрудников ЦНИИ эпидемиологии пришли к Валентину Ивановичу в РАМН с идеей создания журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика». Академик выслушал, задал вопросы по существу идеи, одобрил и подсказал, как лучше все организовать и кого привлечь к работе. Он же утвердил своего преемника – академика Н. И. Брико.

Редакция скорбит об утрате и выражает соболезнование родным, близким Валентина Ивановича, многочисленным его друзьям, ученикам и коллегам.

Людей незаменимых нет, и все же
Мы заменить ушедшего не можем:
Тот, кто неповторим, незаменим...

Мирза-Шафи

Быстро. Безопасно. Надежно.



УФ установки предназначены для экстренной обработки помещений в интервалах между операциями, инвазивными процедурами и обследованиями потенциально инфицированных пациентов.



- 1 СВЕТОЛИТ-600 (передвижной)
- 2 СВЕТОЛИТ-50 (переносной)
- 3 СВЕТОЛИТ-100 (переносной)
- 4 СВЕТОЛИТ-100Н (настенный)



УФ доза свыше 25 мДж/см²

На основании данных Международной ультрафиолетовой ассоциации (IUVA) на 28.04.2020, для эффективного обеззараживания 99,9% по ОМЧ, включая COVID-19, требуется УФ доза не менее 25 мДж/см².



Быстрая обработка от 5 до 30 минут

Рекомендованное время облучения установкой СВЕТОЛИТ для достижения необходимой УФ дозы — от 5 до 30 мин. Радиус обработки до 6 метров, в зависимости от объема помещения.



Безозоновые амальгамные лампы

Применение таких ламп исключает необходимость проветривания помещений после сеанса УФ обработки и полное исключение загрязнения помещений ртутью при разрушении ламп.



Регистрационное удостоверение
Росздравнадзора № РЗН 2016/4366.

Сделано в России. Поддержка по всему миру. www.lit-uv.ru

ЛИТ



Медицинское УФ оборудование. Продажа, доставка, консультация.
8 (495) 363-59-75, www.polzaholod.ru

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

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 асептичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С — 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 Капсл 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.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

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.

