

2021

МАЙ – ИЮНЬ
MAY – JUNE

Том 20, № 3

Vol. 20, No 3

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций,
связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ)

Частота выявления положительных маркеров
COVID-19 у лиц с различным прививочным
анамнезом

4

Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2
населения Среднего и Южного Урала в начальный
период пандемии COVID-19

8

Распространенность и тяжесть клинического
течения новой коронавирусной инфекции среди
ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей
популяцией

30

Информационное обеспечение мониторинга
поствакцинального иммунитета против чумы

76

ПНЕВМОВАКС® 23

(Вакцина пневмококковая, поливалентная)



ПНЕВМОВАКС® 23 обеспечивает защиту от различных проявлений пневмококковой инфекции у пациентов из групп риска¹

- Пациентам с хроническими заболеваниями (включая хронические болезни легких, сердца, сахарный диабет) рекомендуется **однократная вакцинация** полисахаридной пневмококковой 23-валентной вакциной^{1,2*}

*Все лица 65 лет и старше, которые не прививались в течение 5 лет (и находились в возрастной группе младше 65 лет на момент вакцинации), должны получить еще одну дозу вакцины Пневмовакс® 23¹



С более подробной информацией о препарате Вы можете ознакомиться на сайте msdmed.ru

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23. Регистрационный номер ЛП 003441-020216.
2. Клинические рекомендации. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Пульмонология. 2015;25(2):4-19. Приложение

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс® 23, регистрационный номер ЛП-003441

Название препарата: Пневмовакс® 23 (Вакцина пневмококковая, поливалентная).

Группировочное название: вакцина для профилактики пневмококковых инфекций.

Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок.

С осторожностью: лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, лицам с тяжелыми формами нарушений сердечно-сосудистой и/или легочной функции.

Особые указания: вакцинация с использованием вакцины Пневмовакс® 23 не будет защищать от заболеваний, вызываемых пневмококками тех капсульных типов, которые не входят в состав данной вакцины. Если введение вакцины Пневмовакс® 23 осуществляется лицам, получающим иммуносупрессивную терапию, уровень циркулирующих антител может быть ниже ожидаемого и может иметь место недостаточность иммунного ответа на антигены пневмококка (см. подраздел «Сроки вакцинации»). Внутривенное введение может вызвать тяжелые местные побочные реакции. Как и в случае любой вакцины, вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может не привести к полной защите всех привитых. Вакцинация препаратом Пневмовакс® 23 может оказаться неэффективной для предотвращения инфекции, возникшей в результате перелома основания черепа или вытекания спинномозговой жидкости во внешнюю среду. У пациентов, состояние которых требует введения пенициллина (или других антибиотиков) для профилактики пневмококковой инфекции, такая профилактика не должна прекращаться после вакцинации препаратом Пневмовакс® 23. Следует проявлять особое внимание и принимать соответствующие меры предосторожности при введении препарата Пневмовакс® 23 лицам с тяжелыми формами нарушений сердечно-сосудистой и/или легочной функции.

Побочное действие: Нарушения со стороны крови и лимфатической системы неизвестно: гемолитическая анемия^{*}, лейкоцитоз, лимфаденоит, лимфаденопатия, тромбоцитопения^{**}. Нарушения со стороны иммунной системы неизвестно: анафилактические реакции, отек Квинке, сыпорок, сыпорок. Нарушения со стороны нервной системы неизвестно: фебрильные судороги, синдром Гийена-Барре, головная боль, парестезия, радикулоневропатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта неизвестно: тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей неизвестно: сыпь, крапивница, мультиформная эритема; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани неизвестно: артралгия, артрит, миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения очень часто: лихорадка ($\leq 38,6^{\circ}\text{C}$) и следующие реакции в месте введения: эритема, местное уплотнение, болезненность, чувствительность, отек, прилив тепла редко: флегмона в месте инъекции[†] неизвестно: астения, озноб, лихорадка, снижение подвижности конечности, в которую была сделана инъекция,

недомогание, периферический отек^{††}. Лабораторные и инструментальные данные неизвестно: повышение уровня С-реактивного белка. * у пациентов, имеющих иные гематологические заболевания; ** у пациентов со стабилизированной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой; † с быстрым появлением после введения вакцины; †† конечности, в которую была сделана инъекция.

Показания к применению: вакцина Пневмовакс® 23 предназначена для профилактики пневмококковой инфекции, вызываемой типами пневмококка, антигены которых входят в состав вакцины. Вакцина вводится лицам в возрасте 50 лет и старше, а также лицам старше 2 лет с повышенным риском развития пневмококковых инфекций.

Иммунокомпетентные лица: плановая вакцинация лиц в возрасте 50 лет и старше; лица старше 2 лет, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе застойной сердечной недостаточностью и кардиомиопатией), хроническими заболеваниями легких (включая хроническую обструктивную болезнь легких и эмфизему) или сахарным диабетом; лица старше 2 лет, страдающие ангиолемией, хроническими заболеваниями печени (в том числе циррозом печени) или с вытеканием спинномозговой жидкости; лица старше 2 лет с функциональной или анатомической асплинией (включая серповидно-клеточную анемию и спленектомию); лица старше 2 лет, живущие в особых условиях внешней среды или особых социальных условиях (в том числе народы Крайнего Севера).

Иммунокомпрометированные лица: лица старше 2 лет, в том числе страдающие ВИЧ-инфекцией, лейкозом, лимфомой, болезнью Ходжкина, множественной миеломой, распространенной злокачественной опухолью, хронической почечной недостаточностью или нефротическим синдромом, лица, получающие иммуносупрессивную химиотерапию (включая кортикостероиды), а также реципиенты после пересадки костного мозга или трансплантации органов.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Если Вы сообщаете о нежелательном явлении или претензии к качеству продукции, пожалуйста, отправьте данную информацию на электронный адрес: dproc.russia@merck.com или позвоните по номеру +7 495 916-71-00 (доб. 120) в течение одного (1) рабочего дня с момента получения.

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

ООО «МСД Фармацевтикалс»,
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 11, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916-7100, факс: +7 (495) 916-7094, www.msd.ru
RU-PNX-00110 11.2020



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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Акимкин В. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: Брусина Е. Б., д. м. н., профессор (Кемерово, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: Миндлина А. Я., д. м. н., доцент (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: Ботвинкин А. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Ковалишена О. В., д. м. н., профессор (Нижегород, Россия); Костинов М. П., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Кузин А. А., д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); Полибин Р. В., к. м. н., доцент (Москва, Россия); Савилов Е. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Семенов Т. А., д. м. н., профессор (Москва, 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., доцент (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: Балахонov 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); Зуева Л. П., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); Иванова О. Е., д. м. н. (Москва, Россия); Ишмухаметов А. А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Коломиец Н. Д., д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Коренберг Э. И., д. б. н., профессор (Москва, Россия); Королева И. С., д. м. н. (Москва, Россия); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Линден М., к. м. н. (Аахен, Германия); Малов И. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Медуницын Н. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Михеева И. В., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Наттелл П. А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Онищенко Г. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Петрунов Б., академик БАН и иностранный член РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); Попова А. Ю., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Рудаков Н. В., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стасенко В. Л., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стома И. О., д. м. н. (Гомель, Республика Беларусь); Титов Л. П., чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Тотолян А. А., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF: NIKOLAY I. BRIKO, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of F. Erisman Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University (Moscow, Russia)

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasilii G. Akimkin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR: Elena B. Brusina, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: Aila Ya. Mindlina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD MEMBERS: Alexandr D. Botvinkin, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga V. Kovalishena, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizhny Novgorod, Russia); Mikhail P. Kostinov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Alexandr A. Kuzin, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); Roman V. Polibin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia); Evgeny D. Savilov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Tatiana A. Semenenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, 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.), Associate Professor (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); Lyudmila P. Zueva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, 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. Stasenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences (Gomel, Republic of Belarus); 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)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: www.epidemvac.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046. Журнал входит в Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus. Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published. Recommendations for authors can find out on the website: www.epidemvac.ru/jour Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus.
ISSN (Print) 2073-3046
ISSN (Online) 2619-0494



В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Частота выявления положительных маркеров COVID-19 у лиц с различным прививочным анамнезом

П. В. Цыганков, А. Б. Альников, И. В. Кваше, С. В. Шлык, Г. Г. Харсеева, О. А. Рябцева, И. В. Тарабанова 4

Оригинальные статьи

Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в начальный период пандемии COVID-19

А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова, В. С. Смирнов, Л. В. Лялина, Д. Н. Козловских, С. В. Лучинина, С. В. Романов, Н. Н. Валеуллина, О. В. Диконская, Г. Г. Чиркова, О. Л. Малых, А. В. Пономарева, И. В. Чистякова, А. С. Киячина, А. И. Юровских, А. А. Котова, А. А. Тотолян 8

Особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Оренбургской области

А. С. Паньков, А. Г. Корнеев, С. Ю. Носырева 19

Распространенность и тяжесть клинического течения новой коронавирусной инфекции среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией

В. И. Сергеев, Е. В. Сарометов, М. В. Рожкова 30

Использование комплексного анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу как дополнительного инструмента определения «территорий риска» на примере Сибирского федерального округа

П. А. Хромова, В. В. Синьков, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков 37

Эпидемиологический анализ частоты острых респираторных заболеваний и болезней системы кровообращения с использованием медицинских информационных технологий

М. А. Папичева, И. И. Якушина 45

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Взгляд военных эпидемиологов на проблему борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

А. А. Кузин, Е. В. Ланцов, А. П. Юманов, А. С. Кучеров, С. В. Артебякин, Д. А. Жарков, П. В. Куликов, И. О. Волынков, Д. Ю. Пишугин 53

Менингококковая инфекция в г. Новосибирске: изменение эпидемиологии и проблемы профилактики

И. Я. Извекова, Л. В. Самойлова, Л. Ю. Чернышева, О. А. Симкина, Т. Ю. Ивлева, Е. И. Краснова, У. А. Архипова 60

Информационное обеспечение мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы

О. М. Кудрявцева, В. А. Кожевников, Ю. И. Ящечкин, С. А. Бугоркова 76

Противовирусная активность бензидамина гидрохлорида в отношении SARS-CoV-2 на модели *in vitro*

В. В. Лебедева, И. Т. Федякина, О. Е. Латышев, Е. И. Бурцева, И. В. Кукес, Д. В. Блинов, О. В. Елисеева, В. Ф. Ларичев, Т. М. Гараев, Т. В. Гребенникова 83

Обзор

Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом

М. И. Кислова, А. А. Петренко, М. П. Костинов, Е. А. Никитин 91

Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика

Л. И. Гоманова, А. Ю. Бражников 107

Диарея путешественников: решенные и нерешенные вопросы

А. А. Еровиченков, Н. Ю. Пшеничная, А. А. Ишмухаметов, А. В. Горелов, В. Г. Акимкин 118

Вирусные инфекции, переносимые комарами, — риски возникновения аутохтонных случаев заболевания в Краснодарском крае (систематический обзор)

А. А. Еровиченков, Н. Ю. Пшеничная, А. А. Ишмухаметов, А. В. Горелов, В. Г. Акимкин 129

Информация НАСКИ

О Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты»

Письмо Минздрава России от 21.06.2021 № 30-4/И/2-89421 36

Поздравление

Брико Н. И. 29

Некролог

Людмила Павловна Зуева 139

Информация для авторов:

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

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-79582 от 27 ноября 2020 г.
© Учредители: ООО «Нумиком», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 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»: 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. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Rate of Detecting Positive Markers of Covid-19 in Persons with Various Vaccination Anamnesis
PV Tsygankov, AB Alnikin, IV Kvashe, SV Shlyk, GG Kharseeva, OA Ryabtseva, IV Tarabanova 4

Original Articles

- Peculiarities of Seroprevalence to SARS-CoV-2 in the Population of the Middle and Southern Urals in the Early Period of the COVID-19 Pandemic
AYu Popova, EB Ezhlova, AA Melnikova, VS Smirnov, LV Lyalina, DN Kozlovskikh, SV Luchina, SV Romanov, NN Valeullina, OV Dikonskaya, GG Chirkova, OL Malykh, AV Ponomareva, IV Chistyakova, AS Kilyachina, AI Yurovskikh, AA Kotova, AA Totolian 8

- Specific Features of the Spread of New Coronavirus Infection (COVID 19) in Orenburg Region
AS Pankov, AG Korneev, SYu Nosyeva 19

- Prevalence and Severity of New coronavirus Disease^{*} Clinical Course among HIV-infected People in Comparison with General Population
VI Sergevin, EV Sarmometov, MV Rozhkova 30

- Complex Analysis of the Epidemiological Situation of Tuberculosis used as an Additional Tool for Determining the «Risk Areas» on the Siberian Federal District
PA Khromova, VV Sinkov, ED Savilov, OB Ogarkov 37

- Epidemiological Analysis of the Frequency of Acute Respiratory Diseases and Diseases of the Circulatory System Using Medical Information Technologies
MA Papicheva, II Yakushina 45

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- View of Military Epidemiologists on the Problem of Global Spread of a New Coronavirus Infection
AA Kuzin, EV Lantsov, AP Yumanov, AS Kucherov, SV Artebyakin, DA Zharkov, PV Kulikov, IO Volinkov, DYu Pishugin 53

- Meningococcal Infection in Novosibirsk: Changes in Epidemiology and Prevention Problems
IYA Izvekova, LV Samoilova, LYU Chernyshova, OA Simkina, TYu Ivleva, EI Krasnova, UA Arkhipova 60

- Information support for monitoring post-vaccination immunity against plague
OM Kudryavtseva, VA Kozhevnikov, Yul Yashechkin, SA Bugorkova 76

- Antiviral Activity of Benzydamine Hydrochloride against SARS-CoV-2 *in vitro* Model
VV Lebedeva, IT Fedyakina, OE Latyshev, EI Burtseva, VI Kukes, DV Blinov, OV Eliseeva, VF Larichev, TM Garaev, TV Grebennikova 83

Review

- Vaccination in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Problems
MI Kislova, AA Petrenko, MP Kostinov, EA Nikitin 91

- Sepsis in the XXI Century: Etiology, Risk Factors, Epidemiological Features, Complications, Prevention
LI Gomanova, AY Brazhnikov 107

- Travelers' Diarrhea: Resolved and Unresolved Issues
AA Erovichenkov, NYu Pshenichnaya, AA Ishmukhametov, AV Gorelov, VG Akimkin 118

- Mosquito-Borne Viral Infections in the Krasnodar Territory ~ Risks of Autochthonous Cases of the Disease
SV Lenshin, IV Patraman, SV Alkhovsky, OI Vyshemirsky 129

NASCI Information

- All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Topical issues of prevention of Infectious and Non-Infectious Diseases: Epidemiological, Organizational and Hygienic Aspects»
Letter of the Ministry of Healthcare of Russian Federation
June 21, 2021 No. 30-4/И/2-89421 28

Congratulation

- Briko NI 29

Obituary

- Zueva L. P. 139

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 77-79582 dated November 27 2020.
©Founders: LLC «Numikom», I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 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»: 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.

Частота выявления положительных маркеров COVID-19 у лиц с различным прививочным анамнезом

П. В. Цыганков, А. Б. Альникин, И. В. Кваше, С. В. Шлык, Г. Г. Харсеева*,
О. А. Рябцева, И. В. Тарабанова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Ростов-на Дону

Резюме

Актуальность. В настоящее время заболеваемость COVID-19 растет во многих странах мира, в том числе в России. Имеются предположения о вероятной защитной роли в отношении новой коронавирусной инфекции широко используемых традиционных вакцин против респираторных инфекций (гриппа, туберкулеза, пневмококковой инфекции). У привитых этими вакцинами реже регистрируются смертельные исходы и тяжелые формы заболеваний COVID-19 в уязвимых группах населения. **Цель** – определение частоты выявления положительных маркеров новой коронавирусной инфекции у лиц с различным прививочным анамнезом. **Материалы и методы.** Обследовано 313 сотрудников образовательного учреждения с различным прививочным анамнезом в возрасте 20–54 лет за период с мая по сентябрь 2020 г. Проведено определение РНК SARS-CoV-2 и специфических антител IgM и IgG к нуклеокапсиду вируса. **Результаты.** Положительные маркеры SARS-CoV-2 (ПЦР и/или ИФА) обнаружены у 51 (16,3%) человек. У всех обследованных признаки острых респираторных вирусных инфекций отсутствовали. Среди лиц с положительными маркерами коронавирусной инфекции (ПЦР и/или ИФА) количество привитых против дифтерии, столбняка, кори и вирусного гепатита В (ВГВ) составило 13,7–17,6% обследованных. Среди лиц с отрицательными результатами ПЦР число привитых против этих инфекций было выше ($p \leq 0,05$) и составило 51,0–56,6%. Аналогичные результаты выявлены и при определении специфических IgM и IgG. **Заключение.** Положительные маркеры новой коронавирусной инфекции значительно реже обнаруживали у лиц, имевших в анамнезе прививку АДС-М-анатоксином, вакцинами против кори и гепатита В.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, маркеры новой коронавирусной инфекции, прививочный анамнез, полимеразная цепная реакция, антитела

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Цыганков П. В., Альникин А. Б., Кваше И. В. и др. Частота выявления положительных маркеров Covid-19 у лиц с различным прививочным анамнезом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 4–7. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-4-7>.

Rate of Detecting Positive Markers of Covid-19 in Persons with Various Vaccination Anamnesis

PV Tsygankov, AB Alnikin, IV Kvashe, SV Shlyk, GG Kharseeva**, OA Ryabtseva, IV Tarabanova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Abstract

Relevance. Currently, the incidence of COVID-19 is growing in many countries of the world, including Russia. There are suggestions about a likely protective role against the new coronavirus infection of widely used traditional vaccines against respiratory infections (influenza, tuberculosis, pneumococcal infection). Those vaccinated with these vaccines are less likely to report deaths and severe forms of COVID-19 diseases in vulnerable populations. **The aim** is to determine the frequency of detection of positive markers of a new coronavirus infection in individuals with different vaccination histories. **Materials and methods.** We examined 313 employees of an educational institution with various vaccination histories at the age of 20–54 years from May to September 2020. The determination of SARS-CoV-2 RNA and specific IgM and IgG antibodies to the virus nucleocapsid was carried out.

Results. Positive markers for SARS-CoV-2 (PCR and / or ELISA) were found in 51 (16.3%) people. All examined patients had no signs of acute respiratory viral infections. Among people with positive markers of coronavirus infection (PCR and / or ELISA), the number of people vaccinated against diphtheria, tetanus, measles and hepatitis B (HBV) was 13.7–17.6% of those examined. Among those with negative PCR results, the number of people vaccinated against these infections was higher ($p \leq 0.05$) and amounted to 51.0–

* Для переписки: Харсеева Галина Георгиевна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. 8 (863) 250-41-90, galinagh@bk.ru.

©Цыганков П. В. и др.

** For correspondence: Galina G. Kharseeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology 2 FSBEI of HE Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, 29, Nakhichevan lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia. 8 (863) 250-41-90, galinagh@bk.ru. ©Tsygankov PV et al.

56.6%. Similar results were found in the determination of specific IgM and IgG. **Conclusion.** Positive markers of a new coronavirus infection were found much less frequently in persons who had a history of vaccination with ADS-M-toxoid, measles and hepatitis B vaccines.

Key words: markers of new coronavirus infection, vaccination history, polymerase chain reaction, antibodies
No conflict of interest to declare.

For citation: Tsygankov PV, Alnikin AB, Kvashe IV et al. Rate of detecting positive markers of Covid-19 in persons with various vaccination anamnesis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 4–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-4-7>.

Введение

В настоящее время человечество живет в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Заболеваемость Covid-19 растет во многих странах мира, в том числе в России. Получены данные о характеристике вируса SARS-CoV-2, эпидемиологии, клинических формах, диагностике и лечении коронавирусной инфекции [1–3]. Однако очень многое остается пока неизвестным, и, в частности, безусловный интерес вызывает проблема восприимчивости населения к этой инфекции. Важную роль в противодействии Covid-19 играют индивидуальные особенности иммунной системы организма. Известны некоторые особенности иммунного ответа на SARS-CoV-2. Так, отсутствует быстрое реагирование врожденного иммунитета на коронавирус, что дает ему возможность размножаться в организме в течение продолжительного времени [4,5]. Реакция иммунной системы запаздывает, развивающийся инфекционный процесс вовремя не купируется, и создается возможность для реализации повреждающего воздействия вируса на клетки [4,6,7]. Имеются предположения о вероятной защитной роли в отношении коронавирусной инфекции нового типа широко используемых традиционных вакцин против респираторных инфекций (гриппа, туберкулеза, пневмококковой инфекции). У лиц, вакцинированных против данных инфекций, реже регистрируются смертельные исходы и тяжелые формы COVID-19 в уязвимых группах населения [4,5,8]. Для стран, Национальный календарь прививок которых включает обязательную вакцинацию БЦЖ-вакциной, характерен относительно низкий уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 по сравнению с государствами, ее не использующими. Эта предположительная связь обусловлена потенциальной стимуляцией врожденного иммунитета прививкой против туберкулеза [9].

Цель исследования – определение частоты выявления положительных маркеров новой коронавирусной инфекции у лиц с различным прививочным анамнезом.

Материалы и методы

С 05. 2020 г. по 09. 2020 г. обследовано 313 сотрудников ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России в возрасте 20–54 лет. Средний возраст всех обследованных, имеющих как положительные, так

и отрицательные маркеры SARS-CoV-2, составлял 39–42 лет.

Данные прививочного анамнеза сотрудников взяты из медицинских карт и историй болезни.

У обследованных определяли наличие антител к SARS-CoV-2. Для этого пробы крови отбирали утром до приема пищи и центрифугировали при 1500 об./мин. в течение 15 мин. Сыворотку крови отделяли от клеточных элементов, переносили в эппендорфы и хранили при +4 °С до исследования. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли с помощью ИФА с использованием набора реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G и класса M к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 в сыворотке или плазме крови человека (фирма «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Для выявления РНК SARS-CoV-2 у обследованных отбирали мазки из ротоглотки и исследовали их с помощью тест-системы ПЦР, производимой ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «Амплисенс Cov-Bat-FL (регистрационное удостоверение № РЗН 2014/1987 от 25.03.2020).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Перед его началом все участники были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании 313 сотрудников за указанный период положительные маркеры новой коронавирусной инфекции (ПЦР и/или ИФА) обнаружены у 51 (16,3%) человека. При этом положительные результаты в ПЦР выявляли реже (у 18 чел. – 5,8%), чем при ИФА (IgM и/или IgG – у 33 чел. – 11,7%). Следует отметить, что у всех обследованных симптомы острых респираторных вирусных инфекций отсутствовали. При рассмотрении прививочного анамнеза (табл. 1) установили, что среди лиц с положительными маркерами коронавирусной инфекции (ПЦР и/или ИФА) количество привитых против дифтерии, столбняка, кори и гепатита В (ГВ) колебалось в пределах 13,7–17,6% обследованных. В то же время среди лиц с отрицательными результатами ПЦР число привитых

Таблица 1. Прививочный анамнез сотрудников с различными маркерами SARS-CoV-2

Table 1. Vaccination history of employees with various SARS-CoV-2 markers

Группы обследованных Groups of examined	Всего (чел.) Total (person)	АДС-М (чел.) ADS-M (person)	Корь (чел.) Measles (person)	ВГВ (чел.) Hepatitis B (person)
ПЦР (-) PCR (-)	295	153 51,0 ± 2,9%	167 56,6 ± 2,8%	151 51,2 ± 2,8%
ПЦР (+) PCR (+)	18	2 11,1 ± 7,4%	2 11,1 ± 7,4%	2 11,1 ± 7,4%
ИФА (-) (IgM, IgG) ELISA (-) (IgM, IgG)	249	123 49,4 ± 3,1%	123 49,4 ± 3,1%	121 48,6 ± 2,8%
ИФА (+) (IgM и/или IgG) ELISA (+) (IgM and / or IgG)	33	8 24,2 ± 7,4%	10 30,3 ± 7,9%	9 27,3 ± 7,7%
Лица с положительными маркерами (ПЦР и/или ИФА) Persons with positive Markers (PCR and / or ELISA)	51	7 13,7 ± 4,1%	9 17,6 ± 5,3%	8 15,7 ± 5,1%

против этих инфекций было достоверно выше ($p \leq 0,05$) и составило 51,0–56,6%.

Аналогичные результаты выявлены и при определении специфических IgM и IgG у лиц с отрицательными результатами в ИФА – количество привитых находилось в пределах 48,6–49,4.

В настоящее время известно, что особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является то, что на ранних стадиях инфекционного процесса вирус не распознается системой врожденного иммунитета [4,5,8]. Это дает возможность возбудителю беспрепятственно размножаться в организме и запускать инфекционный процесс. Замедленная реакция врожденного иммунитета на SARS-CoV-2 характерна для лиц с нарушениями в состоянии здоровья [8,10,11]. Тяжесть течения коронавирусной инфекции зависит не только от вирусной нагрузки на организм, но и особенностей ее реагирования на патоген [4,5,8,10]. В связи с этим логично предположить, что при инфицировании здорового организма с тренированной иммунной системой заболевание протекает легко или не развивается вовсе. Возникает вопрос, что может оказывать положительное воздействие на иммунную систему человека, позволяющее обеспечить адекватный и своевременный иммунный ответ. По нашим данным, лица, у которых обнаружили положительные маркеры SARS-CoV-2 в ПЦР и/или ИФА, имели в анамнезе прививку против кори ($17,6 \pm 5,3\%$ обследованных), гепатита В ($15,7 \pm 5,1\%$ обследованных), дифтерии и столбняка ($13,7 \pm 4,1\%$ обследованных) в 2–3 раза реже, чем лица с отрицательными результатами ПЦР 51,0–56,6%) и ИФА (48,6–49,4% обследованных). Можно предположить, что привитые АДС-М-анатоксином, вакцинами против гепатита В и кори в меньшей степени подвержены инфицированию возбудителем новой коронавирусной инфекции. Подобные предположения существуют

и в отношении пневмококковой вакцины, которая, как полагают, оказывает иммунокорригирующее воздействие на формирование врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя снижению риска инфицирования не только пневмококками, но SARS-CoV-2 [12–14]. Аналогичное мнение исследователи высказывали и относительно БЦЖ-вакцины [9] и противогриппозных вакцин [4,5,8]. Такой эффект вакцинных препаратов, используемых для профилактики управляемых инфекций, может быть связан с тем, что в их состав, помимо основных антигенов, входят адъюванты и конъюгаты. Так, АДС-М-анатоксин и вакцина против гепатита В содержат адъювант – алюминия гидроксид. Однако важное значение для снижения вероятности инфицирования SARS-CoV-2 имеет наличие в вакцинах не только адъювантов, оказывающих неспецифическое иммуномодулирующее политропное воздействие, но и вакцинных антигенов, способствующих формированию длительного адаптивного иммунитета к конкретному патогену. Особое значение в условиях пандемии имеют вакцинные антигены (прежде всего, вирусные), содействующие формированию Т-зависимого иммунного ответа. Чем более разнообразен набор представленных в вакцине антигенов, тем шире спектр иммунной защиты [15,16].

Заключение

Положительные маркеры новой коронавирусной инфекции значительно реже обнаруживали у лиц, имевших в анамнезе прививку АДС-М-анатоксином, вакцинами против кори и гепатита В. В связи с этим в сложившейся ситуации особую важность имеет своевременное проведение вакцинопрофилактики и особенно в образовательных учреждениях, где имеются благоприятные условия для распространения инфекций, передающихся, прежде всего, воздушно-капельным путем.

Литература

1. Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). Москва, 2020.
2. Брико Н. И., Казрамян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020;19(2):4–12.
3. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Миронов А. Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. Москва, 2020.
4. Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. Иммунология. 2020. Т. 41. № 1. С. 83–91.
5. Костинов М. П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. ред. Костинов М.П. Москва: Группа МДВ, 2020.
6. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol. 323. N 11. P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama. 2020.1585.
7. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020. Vol. 395. N 10223. P. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Костинов М. П., Свитич О. А., Маркелова Е. В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. Москва, 2020.
9. 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. N 39. P. 1177–1184. doi.org/10.1007/s10096-020-03813-y.
10. Guan WJ., Liang WH., Zhao Y., et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. Eur Respir J. 2020. Vol. 55. N 5. P. 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
11. Thevarajan I., Nguyen TH.O., Koutsakos M., et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 // Nature Medicine. Nature Research. 2020. N 26. P. 453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
12. Mandell L.A. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin North Am. 2004. Vol. 18. N 4. P. 761–776. doi: 10.1016/j.idc.2004.08.003.
13. De Blasio A., Chioni L., Adorni G. Differential Diagnosis of Types of Pneumonia in the Elderly. In: Vargas N., Esquinas A. (eds.). Covid19 Airway Management and Ventilation Strategy for Critically Ill Older Patients. Springer, Cham; 2020. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-55621-1_5.
14. Mimura K., Kimura S., Kajiwara C., et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae following influenza // Microbes Infect. 2020. Vol. 22. N 8. P. 312–321. doi: 10.1016/j.micinf.2019.12.005.
15. Костинов М.П., Костинов А.М. Двадцатилетний клинический опыт применения полисахаридной пневмококковой вакцины в России у детей с нарушениями состояния здоровья (информационный материал для подготовки лекции). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8. № 2. С. 118–128. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12015.
16. Костинов М. П., Костинов А. М., Пахомов Д. В. и др. Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных пациентов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2019. № 5. С. 72–83. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83.

References

1. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii. Version 7 (06.03.2020). Moscow, 2020 (In Russ.).
2. Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov VV, et al. Pandemic COVID-19. Measures to combat its spread in the Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020;19(2):4–12 (In Russ.).
3. Nikiforov VV, Suranova TG, Mironov AYU, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. Uchebno-metodicheskie posobie. Moscow; 2020 (In Russ.).
4. Kostinov MP. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. Immunology. 2020; T. 41 (1): 83–91 (In Russ.).
5. Kostinov MP. Fundamentals of immunorehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Posobie dlja vrachej. Moscow: Gruppya MDV, 2020 (In Russ.).
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323 (11): 1061–1069. doi: 10.1001/jama. 2020.1585.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395 (10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Kostinov MP, Svitch OA, Markelova EV. Potential COVID-19 immunization in high-risk groups. Vremennoe posobie dlja vrachej. Moscow; 2020 (In Russ.).
9. 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.
10. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. Eur Respir J. 2020; 55(5): 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
11. Thevarajan I, Nguyen TH.O., Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nature Medicine. Nature Research. 2020; 26: 453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
12. Mandell LA. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin North Am. 2004; 18 (4): 761–776. doi: 10.1016/j.idc.2004.08.003.
13. De Blasio A, Chioni L, Adorni G. Differential Diagnosis of Types of Pneumonia in the Elderly. In: Vargas N, Esquinas A. (eds.). Covid19 Airway Management and Ventilation Strategy for Critically Ill Older Patients. Springer, Cham; 2020. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-55621-1_5.
14. Mimura K, Kimura S, Kajiwara C, et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae following influenza. Microbes Infect. 2020; 22(8): 312–321. doi: 10.1016/j.micinf.2019.12.005.
15. Kostinov MP, Kostinov AM. Twenty years of clinical experience in the use of pneumococcal polysaccharide vaccine in Russia in children with health disorders (information material for preparing a lecture). Infectious Diseases: News, Opinions, Education. 2019; 8(2): 118–128. (In Russ.). doi: 10.24411/2305-3496-2019-12015.
16. Kostinov MP, Kostinov AM, Pakhomov DV, et al. Efficiency of pneumococcal vaccine in immunocompetent patients. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2019; (5): 72–83. (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83.

Об авторах

- **Петр Владимирович Цыганков** – проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, заведующий клиникой, ассистент кафедры хирургических болезней № 2. +7 (918) 557-86-74, pete7016@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8444-1406.
- **Александр Борисович Альникин** – к. м. н., ассистент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, главный врач клиники. +7 (918) 558-69-99, 2700479@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6853-766X.
- **Ирина Викторовна Кваше** – эпидемиолог клиники, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. +7 (918) 856-06-10, ira.kvashe@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3165-3886.
- **Сергей Владимирович Шлык** – д. м. н., профессор, ректор, заведующий кафедрой терапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. +7 (863) 250-42-00, shlyk_sw@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0003-3070-8424.
- **Галина Георгиевна Харсеева** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 8 (863) 250-41-90, galinagh@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6226-2183.
- **Ольга Анатольевна Рябцева** – к. м. н., врач-отоларинголог, врач высшей категории ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 8 (863) 264-35-81, ryabceva_oa@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0003-3701-2753.
- **Ирэн Витальевна Тарабанова** – старшая медицинская сестра медицинского пункта; медицинская сестра консультативно-поликлинического отделения ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. преподаватель колледжа. +7 (863) 264-35-81, ryabceva_oa@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-5960-5528.

Поступила: 14.01.2021. Принята к печати: 28.04.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Petr V. Tsygankov** – Vice rector for clinical work, head of clinic, assistant of the surgical diseases chair № 2 of Rostov State Medical University. +7 (918) 557-86-74, pete7016@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8444-1406.
- **Alexander B. Alnikin** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of surgical diseases No. 2, chief physician of the clinic of Rostov State Medical University, +7 (918) 558-69-99, 2700479@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6853-766X.
- **Irina V. Kvashe** – epidemiologist of the clinic of Rostov State Medical University of Russia. +7 (918) 856-06-10, ira.kvashe@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3165-3886.
- **Sergey V. Shlyk** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector of the Department of Therapy of Rostov State Medical University. +7 (863) 250-42-00, shlyk_sw@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0003-3070-8424.
- **Galina G. Kharseeva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology №2 of Rostov State Medical University. +7 (863) 250-41-90, galinagh@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6226-2183.
- **Olga A. Ryabtseva** – Cand. Sci. (Med.), otolaryngologist, doctor of the highest category of Rostov State Medical University. +7 (863) 264-35-81, ryabceva_oa@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0003-3701-2753.
- **Irene V. Tarabanova** – senior nurse of the medical center; nurse of the consultative and polyclinic Department of Rostov State Medical University; College teacher. +7 (863) 264-35-81, ryabceva_oa@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-5960-5528.

Received: 14.01.2021 Accepted: 28.04.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в начальный период пандемии COVID-19

А. Ю. Попова¹, Е. Б. Ежлова¹, А. А. Мельникова¹, В. С. Смирнов^{*2}, Л. В. Лялина², Д. Н. Козловских³, С. В. Лучинина⁴, С. В. Романов⁵, Н. Н. Валеуллина⁶, О. В. Диконская³, Г. Г. Чиркова⁶, О. Л. Малых³, А. В. Пономарева³, И. В. Чистякова⁵, А. С. Киячина⁵, А. И. Юровских⁵, А. А. Котова⁵, А. А. Тотолян²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

³ Управление Роспотребнадзора по Свердловской области, г. Екатеринбург

⁴ Управление Роспотребнадзора по Челябинской обл., г. Челябинск

⁵ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, г. Свердловск

⁶ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области, г. Челябинск

Резюме

Актуальность. В конце 2019 г. мир столкнулся с новым коронавирусом (SARS-CoV-2), в январе 2020 г. ВОЗ объявила эпидемию, связанную с SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения международного значения и в марте охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение болезни как пандемию. **Цель исследования.** Провести сравнительный анализ серопревалентности населения Свердловской и Челябинской областей – крупнейших административно-территориальных образований Среднего и Южного Урала – на фоне пандемии COVID-19. **Материалы и методы.** Работа проводилась по программе первого этапа оценки серопревалентности населения РФ по единой методике, разработанной Роспотребнадзором РФ при участии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Отбор участников проводили методом анкетирования и рандомизации. Наличие антител к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. **Результаты.** При сравнительном анализе результатов было показано, что уровень заболеваемости COVID-19 в Челябинской области был стабильно ниже, а серопревалентность на первом этапе исследования статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в Свердловской области. Было установлено, что заболеваемость в обеих областях имела прямую корреляционную зависимость от плотности населения ($r = 0,59$; $p < 0,05$). Не выявлено различий между сравниваемыми областями в показателях серопревалентности среди реконвалесцентов, лиц, имевших контакты с больными COVID-19, и бессимптомных волонтеров с положительным ПЦР-тестом. При анализе серопревалентных волонтеров в обеих областях было показано, что число лиц с бессимптомным течением варьировало в пределах $94,4 \pm 1,2\%$ – $95,0 \pm 0,95\%$. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство волонтеров переносило COVID-19 бессимптомно. **Выводы.** Сравнительное исследование показало статистически значимое преобладание серопревалентности среди населения Челябинской области. Установлено, что повышение серопревалентности на популяционном уровне сопровождалось снижением заболеваемости. Показана прямая зависимость между плотностью населения и уровнем заболеваемости. Более 90% серопозитивных лиц сравниваемых областей демонстрировали бессимптомное течение коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, серопревалентность, бессимптомное течение, Свердловская область, Челябинская область, население, плотность населения, заболеваемость

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в ранний период пандемии COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 8–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-8-18>.

* Для переписки: Смирнов Вячеслав Сергеевич, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14. +7 (911) 948-59-22, vssmi@mail.ru. © Попова А. Ю. и др.

Peculiarities of Seroprevalence to SARS-CoV-2 in the Population of the Middle and Southern Urals in the Early Period of the COVID-19 Pandemic

AYu Popova¹, EB Ezhlova¹, AA Melnikova¹, VS Smirnov^{**2}, LV Lyalina², DN Kozlovskikh³, SV Luchinina⁴, SV Romanov⁵, NN Valeullina⁶, OV Dikonskaya³, GG Chirkova⁶, OL Malykh³, AV Ponomareva³, IV Chistyakova⁵, AS Kilyachina⁵, AI Yurovskikh⁵, AA Kotova⁵, AA Totolian²

¹ Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

² St. Petersburg Pasteur Institute St. Petersburg, Russia.

³ Rospotrebnadzor Administration in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia

⁴ Rospotrebnadzor Administration in the Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Russia

⁵ Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Sverdlovsk, Russia

⁶ Center for Hygiene and Epidemiology in the Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Relevance. At the end of 2019, the world was confronted with a novel coronavirus (SARS-CoV-2). In January 2020, WHO declared an epidemic related to SARS-CoV-2, a health emergency of international importance, and in March characterized the spread of the world. diseases like a pandemic. **Purpose of the study.** Conduct a comparative analysis of the seroprevalence of the population of the Sverdlovsk and Chelyabinsk regions – the largest administrative territorial entities of the Middle and Southern Urals – against the backdrop of the COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** The work was carried out under the program of the first stage of assessing the seroprevalence of the population of the Russian Federation according to a unified methodology developed by Rospotrebnadzor of the Russian Federation with the participation of the Saint Petersburg Pasteur Institute. The selection of participants was carried out by the method of questioning and randomization. The presence of antibodies to the SARS-CoV-2 nucleocapsid was determined in blood serum by the enzyme immunoassay. **Results.** Comparative analysis of the results showed that the incidence rate of COVID-19 in the Chelyabinsk region was consistently lower, and the seroprevalence at the first stage of the study was statistically significantly higher ($p < 0.05$) than in the Sverdlovsk region. It was found that the incidence in both regions had a direct correlation with population density ($r = 0.59$; $p < 0.05$). There were no differences between the compared areas in terms of seroprevalence among convalescents, people who had contact with COVID-19 patients, and asymptomatic volunteers with a positive PCR test. When analyzing seroprevalent volunteers in both regions, it was shown that the number of asymptomatic individuals varied within $94.4 \pm 1.2\%$ – $95.0 \pm 0.95\%$. These data indicate that the majority of volunteers tolerated COVID-19 asymptotically. **Conclusions.** A comparative study showed a statistically significant predominance of seroprevalence among the population of the Chelyabinsk region. It was found that an increase in seroprevalence at the population level was accompanied by a decrease in morbidity. Shown is a direct relationship between population density and the incidence rate. More than 90% of seropositive individuals in the compared areas showed asymptomatic course of coronavirus infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, seroprevalence, asymptomatic course, Sverdlovsk region, Chelyabinsk region, population, population density, morbidity

No conflict of interest to declare.

For citation: Popova AYU, Ezhlova EB, Melnikova AA et al. Peculiarities of seroprevalence to SARS-CoV-2 in the population of the Middle and Southern Urals in the early period of the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 8–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-8-18>.

Введение

Никто не мог себе представить, что в конце 2019 г. мир столкнется с новым коронавирусом (SARS-CoV-2), перевернувшим всю нашу планету, быстро поставив под сомнение уверенность в будущем. В январе 2020 г. ВОЗ объявила эпидемию, связанную с SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения международного значения и в марте охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение болезни как пандемию [1,2].

SARS-CoV-2 отличается от ранее известных коронавирусов, которые вызывали легкую транзиторную простуду, значительной патогенностью, способностью к быстрому распространению среди населения, высоким уровнем заболеваемости и смертности, особенно среди пожилых людей

и лиц с хроническими заболеваниями. Как справедливо отметили D.M. Morens и A.S. Fauci [3]: «Это реальная модель шквального возникновения инфекционной болезни».

Предполагается, что первые случаи COVID-19 появились 31 декабря 2019 г. у людей, находившихся на рынке в г. Ухань (КНР), в виде необычных пневмоний. Болезнь неожиданно быстро распространилась сначала среди жителей города [4]. Инфекция стремительно преодолела городские, а затем и межгосударственные границы, и к середине февраля случаи заболевания, вызываемые SARS-CoV-2, были зарегистрированы во многих государствах мира [5].

В Российской Федерации первые случаи COVID-19 были зарегистрированы в конце января, однако практически до конца марта

**** For correspondence:** Smirnov Vyacheslav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the St-Petersburg Pasteur Institute, 14, st. Mira, St. Petersburg, 197101, Russia. +7 (911) 948-59-22, vssmi@mail.ru. ©Popova AYU et al.

повсеместно отмечались только спорадические, преимущественно завозные случаи. Так, например, в Свердловской области начало распространения COVID-19 приходится на 14 марта. Источником стала девушка, прибывшая из Италии, а в Челябинской области первый случай был выявлен 16 марта у молодого человека, прибывшего из Испании. В дальнейшем на рассматриваемых территориях Урала достоверный рост начался одновременно на 17-й неделе. В Свердловской области он составил $5,89\text{‰}$, а в Челябинской – несколько выше $8,6\text{‰}$ (рис. 1).

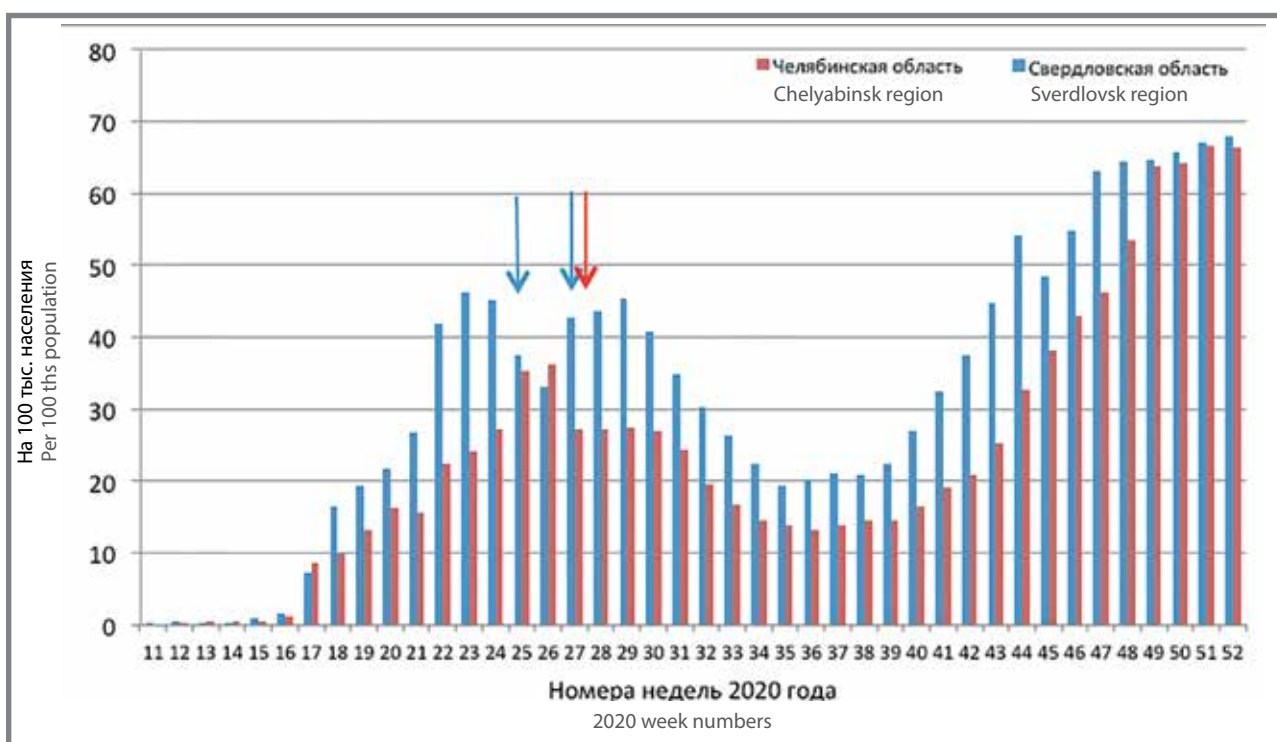
Графики еженедельной заболеваемости показали, что инфекционные процессы в Свердловской и Челябинской областях начались с интервалом в неделю. Реальное нарастание числа заболевших COVID-19 пришлось на 17-ю неделю ($5,89\text{‰}$ и $8,69\text{‰}$ соответственно). Последующий процесс характеризовался более высокой заболеваемостью среди населения Свердловской области по сравнению с жителями Челябинской практически на протяжении всего периода наблюдения. Преобладание заболеваемости в Свердловской области на протяжении 35 недель носит явно не случайный характер и, хотя очевидных причин преобладания не установлено, логично предположить, что косвенной причиной может быть высокая плотность населения в крупных городах области (Екатеринбург, Первоуральск, Нижний Тагил) по сравнению

с крупными городами Челябинской области (Челябинск, Магнитогорск, Миасс).

Не исключено, что определенную роль в формировании уровня заболеваемости играет популяционный иммунитет, формирующийся в ответ на манифестную или скрытую форму COVID-19. Считается, что инфекционный процесс существует и развивается до тех пор, пока число переболевших, а при наличии вакцины – и иммунизированных, не достигнет определенного порога, измерить который возможно долей серопревалентных субъектов. Известно, что этот порог составляет 60–70% и выше [6]. При этом важно и качество генерируемых специфических антител (АТ). Показано, что АТ к SARS-CoV-2 могут вызывать не только протективный иммунитет и подавлять вирусную инфекцию, но и генерировать антителозависимое усиление патологического процесса [7]. Не исключено, что подобный процесс в той или иной степени имеет место у реконвалесцентов. Вероятно, именно этим феноменом можно объяснить большое количество постинфекционных осложнений, наблюдающихся практически у большинства лиц, перенесших манифестную форму COVID-19 [8]. Таким образом, иммунный ответ, вызванный COVID-19, представляет собой многофакторный процесс, в котором доминируют протективный компонент и, в меньшей степени, цитотоксические факторы [9].

Цель проведенного сероэпидемиологического исследования – сравнительный анализ

Рисунок 1. Еженедельная динамика заболеваемости COVID-19 населения Свердловской и Челябинской областей
Figure 1. Weekly dynamics of the incidence of COVID-19 in the population of the Sverdlovsk and Chelyabinsk regions



Примечание: период отбора проб периферической крови и исследований на серопревалентность в Свердловской области – 25-я–27-я недели 2020 г. (синие стрелки); в Челябинской области – 27-я неделя 2020 г. (красная стрелка).

Note: peripheral blood sampling and testing period in the Sverdlovsk region – 25th–27th week of 2020 (blue arrows); in the Chelyabinsk region – on the 27th week of 2020 (red arrow).

уровня и структуры популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Свердловской и Челябинской областей на фоне роста заболеваемости COVID-19.

Материалы и методы

Исследования были проведены в рамках программы Роспотребнадзора, разработанной ФБУН НИИЭМ имени Пастера с учетом рекомендаций ВОЗ. В Уральском федеральном округе исследования по программе оценки серопревалентности были проведены в трех регионах: Тюменской, Свердловской и Челябинской областях [10–12]. Результаты обследования населения в Тюменской области были опубликованы ранее [10]. В статье будут представлены данные оценки серопревалентности населения SARS-CoV-2 в двух крупных субъектах Уральского федерального округа – Свердловской и Челябинской областях. Исследования в обеих областях были проведены по единой методике, в соответствии с которой набирали группу волонтеров методом анкетирования и последующей рандомизации [11,12]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера (протокол № 64 от 26.05.2020). Перед началом исследования все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Географическая характеристика обследованных территорий

Свердловская область находится в зоне резко континентального климата, обусловленного значительной удаленностью от морей и океанов. Зима холодная, продолжительная. Средняя температура января на равнинах Зауралья от -20°C на севере до -17°C на юго-востоке и -15°C на юге. Лето умеренно теплое, на юго-востоке жаркое. По шкале Кеппен-Гейгера южные районы области соответствуют Dfb (теплый континентальный климат), а северные территории области – Dfc (субарктический климат).

Челябинская область расположена в зоне более мягкого холодно-умеренного климата, соответствующего значению Dfb (континентальный без холодного сезона с теплым летом). Средняя годовая температура – $3,2^{\circ}\text{C}$ в г. Челябинске. Среднее количество осадков в год составляет 529 мм. Для южных районов области, прилегающих к Оренбургской и Кустанайской областям, характерен очень теплый засушливый климат.

Таким образом, климат в Челябинской области более мягкий, чем в Свердловской.

Население Уральского федерального округа составило на 2020 г. 14 654 164 человек (10,2% от совокупного населения страны), при этом население Свердловской и Челябинской областей – 8 132 877 человек (Свердловская

область – 4 290 067 человек, Челябинская область – 3 442 810 человек) или 55,5% от населения округа. Большая часть населения этих областей сосредоточена в крупных промышленных городах (85,4% и 83,2% соответственно). В среднем плотность населения Свердловской области $22,09$ чел/км², а в Челябинской – $38,89$ чел/км². Наиболее высокие значения плотности характерны для областных центров, в которых сосредоточено наибольшее количество жителей: г. Екатеринбурге – $3191,8$ чел/км², в г. Челябинске – $2257,9$ чел/км².

По сумме всех демографических показателей Свердловская область опережает Челябинскую, что может некоторым образом отражаться и на эпидемической обстановке.

Формирование когорт волонтеров

Формирование когорт производили в соответствии с ранее принятой методикой [12], согласно которой общее число волонтеров не должно быть меньше 2802 (2688–2938) человек. Реально в Свердловской области численность волонтеров составила 3149 человек, в Челябинской – 2677 человек. Небольшое снижение численности волонтеров в Челябинской области не превышает 4,5% и может рассматриваться как незначительное. Включенные в когорту волонтеры были распределены по 7 возрастным группам: 1–17 лет, 18–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70 лет и старше, последнюю обозначили как 70+. Кроме того, учитывая возрастные особенности формирования иммунитета у детей, группу волонтеров в возрасте 1–17 лет дополнительно разделяли на 3 подгруппы: 1–26, 7–13 и 14–17 лет. Распределение волонтеров в каждой из обследованных групп было однородным.

Определение серопревалентности волонтеров к нуклеокапсиду SARS-CoV-2

Методика обследования добровольцев на наличие суммарных антител (АТ) к нуклеокапсиду (Nc) SARS-CoV-2 подробно описана в наших ранних публикациях [10–12]. В частности, кровь отбирали в вакутейнеры с ЭДТА, отделяли плазму, в которой определяли АТ иммуноферментным методом с использованием тест-системы производства Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск). Полученные результаты учитывали качественным методом [11,12].

Статистическая обработка

Обработку данных проводили с использованием непараметрических статистических методов с помощью статистического пакета Excel. Среднюю ошибку рассчитывали по формуле определения стандартной ошибки доли (m) [<https://statanaliz.info/statistica/opisaniedannyx/dispersiya-i-standartnaya-oshibka-doli>]. Поскольку распределение изученных

показателей отличалось от нормального во всех случаях за исключением указанного выше значения m , в качестве средней величины использовали медиану (Me), а доверительные границы выражали в виде нижнего ($Q25$) и верхнего ($Q75$) квартилей, представляя в общем виде, как Me ($Q25-Q75$). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использовали уровень $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

1. Возрастное и территориальное распределение серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 среди населения обследованных областей

Сравнение средних долей серопревалентности показало существенное снижение доли серопозитивности в Свердловской области в возрастной группе 40–49 лет и достоверное увеличение в возрастной группе 1–17 лет за счет возрастной подгруппы 1–6 лет. Интересно отметить: преобладание серопревалентности среди детей отмечено в 23 из 26 обследованных регионов РФ [13].

Что касается Челябинской области, число серопревалентных волонтеров оказалось статистически достоверно выше, чем в Свердловской области практически во всех возрастных группах за исключением лиц в возрасте 70 лет и старше (табл. 1). Какого-либо объективного объяснения

этому найти не удалось, можно лишь предположить, что причины такого преобладания серопревалентности в Челябинской области могли быть связаны до некоторой степени с климатическими и/или демографическими факторами, однако убедительных доказательств подобной зависимости пока не получено. Несколько выбивается из общей тенденции детская группа. В ней, как и в целом по Челябинской области, дети из возрастной группы 1–17 лет преобладают над долей серопревалентных детей в Свердловской области, однако это различие недостоверно.

Причины повышенной серопревалентности среди детей пока не имеют удовлетворительного объяснения.

В процессе изучения серопревалентности населения сравниваемых областей было обследовано волонтеры из крупных областных городов (табл. 2). Анализ полученных данных показал большую серопревалентность населения обследованных городов Челябинской области по сравнению с населением городов Свердловской области. Однако из-за значительной вариативности небольшой выборки данных (по 8 наиболее крупных городов в каждой области) различия оказались статистически недостоверными (см. табл. 2). При сравнении плотности населения и заболеваемости COVID-19 в этих городах была отмечена прямая зависимость

Таблица 1. Серопревалентность к SARS-CoV-2 в различных возрастных группах населения Свердловской и Челябинской областей

Table 1. Seroprevalence to SARS-CoV-2 in different age groups of the population of the Sverdlovsk and Chelyabinsk regions

Возрастная группа, лет Age group, years		Свердловская область Sverdlovsk region		Челябинская область Chelyabinsk region	
		Обследовано человек Examined person	Серопревалентность Seroprevalence % ($M \pm m$)	Обследовано человек Examined person	Серопревалентность, Seroprevalence % ($M \pm m$)
1–17		404	17,8 $\pm$ 1,9	370	20,3 $\pm$ 2,1
В том числе Including	1–6	133	23,3 $\pm$ 3,7**	123	23,6 $\pm$ 3,8
	7–13	160	6,3 $\pm$ 2,9	139	20,1 $\pm$ 3,4
	14–17	111	13,5 $\pm$ 3,2	108	16,7 $\pm$ 3,6
18–29		438	11,9 $\pm$ 1,5 #	344	27,0 $\pm$ 2,4**#
30–39		515	12,8 $\pm$ 1,5 #	406	18,2 $\pm$ 1,9#
40–49		431	7,9 $\pm$ 1,3 **#	413	20,1 $\pm$ 1,9#
50–59		493	11,6 $\pm$ 1,4	382	18,3 $\pm$ 1,9#
60–69		461	11,1 $\pm$ 1,5	390	17,7 $\pm$ 1,9#
70+		407	14,7 $\pm$ 1,8	372	15,1 $\pm$ 1,8
Итого* Total		3149	12,4 $\pm$ 0,6	2677	19,4 $\pm$ 0,8#

Примечание: *в строке «Итого», в столбцах «Серопревалентность» приведены средние значения по столбцу за исключением строк «В том числе»; **различия статистически достоверны по сравнению со средними данными ($p < 0,05$); #различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note: *in the «Total» line, in the «Seroprevalence» columns, the average values for the column are given, except for the «Including» lines; ** the differences are statistically significant in comparison with the average data ($p < 0.05$); # the differences are statistically significant in comparison with the data from another area ($p < 0.05$).

Таблица 2. Плотность населения, заболеваемость и серопревалентность жителей разных районов сравниваемых областей (по состоянию на период обследования населения: 25-я–27-я недели 2020 г.)

Table 2. Population density, morbidity and seroprevalence among residents of different districts of the Comparative Regions (as of the period of the population survey: 25–27th weeks of 2020)

Свердловская область Sverdlovsk region				Челябинская область Chelyabinsk region			
Город City	Плотность населения, чел./км ² Population density, person/km ²	Заболеваемость на 100 тыс. населения Morbidity per 100 ths population	Серопревалентность Sero-prevalence, % (M ± m)	Город City	Плотность населения, чел./км ² Population density, person/km ²	Заболеваемость на 100 тыс. населения Morbidity per 100 ths population	Серопревалентность Sero-prevalence, % (M ± m)
Екатеринбург Yekaterinburg	3191,77	488,5	12,5 ± 0,8	Челябинск Chelyabinsk	2257,89	233,6	19,7 ± 1,2
Первоуральск Pervouralsk	1829,97	143,0	18,3 ± 6,7	Миасс Miass	1353,64	406,7	13,8 ± 3,2
Нижний Тагил Nizhny Tagil	1173,25	139,9	7,0 ± 1,2	Магнитогорск Magnitogorsk	1053,28	298,8	19,8 ± 1,4
Каменск-Уральский Kamensk-Uralsky	1152,73	74,9	13,1 ± 1,4	Сатка Satka	894,13	112,9	6,7 ± 4,6
Серов Serov	229,33	70,9	12,3 ± 2,6	Копейск Kopeysk	623,69	77,8	11,0 ± 3,6
Качканар Kachkanar	126,29	23,1	17,0 ± 3,1	Чебаркуль Chebarkul	580,77	78,2	24,7 ± 4,6
Краснотурьинск Krasnoturinsk	78,3	109,7	10,0 ± 3,0	Троицк Troitsk	527,64	127,1	17,9 ± 4,7
Березовский Berezhovsky	67,02	349,9	14,6 ± 2,5	Южноуральск Yuzhnouralsk	369,00	111,4	12,8 ± 4,9
Me	691,00	124,8	12,8	Me	758,91	120,0	15,8
Квартили Quartiles	Q25	114,30	73,9	Квартили Quartiles	Q25	567,48	103,1
	Q75	1337,40	194,7		Q75	1128,37	249,9

с коэффициентом корреляции равным 0,6 на обеих территориях. Достоверность полученных результатов составила $0,1 > p > 0,05$. Показатели высокие, но в силу малого числа сравниваемых пар недостоверны, поэтому при проведении корреляционного анализа данные по двум регионам были объединены (рис. 2).

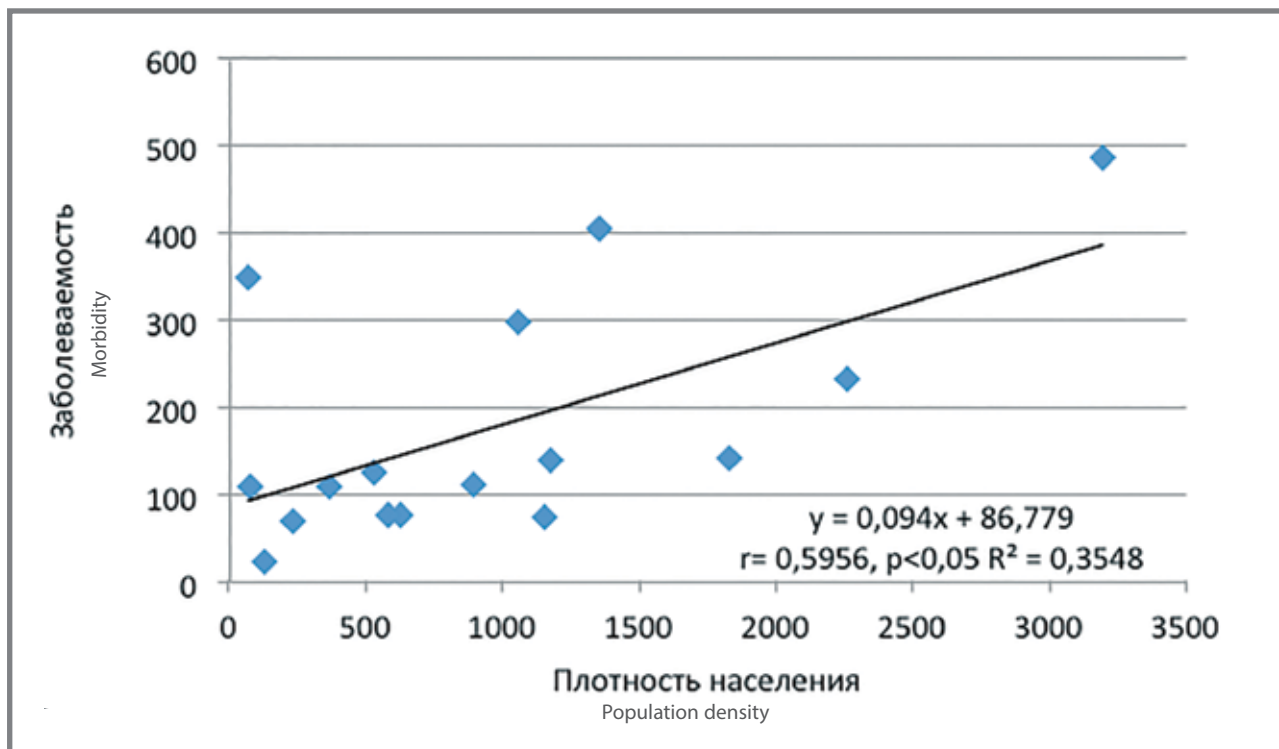
Проведенный корреляционный и графический анализы показали, что динамика заболеваемости подчиняется классическому представлению о том, что интенсивность распространения SARS-CoV-2 напрямую зависит от плотности населения [15]. Следует также отметить, что климато-географические условия не оказали существенного влияния на динамику заболеваемости COVID-19 и серопревалентность, которая варьировала в пределах 12,8 (11,7–15,2)% и 15,8 (12,3–19,7)%. Такие значения далеко отстоят от базового воспроизводимого числа (R_0), которое при COVID-19 варьирует от 2 до 6 [16]. В этих условиях серопревалентность, скорее всего, может случайно варьировать до тех пор, пока не приблизится к пороговому уровню, за которым происходит угасание инфекционного процесса.

2. Уровень серопозитивности у лиц, переболевших или имевших контакт с больными COVID-19

В процессе повседневной жизнедеятельности в период пандемии COVID-19 человек может контактировать с патогенным вирусом разными путями. К ним относятся бытовые или производственные контакты с больными, реконвалесцентами или носителями вируса. Причем даже подтверждение отсутствия РНК вируса методом ПЦР еще не признак полного отсутствия вируса и безопасности реконвалесцента для окружающих [17]. Известно, что первичными воротами инвазии вируса чаще всего являются терминальные альвеолы [18]. Воздушный поток в них минимальный, и этот фактор способствует задержке вируса, особенно если он попадает, будучи сорбированным на пылевой частице, которых достаточно много в воздухе любого крупного промышленного города. Попавший вирус может находиться в сорбированном состоянии, периодически высвобождаясь и попадая в окружающую среду, вследствие чего вирус у реконвалесцентов может выделяться в течение продолжительного времени, заражая

Рисунок. 2. Корреляционная зависимость между плотностью населения и заболеваемостью в объединенной выборке Свердловской и Челябинской областей

Figure 2. Correlation between population density and morbidity in the combined sample of the Sverdlovsk and Chelyabinsk regions



Примечание: уравнение регрессии, коэффициент корреляции (r), достоверность связи (p) и коэффициент детерминации (R^2) приведены в правом нижнем углу графика.

Note: the regression equation, the correlation coefficient (r), the reliability of the relationship (p) and the coefficient of determination (R^2) are shown in the lower right corner of the graph.

окружающих. При этом такое заражение совсем не обязательно должно закончиться появлением клинической симптоматики. До 90% инфицированных лиц могут переносить заболевание в бессимптомной форме, причем часть из них способна выделять вирус в окружающую среду, даже не догадываясь об этом. Проявлением такой скрытой инфекции может быть серопревалентность.

Исследования, проведенные в первой группе волонтеров показали, что в Свердловской области среди лиц, имевших бытовой или производственный контакт с больными COVID-19, серопревалентность составила $20,8 \pm 2,8\%$, в Челябинской области – $22,4 \pm 4,5\%$. Практически одинаковые показатели серопревалентности среди контактных лиц свидетельствуют о равной вероятности приобретения серопревалентности в результате попадания небольших доз SARS-CoV-2 здоровому человеку при аэрозольной передаче от больного. При этом речь может идти только о низких дозах, не вызывающих манифестной формы инфекции. К сожалению, оценить величину ингаляционной дозы нет никакой возможности. В этой связи ношение защитных масок является оправданным способом, который, если и не значительно снизит риск инфицирования, то, скорее всего, существенно уменьшит дозу заражения [19,20].

Что касается второй группы обследованных реконвалесцентов после COVID-19, то среди них доля

сероположительных в Свердловской области составила $83,3 \pm 10,8\%$, в Челябинской области – несколько меньше ($70,0 \pm 14,5\%$), что превышало среднепопуляционный уровень соответственно в 6,7 и 3,6 раза.

К третьей группе отнесены лица, у которых получены положительные результаты определения РНК вируса в ПЦР, что в отсутствие других подтверждений может указывать на abortивную форму течения COVID-19. В Свердловской области доля лиц с АТ к SARS-CoV-2 в этой группе составила $65,2 \pm 9,9\%$, что в 5,2 раза выше среднепопуляционного уровня, в Челябинской области – $66,7 \pm 27,2\%$ (практически столько же, сколько и в Свердловской области), что выше среднепопуляционного уровня в 3,4 раза.

Вероятной причиной позитивных результатов ПЦР при отсутствии каких-либо иных подтверждений может быть, как указывалось выше, abortивная форма заболевания или бессимптомное носительство вируса [21]. В этой связи возникает проблема трактовки полученных результатов. С одной стороны, наличие в организме РНК SARS-CoV-2 может стать причиной распространения инфекции в результате передачи вируса от таких лиц здоровым [21,22], с другой – есть основания полагать, что бессимптомное течение инфекции или даже простое носительство могут

свидетельствовать о повышении уровня коллективного иммунитета.

Последняя группа обследованных – лица, имевшие признаки острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в момент обследования. В Свердловской области доля сероположительных в этой группе – $28,6 \pm 12,0\%$, что в 2,3 раза выше, чем в среднем по когорте волонтеров ($12,4 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$). В Челябинской области доля сероположительных среди лиц с симптомами ОРЗ составила $28,8 \pm 5,1\%$, превысив среднепопуляционный показатель в полтора раза ($19,1 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенное тестирование не показало каких-либо межобластных различий в уровне серопревалентности среди лиц, имевших проявления ОРЗ на момент обследования. С другой стороны, среди них отмечен достоверный рост серопозитивных лиц относительно среднепопуляционных показателей. В этой связи можно предположить, что увеличение доли серопревалентных волонтеров могло иметь неспецифическую природу, обусловленную гетеротипическим иммунитетом, вызванным другими β -коронавирусами человека [23].

3. Оценка доли бессимптомных форм

Бессимптомные формы SARS-CoV-2 являются наиболее интригующим вопросом в проблеме COVID-19 инфекции. Существует широкий спектр мнений, касающихся распространенности и самого понятия бессимптомной формы. Общеизвестным считается понятие о бессимптомной форме как состоянии, при котором в организме персистирует вирус, не приводящий к развитию каких-либо клинических признаков заболевания. Кроме того, рассматривается категория пресимптомных пациентов, у которых первоначально инфекция

развивается бессимптомно, но впоследствии возникают те или иные ее проявления [24]. По разным оценкам, доля пациентов с бессимптомным течением инфекции может варьировать от 6 до 90% [25]. Другие исследователи считают, что число бессимптомных форм может составлять от 20% (17–25) до 31% (27–37) [24].

В рамках проведенного сравнительного исследования при расчете распространенности бессимптомных форм среди серопревалентных волонтеров определяли число лиц, у которых отсутствует хотя бы один признак: диагноз COVID-19, положительный результат ПЦР или признаки ОРЗ. В когорте Свердловской области этим критериям отвечали от $89,4 \pm 3,8$ до 100% серопревалентных волонтеров, в Челябинской – $95,0 \pm 0,95\%$, находясь примерно на одинаковом уровне в различных возрастных группах, варьируя от $91,3 \pm 3,4$ до 100% (табл. 3).

Анализ полученных данных свидетельствует о равновысоком уровне бессимптомных форм заболевания среди серопревалентных лиц, достигающем 94–95%, что говорит о значительной распространенности бессимптомных, и, вероятно, пресимптомных форм COVID-19 в Уральской популяции.

Данные, представленные в таблице 3 дают основания полагать, что бессимптомная форма играет важную роль в эпидемиологии COVID-19 и может быть важным фактором трансмиссии вируса в восприимчивой популяции [26]. Из этого следует, что оценка доли бессимптомных форм в популяции является необходимым условием оценки коллективного иммунитета и его роли в эпидемическом процессе [27].

Полученные в ходе исследования результаты убедительно свидетельствуют в пользу обеих

Таблица 3. Доля лиц с бессимптомным течением инфекции из общего числа серопозитивных жителей разных возрастных групп Свердловской и Челябинской областей

Table 3. The proportion of people with asymptomatic infection from the total number of seropositive residents of different age groups of the Sverdlovsk and Chelyabinsk regions

Возрастная группа, лет Age group, years	Свердловская область Sverdlovsk region		Челябинская область Chelyabinsk region	
	Серопозитивные, человек Seropositive, person	Из них бессимптомных Of these, asymptomatic % (M $\pm$ m)	Число серопозитивных, человек Seropositive, person	Из них бессимптомных Of these, asymptomatic, % (M $\pm$ m)
1–17	72	$91,7 \pm 3,2$	75	$94,7 \pm 2,6$
18–29	52	$92,3 \pm 3,7$	93	$94,6 \pm 2,3$
30–39	66	$89,4 \pm 3,8$	74	$94,6 \pm 2,6$
40–49	34	100	83	$94,0 \pm 2,6$
50–59	57	100	70	$97,1 \pm 2,0$
60–69	51	$96,1 \pm 2,7$	69	$91,3 \pm 3,4$
70+	60	$95,0 \pm 2,8$	56	100
Всего Total	392	$94,4 \pm 1,2$	520	$95,0 \pm 0,95$

гипотез. С одной стороны, практически абсолютная доля серопревалентных в этой группе волонтеров может служить отражением представленных выше данных о стабилизации и даже снижении напряженности эпидемического процесса (см. рис. 1), с другой – в пользу целесообразности сохранения, по крайней мере, части противоэпидемических мер, направленных на контроль и ликвидацию вспышки.

Анализ коллективного иммунитета населения сравниваемых областей свидетельствует о достоверно более высоком уровне серопревалентности среди населения Челябинской области практически во всех возрастных группах за исключением детей и лиц старше 70 лет (см. табл. 1). Интересно отметить, что более высокая серопревалентность жителей Челябинской области сопровождалась снижением уровня заболеваемости на протяжении всего периода наблюдения (см. рис. 1). Это хорошо согласуется с существующим взглядом на соотношение уровня заболеваемости и состояния коллективного иммунитета. Общепринято считать, что рост серопревалентности является самой важной предпосылкой снижения заболеваемости. Показано, что достижение доли серопозитивных лиц до 60–65% способствует прерыванию процесса распространения вируса и вспышка или эпидемия спонтанно угасает [28]. Естественно, доля серопревалентных лиц, составившая в Челябинской области $19,4 \pm 0,8$, недостаточна для существенного снижения заболеваемости и спонтанного прекращения эпидемии, но все же она влияет на сокращение распространения заболеваемости среди населения (см. рис. 1). Полученные результаты интересно было сравнить с аналогичными данными в третьей обследованной на серопревалентность территории – Тюменской области, входящей в Уральский федеральный округ и имеющей сходные климатические условия. По уровню серопревалентности она опережает, а по заболеваемости сопоставима со Свердловской областью [10]. Стоит отметить при этом, что плотность населения в Тюменской области существенно меньше, чем в двух других обследованных регионах округа (2,58 человек/км² против 22,18 и 38,89 человек/км² соответственно). Можно полагать, что высокая заболеваемость и серопревалентность на фоне более чем 8-кратно меньшей плотности населения может объясняться значительной численностью вахтовых рабочих, размещающихся сравнительно компактно в вахтовых поселках, где создаются идеальные условия для трансмиссии вируса. Как уже отмечено, вирус наиболее активно распространяется на территориях с высокой плотностью населения [15]. На территориях Свердловской и Челябинской областей имеется несколько

городов с населением более 500 000 человек. Как показано (см. табл. 1), именно в этих городах наиболее высокая плотность населения и корреляционный анализ наглядно подтвердил, что уровень заболеваемости в них выше, чем на многих других территориях областей. Статистические данные свидетельствуют о некотором преобладании плотности населения в Свердловской области (см. табл. 2), однако различия между областями статистически незначимы, поэтому для более точной оценки зависимости между плотностью населения в крупных городах и заболеваемостью мы объединили данные обеих областей и рассчитали корреляционную зависимость (см. рис. 2). Из результатов видно, что сравниваемые показатели связаны прямой корреляционной связью со статистическим уровнем значимости $p < 0,05$. С другой стороны, нам не удалось выявить какую-либо зависимость между рассмотренными показателями и уровнем коллективного иммунитета. Можно предположить, что при невысокой доле серопревалентных лиц в популяции её динамика во многом носит случайный характер и не имеет статистически значимых связей ни с плотностью населения, ни с уровнем заболеваемости.

Среди характеристик COVID-19 большое внимание приобретает проблема распространенности бессимптомных форм. В этом вопросе существует немало различных взглядов и мнений [24,26,27]. Считается, что число бессимптомных больных может варьировать от 6 до 90% и более [25]. В проведенных исследованиях количество серопозитивных волонтеров с бессимптомным течением COVID-19 достигало в разных возрастных группах 90–100%, причем число бессимптомных волонтеров было равным в обеих областях (см. табл. 3). Кстати, столь же высокая частота бессимптомных форм COVID-19 выявлена и на территории Тюменской области [10].

Выводы

Сравнительное исследование серопревалентности населения крупнейших территорий Среднего и Южного Урала показало умеренную долю серопозитивных лиц в обеих сравниваемых областях с небольшим, хотя и достоверным преобладанием серопревалентных жителей Челябинской области.

Установлено, что повышение серопревалентности закономерно сопровождалось снижением заболеваемости.

Методом корреляционного анализа доказано существование достоверной прямой зависимости между плотностью населения и уровнем заболеваемости.

Более 90% серопревалентных волонтеров демонстрировали бессимптомное течение SARS-CoV-2-инфекции.

Литература

1. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 11. Доступно на: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_2.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Доступно на: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Morens, D.M., Fauci, A.S. Emerging Pandemic Diseases: How We Got To COVID-19. *Cell*. 2020. Vol. 183, N3. P. 837. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.022.
4. Xu X., Chen, P., Wang, J., et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *China Life Sci*. 2020. № 63. P. 457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
5. Bchetnia M., Girard C., Duchaine C., Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J. Inf. Public Health*. 2020. Vol. 13, N 11. P. 1601–1610. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.011.
6. Clemente-Suárez V.J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., et al. Dynamics of population immunity due to the herd effect in the COVID-19 pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2020. Vol. 8, N 2. C. E236. doi: 10.3390/vaccines8020236.
7. Liu L., Wei Q., Lin Q., et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 201. Vol. 4, N 4. P. e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158.
8. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021. P. 1–15. doi: 10.1007/s11356-021-12969-9.
9. Ortiz-Prado E., Simbaña-Rivera K., Gómez-Barreno L., et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 98, N 1. P. 115094. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. Распределение серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Тюменской области в эпидемическом периоде COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020. Т. 97, № 5. С. 392–400. doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-1.
11. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 3. С. 124–130. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.
12. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 3. С. 114–123. doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123.
13. Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in Medicine*, 1998, vol. 17. P. 857–887. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
14. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабуря Е.А. и др. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11, № 2. С. 297–323. doi:10.15789/2220-7619-FOD-1684.
15. Rocklöv J, Sjödin H High population densities catalyze the spread of COVID-19 *J Travel Med*. 2020; 27, N 3. P. taaa038. doi: 10.1016/j.jtm.2020.06.067.
16. Sanche S., Lin Y.T., Xu C., et al High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020. Vol.26, N7. P. 1470–1477. doi: 10.3201/eid2607.200282.
17. Walsh K.A., Jordan K., Clyne B., et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020. Vol.81, N3. P.357–371. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.067.
18. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective *Eur Respir J*. 2020. Vol.55, N4. P. 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
19. Chou R., Dana T., Jungbauer R., et al. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med*. 2020. Vol.173, N7. P. 542–555. doi: 10.7326/M20-3213
20. Li Y., Liang M., Gao L., et al. Face masks to prevent transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2020. (in press) doi: 1016/j.ajic.2020.12.007.
21. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 *Euro Surveill*. 2020; Vol.25, N10. P. 2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
22. Zhao D., Wang M., Wang M., et al Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 in healthcare workers: A study in a large teaching hospital in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020. N 99. P. 219–225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.082.
23. Loos C., Atyeo C., Fischinger S., et al. Evolution of Early SARS-CoV-2 and Cross-Coronavirus Immunity. *mSphere*. 2020. Vol. 5, N5. P. e00622-20. doi: 10.1128/mSphere.00622-20.
24. Buitrago-Garcia D., Egli-Gany D., Counotte M.J., et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020. Vol.17, N9. P. e1003346. doi: 10.1371/journal.pmed.1003346.
25. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020. Vol. 173, N5. P. 362–367. doi: 10.7326/M20-3012.
26. Lee S., Meyler P., Mozel M., et al. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can J Anaesth*. 2020. Vol.: 67, N10. P.1424–1430. doi: 10.1007/s12630-020-01729-x.
27. Yu X. Modeling return of the epidemic: Impact of population structure, asymptomatic infection, case importation and personal contacts/ *Travel Med Infect Dis*. 2020. N37. P. 101858. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101858.
28. Randolph H. E., Barreiro L. B. Herd Immunity: Understanding COVID-19 Immunity. 2020. Vol.52, N5. P. 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012.

Reference

1. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 11. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_2.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Morens, D.M., Fauci, A.S., Emerging Pandemic Diseases: How We Got To COVID-19. *Cell*. 2020; 183(3):837. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.022.
4. Xu X., Chen, P., Wang, J., et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *China Life Sci*. 2020; 63:457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
5. Bchetnia M., Girard C., Duchaine C., Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Inf. Public Health*. 2020; 13(11):1601–1610. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.011.
6. Clemente-Suárez V.J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., et al. Dynamics of population immunity due to the herd effect in the COVID-19 pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(2):E236. doi: 10.3390/vaccines8020236.
7. Liu L., Wei Q., Lin Q., et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 201; 4(4):e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158.
8. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M. COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 15: 1–15. doi: 10.1007/s11356-021-12969-9.
9. Ortiz-Prado E., Simbaña-Rivera K., Gómez-Barreno L., et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 98(1):115094. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
10. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., et al. Distribution of SARS-CoV-2 seroprevalence among residents of the Tyumen Region during the COVID-19 epidemic period. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(5): 392–400. (In Russian) doi: 10.36233/0372-9311-2020-97-5-1.
11. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., et al. Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population in Saint-Petersburg during the COVID-19 Epidemic. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 3:124–130. (In Russian). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.
12. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Assessment of the Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population of the Leningrad Region during the COVID-19 Epidemic. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 3:114–123. (In Russian). doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123.
13. Newcombe R.G. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in Medicine*, 1998, vol. 17, pp. 857–887. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
14. Popova A.Yu., Andreeva E.E., Babura E.A., et al. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the firstwave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity=Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(2):297–323. doi:10.15789/2220-7619-FOD-1684.
15. Rocklöv J, Sjödin H High population densities catalyze the spread of COVID-19 *J Travel Med*. 2020; taaa038. doi: 10.1093/jtm/taaa038.
16. Sanche S., Lin Y.T., Xu C., et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(7):1470–1477. doi: 10.3201/eid2607.200282.
17. Walsh K.A., Jordan K., Clyne B., et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020; 81(3):357–371. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.067.
18. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective *Eur Respir J*. 2020; 55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.

19. Chou R., Dana T., Jungbauer R., et al. Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med.* 2020; 173(7):542–555. doi: 10.7326/M20-3213
20. Li Y., Liang M., Gao L., et al. Face masks to prevent transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2020; (in press). doi: 10.1016/j.ajic.2020.12.007.
21. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A., Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 *Euro Surveill.* 2020; 25(10): 2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
22. Zhao D., Wang M., Wang M., et al. Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 in healthcare workers: A study in a large teaching hospital in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020; 99:219–225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.082.
23. Loos C., Atyeo C., Fischinger S., et al. Evolution of Early SARS-CoV-2 and Cross-Coronavirus Immunity. *mSphere.* 2020; 5(5): e00622–20. doi: 10.1128/mSphere.00622-20.
24. Buitrago-Garcia D., Egli-Gany D., Counotte M.J., et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020; 17(9):e1003346. doi: 10.1371/journal.pmed.1003346.
25. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020; 173(5):362–367. doi: 10.7326/M20-3012.
26. Lee S., Meyler P., Mozel M., Taux T., Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can J Anaesth.* 2020; 67(10):1424–1430. doi: 10.1007/s12630-020-01729-x.
27. Yu X. Modeling return of the epidemic: Impact of population structure, asymptomatic infection, case importation and personal contacts/ *Travel Med Infect Dis.* 2020; 37:101858. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101858.
28. Randolph H. E., Barreiro L. B. Herd Immunity: Understanding COVID-19 Immunity. 2020, 52(5): 737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012.

Об авторах

- **Анна Юрьевна Попова** – д. м. н., профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (499) 973-26-90, depart@gsen.ru. ORCID 0000-0003-2567-9037.
- **Елена Борисовна Ежлова** – к. м. н., заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (499) 973-26-90, ezhlova_eb@rosпотребнадзор.ru. ORCID 0000-0002-8701-280X.
- **Альбина Андреевна Мельникова** – к. м. н., заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (499) 973-26-90, melnikova_aa@gsen.ru. ORCID 0000-0002-5651-1331.
- **Вячеслав Сергеевич Смирнов** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИЭМ им. Пастера. +7 (911) 948-59-22, vssmi@mail.ru. ORCID 0000-0002-2723-1496.
- **Людмила Владимировна Лялина** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН НИИЭМ им. Пастера. +7 (812) 233-44-70, lyalina@pasteurorg.ru. ORCID 0000-0001-9921-3505.
- **Дмитрий Николаевич Козловских** – руководитель Управления Роспотребнадзора по Свердловской области. +7 (343) 374-13-79, Kozlovskikh_DN@66rosпотребнадзор.ru. ORCID 0000-0003-0360-7695.
- **Светлана Васильевна Лучинина** – д. м. н., заместитель руководителя управления Роспотребнадзора по Челябинской области. +7 (351) 263-38-77, spn@chel.surnet.ru. ORCID 0000-0001-5705-8850.
- **Сергей Викторович Романов** – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». +7 (343) 374-13-79, Romanov_SV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7357-9496>.
- **Наталья Николаевна Валеуллина** – главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области». +7 (351) 237-36-22, ValeullinaNN@chel.surnet.ru. ORCID 0000-0002-0677-4571.
- **Ольга Викторовна Диконская** – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Свердловской области. +7 (343) 374-13-79, Dikonskaya_OV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2249-4748>.
- **Галина Григорьевна Чиркова** – заведующая вирусологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области». +7 (351) 37-34-76, virus_lab@chel.surnet.ru. ORCID 0000-0001-7220-0456.
- **Ольга Леонидовна Малых** – начальник отдела социально-гигиенического мониторинга и планирования деятельности Управления организации контрольно-надзорной деятельности и оказания государственных услуг Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (499) 973-26-90, Malyh_ol@rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>.
- **Анжелика Владимировна Пономарева** – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Свердловской области. +7 (343) 374-13-79, Ponomareva_AV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5236-3458>.
- **Ирина Викторовна Чистякова** – заместитель главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». +7 (343) 270-15-98, Chistyakova_IV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3247-9269>.
- **Анастасия Сергеевна Киличина** – заведующая лабораторией контроля биологических факторов, врач-вирусолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». +7 (343) 270-15-90, Kilyachina_AS@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1751-3462>.
- **Андрей Иванович Юровских** – заместитель главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». +7 (343) 270-15-98, Yurovskikh_AI@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4117-7174>.
- **Алина Алексеевна Котова** – врач-эпидемиолог отдела социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». +7 (343) 362-86-15, Kotova_AA@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5298-3526>.
- **Арег Артемович Тоталиан** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН НИИЭМ им. Пастера. +7 (812) 233-20-92, pasteur@pasteurorg.ru. ORCID 0000-0003-4571-8799.

Поступила: 08.04.2021 Принята к печати: 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anna Yu. Popova** – Dr. Sci. (Med.), professor, leader Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. +7 (499) 973-26-90, depart@gsen.ru. ORCID 0000-0003-2567-9037.
- **Elena B. Yehlova** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. +7 (499) 973-26-90, ezhlova_eb@rosпотребнадзор.ru. ORCID 0000-0002-8701-280X.
- **Albina A. Melnikova** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Department of Epidemiological Surveillance, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. +7 (499) 973-26-90, melnikova_aa@gsen.ru. ORCID 0000-0002-5651-1331.
- **Vyacheslav S. Smirnov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Leading Researcher in the St-Petersburg Pasteur Institute. +7 (911) 948-59-22, vssmi@mail.ru. ORCID 0000-0002-2723-1496.
- **Lyudmila V. Lyalina** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, of the St-Petersburg Pasteur Institute. +7 (812) 233-44-70, lyalina@pasteurorg.ru. ORCID 0000-0001-9921-3505.
- **Dmitry N. Kozlovskikh** – Head of the Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 374-13-79, Kozlovskikh_DN@66rosпотребнадзор.ru. ORCID 0000-0003-0360-7695.
- **Svetlana V. Luchinina** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Head of the Department of Rospotrebnadzor in the Chelyabinsk Region. +7 (351) 263-38-77, spn@chel.surnet.ru. ORCID 0000-0001-5705-8850.
- **Sergey V. Romanov** – Chief Physician of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 374-13-79, Romanov_SV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7357-9496>.
- **Natalya N. Valeullina** – Chief Physician, of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Chelyabinsk Region. +7 (351) 237-36-22, ValeullinaNN@chel.surnet.ru. ORCID 0000-0002-0677-4571.
- **Olga V. Dikonskaya** – Deputy Head of the Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 374-13-79, Dikonskaya_OV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2249-4748>.
- **Galina G. Chirkova** – Head of Virological Laboratory, of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Chelyabinsk Region. +7 (351) 37-34-76, virus_lab@chel.surnet.ru. ORCID 0000-0001-7220-0456.
- **Olga L. Malych** – Head of the Department of Social and Hygienic Monitoring and Planning of Activities of the Office for Organization of Control and Supervision Activities and Provision of Public Services of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. +7 (499) 973-26-90, Malyh_ol@rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8394-627X>.
- **Anzhelika V. Ponomareva** – Deputy Head of the Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 374-13-79, Ponomareva_AV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5236-3458>.
- **Irina V. Chistyakova** – Deputy Chief Physician of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 270-15-98, Chistyakova_IV@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3247-9269>.
- **Anastasia S. Kilyachina** – Head of the laboratory for the control of biological factors, doctor-virologist of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 270-15-90, Kilyachina_AS@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1751-3462>.
- **Andrey I. Yurovskikh** – Deputy Chief Physician of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 270-15-98, Yurovskikh_AI@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4117-7174>.
- **Alina A. Kotova** – doctor-epidemiologist of the department of social and hygienic monitoring of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region. +7 (343) 362-86-15, Kotova_AA@66.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5298-3526>.
- **Areg A. Totolian** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the St Petersburg Pasteur Institute. +7 (812) 233-20-92, pasteur@pasteurorg.ru. ORCID 0000-0003-4571-8799.

Received: 08.04.2021 Accepted: 20.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-19-29>

Особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Оренбургской области

А. С. Паньков, А. Г. Корнеев*, С. Ю. Носырева

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», Минздрава России г. Оренбург

Резюме

Актуальность. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) остаются малоизученными вопросы распределения заболеваемости по территориям и половозрастным группам населения. **Цель.** Изучить особенности распространения COVID-19 среди населения административных районов центрального Оренбуржья за июнь–декабрь 2020 г. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов обследования населения Центрального Оренбуржья в июне–декабре 2020 г. В полимеразно-цепной реакции (ПЦР) COVID-19 исследовано 72 484 назофарингеальных мазка из 13 районов области. Выявлялось наличие РНК SARS-CoV2 методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Оценивалась достоверность различий показателей с помощью парного критерия Пирсона ($p \leq 0,05$; EPI-INFO, версия 7.2.4; CDC). **Результаты и обсуждение.** Исследовался биоматериал от 12,5% населения, доля положительных находок составила 15,5%. Регистрация случаев COVID-19 в Центральном Оренбуржье началась в июне 2020 г. Выявлена достоверная корреляционная связь динамики заболеваемости населения районов с динамикой числа обследованных лиц (0/0000). Изучение динамики заболеваемости показало достоверный рост с регистрацией максимальных значений в октябре с сокращением случаев болезни в декабре в 2 раза. Выявлены территории с наибольшей заболеваемостью (Александровский, Акбулакский, Шарлыкский, Тюльганский, Переволоцкий, Соль-Илецкий, Саракташский, Беляевский районы при среднерайонном уровне – $2204,9^0 / 0000$). Распределение заболевших по полу выявило в целом преобладание лиц женского пола (56,8%). В возрастной группе до 65 лет доминировали женщины, а в детской и в группе старше 65 лет – мужчины. Однако анализ превалентности за изучаемый период показал доминирование женщин во всех возрастных группах на всех изучаемых территориях. Можно сделать вывод о большей приверженности женщин медицинской помощи. Не удалось выявить достоверных корреляционных связей между уровнем заболеваемости и удаленностью районов от Оренбурга. Вероятно, что при современных скоростях коммуникаций расстояния 250–300 км не являются существенной преградой для распространения новой инфекции с доминирующим воздушно-капельным путем передачи. **Выводы.** Исследование выявило достоверный рост заболеваемости за 2020 г. 8 из 13 изучаемых территорий явились территориями повышенного риска заболеваемости. Соотношение случаев болезни среди мужчин и женщин соответствует соотношению мужчин и женщин среди населения. Возрастная группа 0–18 лет оказалась наименее пораженной COVID-19. Анализ показал достоверный рост заболеваемости с увеличением возраста заболевших обоего пола, выявил большую пораженность женского населения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, эпидемический процесс, структура заболеваемости, превалентность, Оренбургская область

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Паньков А. С., Корнеев А. Г., Носырева С. Ю. Особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Оренбургской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 19–29. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-19-29>.

Specific Features of the Spread of New Coronavirus Infection (COVID 19) in Orenburg Region

AS Pankov, AG Korneev*, SYu Nosyreva
Orenburg State Medical University, Russia

Abstract

Relevance. They did not learn completely the information of the distribution of morbidity by territory and population sex-age groups in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). **Aims.** It is necessary to study COVID-19 distribution features among the population of the central Orenburg region administrative districts in June–December 2020. **Materials & Methods.** We

*Для переписки: Корнеев Алексей Геннадьевич, к. б. н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, врач-эпидемиолог, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. +7 (987) 774-44-19, proletela@mail.ru. ©Паньков А. С. и др.

** For correspondence: Korneev Aleksey G., Cand. Sci. (Bio.), associate professor of the department of epidemiology and infectious diseases of Orenburg State Medical University, epidemiologist, 6, Sovetskaya street, Orenburg, 460000, Russia. +7 (987) 774-44-19, proletela@mail.ru. ©Pankov AS et al.

analyzed the results of the study of the polymerase chain reaction (PCR) COVID-19 of the population of the Central Orenburg region for June-December 2020 (72 484 nasopharyngeal smears from 13 districts of the region). The presence of SARS-CoV2 RNA was detected by real-time reverse transcription PCR. The significance of differences in indicators was assessed using the paired Pearson test ($p \leq 0.05$; EPI-INFO, version 7.2.4; CDC). **Results.** The share of positive findings was 15,5% of the studied material from 12,5% of the population. Registration of COVID 19 cases in the Central Orenburg region began in June 2020. They revealed a significant correlation between the dynamics of the districts population morbidity and the dynamics of examined persons number. The study of morbidity dynamics showed a significant growth with the registration of maximum values in October with a decrease in disease cases in December by 2 times. They identified the highest morbidity rates territories (Aleksandrovsky, Akbulaksky, Sharlyksky, Tyulgansky, Perevolotsky, Sol-Iletsky, Saraktashsky, Belyaevsky dist at the average regional level $2204,9 \text{ }^{\circ} /_{0000}$). The distribution of cases by sex revealed the predominance of women disease cases (56,8%) over the men proportion (43,2%). Women dominated among adults under 65 years of age, while men dominated in the children's and over 65 years of age groups. However, the prevalence analysis for the given period showed the women dominance in all age groups in all the studied territories. They can conclude that there is a great women commitment to medical care. It was not possible to identify significant correlations between the morbidity level and the districts remoteness from Orenburg. It is likely that at modern communication speeds distances of 250–300 km are not a significant barrier to a new infection with a dominant airborne transmission pathway spread. **Conclusions.** The study showed a morbidity significant growth for 2020. 8 of 13 territories under study became those of increased risk of morbidity. Cases of the disease ratio among men and women responds to the men and women ratio among the population. The age group of 0-18 was least affected. The analysis showed a morbidity reliable growth with increasing age of patients of both sexes and revealed a large inferiority of the female population.

Keywords: new coronavirus infection, epidemic process, morbidity structure, Orenburg region

No conflict of interest to declare.

For citation: Pankov AS, Korneev AG, Nosyreva SYu. Specific Features of the Spread of New Coronavirus Infection (COVID 19) in Orenburg Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 19-29 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-19-29>.

Введение

С декабря 2019 г. по настоящее время в мире развивается пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV2, которая началась как вспышка ранее неизвестной инфекции в Китайской Народной Республике, а сегодня охватила весь мир [1]. В России первые случаи инфекции, вызванной SARS-CoV-2, были зафиксированы 31 января 2020 г. Появление нового варианта вируса и эпидемический потенциал, проявленный возбудителем COVID-19, поставили перед специалистами санитарно-эпидемиологической службы и здравоохранения задачи, связанные с быстрой разработкой средств и методов диагностики и профилактики новой инфекции, а также тактики оказания медицинской помощи больным. В настоящее время вопросы эпидемиологии, клинических особенностей, профилактики и лечения этого заболевания находятся на стадии изучения. В связи с этим мониторинг и анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19 в различных субъектах Российской Федерации представляется весьма актуальным и значимым для понимания развития эпидемического процесса и составления прогноза [2].

Обзор литературы показал, что данные о корреляции заболеваемости Covid-19 с полом и возрастом неоднозначны. Так, В. В. Кутырев с соавторами отмечают, что среди 545 458 инфицированных COVID-19 в Российской Федерации (на 15.06.2020 г.) 46,7% приходится на мужчин, 53,3% – на женщин. Возрастная структура инфицированных коррелирует с возрастным

распределением населения Российской Федерации. В целом наблюдается соответствие структуры инфицированных и населения Российской Федерации как по полу, так и по возрасту, что свидетельствует об отсутствии специфичного поражения отдельных возрастных групп [3].

Биличенко Т. Н. отмечает, что распространение COVID-19 среди населения разных стран имеет общие закономерности и выше среди людей мужского пола, старшего возраста [4]. По данным Ковалева Е. В. с соавт., в Ростовской области как и в целом по общему количеству заболевших COVID-19 в области, так и среди вновь выявленных больных преобладают лица из возрастных групп 46–65 лет и 18–45 лет [5]. В Омской области, по данным Блох А.И. с соавт., наименее вовлечены в эпидемический процесс возрастные группы от 0 до 19 лет и 20–29 лет. Наиболее уязвимы мужчины 55–69 лет и женщины 50–64 лет [6].

Анализ данных по заболеваемости различных половозрастных групп населения Волгоградской области показал, что заболеваемость среди мужчин составляет 41,7%, женщин – 58,3%. Эти данные сопоставимы с данными по Российской Федерации [3], в то время как в мире большинство пациентов составляют мужчины (50–70%) [7]. Наибольшее количество заболевших приходится на контингент лиц в возрасте 40–49 лет и 50–59 лет [8]. О сходном распределении случаев заболеваний COVID-19 по возрастным группам сообщалось в зарубежных публикациях [9]. Данные о дифференциации территорий по уровню заболеваемости COVID-19 также разнятся.

Цель исследования – изучить особенности распространения COVID-19 среди населения административных районов центрального Оренбуржья в июне–декабре 2020 г.

Материалы и методы

Материалом для настоящего описательного эпидемиологического исследования послужили данные микробиологической лаборатории (МЛ) Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России за 7 месяцев (июнь–декабрь) 2020 г. Биоматериал – мазки со слизистой носоглотки и задней стенки ротоглотки (назофарингеальные мазки, НМ) – представлялся из различных медицинских организаций (МО) области, в том числе центральных районных больниц 13 административных районов области (табл. 1), составляющих Центральное Оренбуржье, а также из различных государственных и негосударственных МО г. Оренбурга. Всего с июля по декабрь 2020 г. было проанализировано 49 584 НМ.

Средняя нагрузка на лабораторию составила 10 354,9 НМ в месяц, а средний процент положительных находок – $14,1 \pm 0,1\%$. При этом доля исследованных образцов из административных районов области составила 68% от общего числа доставленного материала. Данные о численности населения и его половозрастном составе взяты из открытого официального ресурса (Территориальный орган Федеральной Службы государственной статистики по Оренбургской области; <https://orenstat.gks.ru/>).

Подтвержденным случаем COVID-19 считался положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений [10]. Лабораторная диагностика COVID-19 в МЛ проводилась методом полимеразно-цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени в соответствии с Методическими рекомендациями МР 3.1.0169-20 (в редакции

Таблица 1. Доля обследованного населения районов Центрального Оренбуржья МЛ за июнь–декабрь 2020 г.
Table 1. Percentage of the examined population of the Central Orenburg region districts by microbiological laboratory for june–december 2020

Район District	Обследовано Examined	
	Абс. ABS	Доля населения района (% ± m) Share of the population of the district (% ± m)
Акбулакский Akbulaksky	5 043	$20,8 \pm 0,3$
Александровский Alexandrovsky	2 672	$19,7 \pm 0,3$
Беляевский Belyaevsky	1 660	$11,1 \pm 0,3$
Илекский Ileksky	2 312	$10,0 \pm 0,2$
Новосергиевский Novosergievsky	1 351	$4,0 \pm 0,1$
Октябрьский Oktyabrsky	1 312	$7,2 \pm 0,2$
Оренбургский Orenburgsky	15 364	$15,0 \pm 0,1$
Переволоцкий Perevolotsky	3 084	$12,1 \pm 0,2$
Сакмарский Sakmarsky	2 605	$9,3 \pm 0,2$
Саракташский Saraktashsky	4 601	$12,1 \pm 0,2$
Соль-Илецкий Sol-Iletsky	4 563	$16,9 \pm 0,2$
Тюльганский Tyulgansky	2 221	$12,8 \pm 0,3$
Шарлыкский Sharlyksky	2 743	$17,2 \pm 0,3$
Всего / Среднее Total / Average	49 584	$12,5 \pm 0,1$

МР 3.1.0174-20 «Изменения N1 в МР 3.1.0170-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утверждено Роспотребнадзором 30.04.2020).

Для исследований использовались наборы реагентов для выделения нуклеиновых кислот из клинических образцов: «РеалБест экстракция 100» (ПУ № РЗН 2014/1423, АО «Вектор-Бест», Россия, «РИБО-преп», (ПУ ФСР 2008/03147, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия); «РеалБест УниМаг» (для станции KingFisher Flex) (ПУ № РЗН 2017/5985, АО «Вектор-Бест», Россия). Наборы реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени – «Интифика SARS-CoV-2», (ПУ РЗН 2020/11290 от 14.07.2020, ООО «Компания Алкор Био», Россия); «АмплиСенс@Cov-Bat-FL», (ПУ РЗН 2014/1987 от 07 апреля 2020 г., ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия); «РеалБест РНК SARS-CoV-2», (ПУ РЗН 2020/9896 от 27.03.2020, АО «Вектор-Бест», Россия). Исследования проводились в соответствии с официальными инструкциями к наборам. Рассчитывались экстенсивные (доля – %, превалентность за период – $P_{0/0000}$) и интенсивные показатели (показатель числа обследованных лиц на 100 тыс. населения; заболеваемость – $I_{0/0000}$). Рассчитывалась ошибка среднего ($\pm m$), темп прироста тенденции (Тпр). Достоверность различия показателей оценивалась с помощью парного критерия Пирсона (χ^2 ; $p \leq 0,05$; при p близком к нулю использовали $p < 0,05$), расчета отношения шансов (OR) и доверительного интервала (ДИ) с использованием программы EPI-INFO (7.2.4; CDC). Проводился ранговый корреляционный анализ Спирмена (rS).

Результаты и обсуждение

Общая характеристика обработанного материала

Общее количество мазков, обработанных в МЛ за 7 месяцев работы от населения административных районов – 49 584. Доля положительных находок составила $15,5 \pm 0,4\%$.

Для анализа динамики обследования населения районов во времени был рассчитан интенсивный показатель числа обследованных лиц в месяц, который за изучаемый период вырос с $395,4 \pm 10,0 \text{ ‰}$ в июне до $1967,3 \pm 22,1 \text{ ‰}$ (ОШ = 5,0; ДИ = 4,7–5,3; $\chi^2=4087,52$; $p < 0,05$) в декабре с максимальным значением в октябре – $3649,4 \pm 29,8 \text{ ‰}$ (рис. 1). Отмечается достоверная прямолнейная тенденция к росту показателя за изучаемый период (Тпр=9,4; ОШ = 5,0; ДИ = 4,7–5,3; $\chi^2 = 4087,50$; $p < 0,05$). Однако к концу года выявляется некоторое снижение до $445,7 \pm 10,6 \text{ ‰}$ в декабре (ОШ = 1,9; ДИ = 1,8–1,9; $\chi^2 = 1937,88$; $p < 0,05$ по сравнению с октябрем). В то же время доля обследованного населения в разрезе изучаемых территорий изменялась от $4,0 \pm 0,1\%$ (Новосергиевский р-н) до $20,8 \pm 0,3\%$ (Амбулакский р-н), составив среднее значение для районов Центрального Оренбуржья $12,5 \pm 0,1\%$ (см. табл. 1).

Анализ по полу показал преобладание лиц женского пола среди обследованных – $57,1 \pm 0,2\%$, ($42,9 \pm 0,2\%$; ОШ = 1,8; ДИ = 1,7–1,8; $\chi^2=3080,29$; $p < 0,05$; табл. 2). Следует отметить, что достоверное преобладание доли обследованных женщин сохранялось каждый месяц всего срока наблюдения ($p < 0,05$ в каждой паре сравнения). И исключением стал июль, когда число обследованных мужчин ($50,3 \pm 0,5\%$) и женщин ($49,7 \pm 0,5\%$) были примерно равны (ОШ = 1,0; ДИ = 1,0–1,1; $\chi^2 = 0,61$; $p = 0,43$).

Рисунок 1. Помесячная динамика числа обследованных лиц с июня по декабрь 2020 г. (на 100 тыс.)
Figure 1. Monthly dynamics of persons number examined for June-december 2020 (per 100 ths)

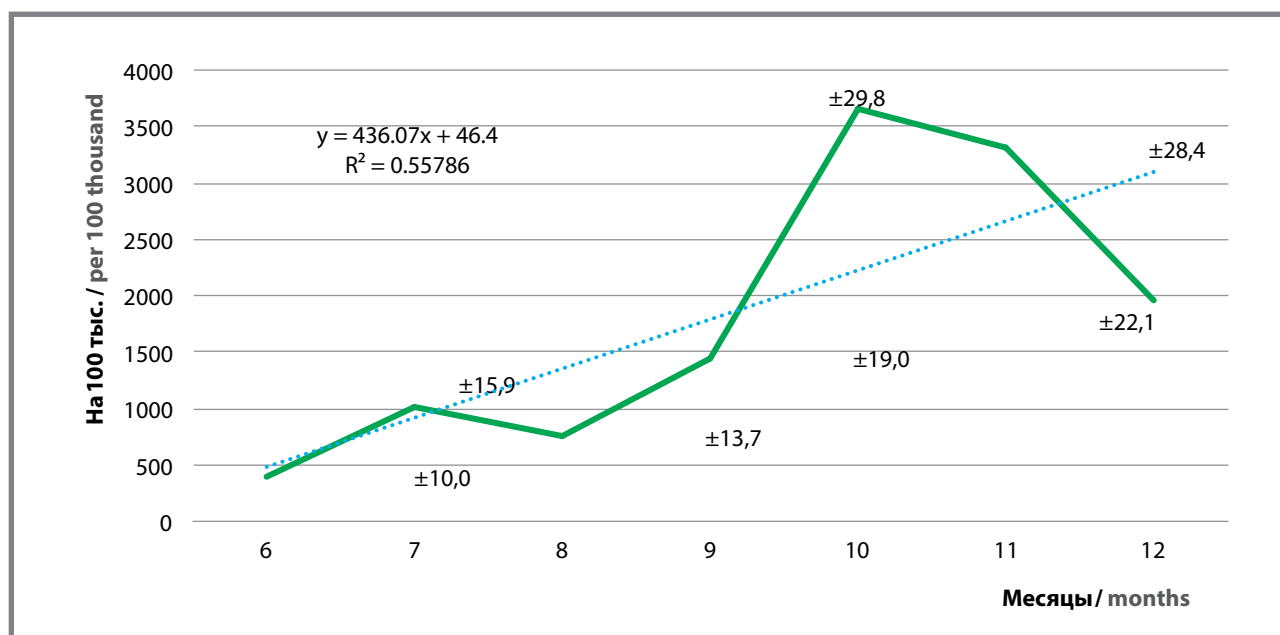


Таблица 2. Половая структура обследованного в июне–декабре 2020 г. населения районов Центрального Оренбуржья
Table 2. The sexual structure of those examined by Microbiological Laboratory among the population of the Central Orenburg region districts for june–december 2020

Месяцы Months	Мужчины, % ± m Men, %±m	Женщины, % ± m Women, %±m	Достоверность различий показателей* Significance of differences in indicators*
Июнь June	49,1 ± 0,6	50,9 ± 0,6	OR = 1,1; ДИ/CI = 1,0–1,1; $\chi^2 = 5,08$; p = 0,02*
Июль July	50,3 ± 0,5	49,7 ± 0,5	OR = 1,0; ДИ/CI = 1,0–1,1; $\chi^2 = 0,61$; p = 0,43
Август August	49,1 ± 0,6	50,9 ± 0,6	OR = 1,1; ДИ/CI = 1,0–1,1; $\chi^2 = 5,08$; p = 0,02*
Сентябрь September	42,3 ± 0,6	57,7 ± 0,6	OR = 1,9; ДИ/CI = 1,8–2; $\chi^2 = 376,87$; p << 0,05*
Октябрь October	37,5 ± 0,4	62,5 ± 0,4	OR = 2,8; ДИ/CI = 2,6–2,9; $\chi^2 = 2150,54$; p << 0,05*
Ноябрь November	39,0 ± 0,4	61,0 ± 0,4	OR = 2,4; ДИ/CI = 2,3–2,6; $\chi^2 = 1428,97$; p << 0,05*
Декабрь December	39,2 ± 0,5	60,8 ± 0,5	OR = 2,4; ДИ/CI = 2,3–2,6; $\chi^2 = 763,92$; p << 0,05*
Среднее Average	42,9 ± 0,2	57,1 ± 0,2	OR = 1,8; ДИ/CI = 1,7–1,8; $\chi^2 = 3080,29$; p << 0,05*

Примечание: *показатели достоверно различаются при $p \leq 0,05$ (здесь и далее).
 Note: *indicators differ significantly at $p \leq 0.05$ (hereinafter).

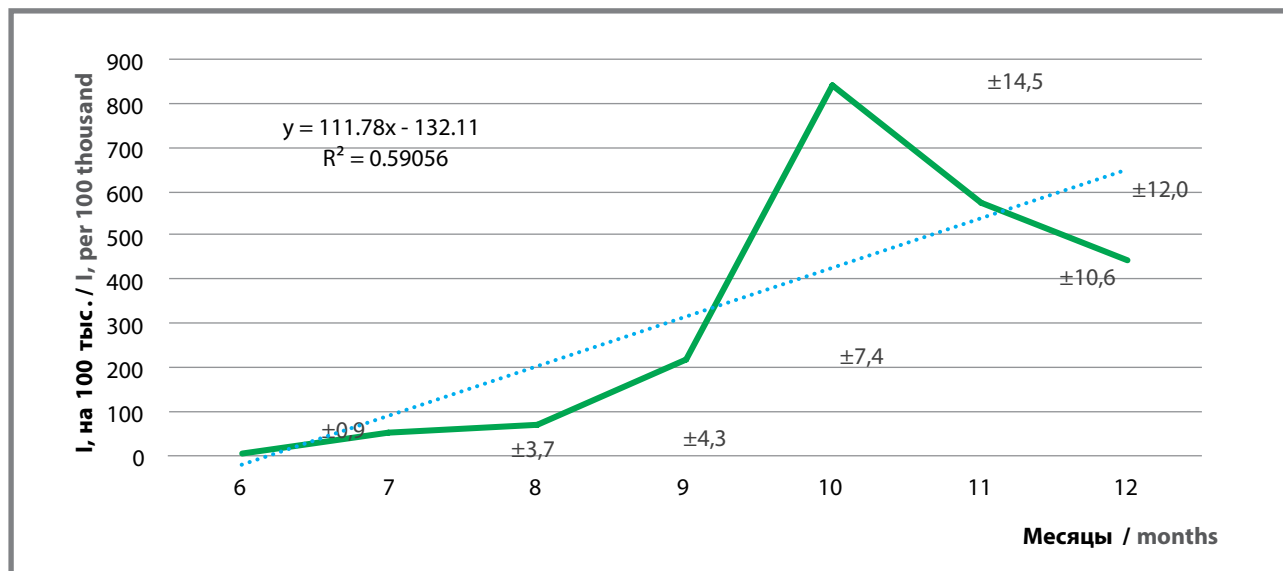
Анализ заболеваемости совокупного населения изучаемых территорий

Исходя из того, что диагноз «COVID-19» ставится на основе результатов ПЦР-диагностики, полученные данные о положительных находках можно справедливо считать подтвержденными случаями болезни и использовать для расчета показателей заболеваемости населения на рассматриваемых территориях.

За изучаемый период отмечается рост заболеваемости населения районов Центрального Оренбуржья с $3,0 \pm 0,9$ ‰ до $445,7 \pm 10,6$ ‰ с максимальным значением в октябре – $840,3 \pm 14,5$ ‰ (Тпр = 0,85; ОШ = 147,6; ДИ = 83,6–260,4; $\chi^2 = 1729,2$; p << 0,05; рис. 2). В последние два месяца изучаемого периода отмечалось достоверное снижение заболеваемости с октября ($840,3 \pm 14,5$ ‰) по декабрь 2020 г. ($445,7 \pm$

Рисунок 2. Помесячная динамика заболеваемости COVID-19 населения районов Центрального Оренбуржья в июне–декабре 2020 г.

Figure 2. Monthly dynamics of COVID 19 morbidity in the population of the Central Orenburg region districts in june–december 2020



Original Articles

10,6 ‰; ОШ = 1,9; ДИ = 1,8–2,0; $\chi^2 = 481,5$; $p < 0,05$).

Анализ заболеваемости в разрезе изучаемых территорий

Средний уровень заболеваемости COVID-19 населения районов за представляемый период изменялся от $466,3 \pm 37,1$ ‰ (Новосергиевский р-н) до $4227,0 \pm 173,0$ ‰ (Александровский р-н; табл. 3). Месяцем регистрации наивысшего показателя заболеваемости населения явился октябрь. Далее отмечался некоторый спад заболеваемости. Исключение составили районы Александровский и Тюльганский, в которых пик заболеваемости пришелся на ноябрь.

Во всех изучаемых районах Центрального Оренбуржья выявлялась динамика роста заболеваемости населения. При этом темп прироста менялся от 0,22 (Сакмарский р-н) до 1,59 (Акулацкий р-н). Стоит отметить, что в июне COVID-19 выявлялся только в Оренбургском районе, на остальных же территориях Центрального Оренбуржья

случаи болезни начали регистрироваться на месяц позже – в июле.

Ранжирование районов Центрального Оренбуржья по показателю превалентности за рассматриваемый период показало, что к территориям риска можно отнести районы Александровский, Акулацкий, Шарлыкский, Тюльганский, Переволоцкий, Соль-Илецкий, Саракташский, Беляевский ($p < 0,05$ во всех парах сравнения со среднерайонным уровнем – $2204,9 \pm 23,3$ ‰). Интересно, что заболеваемость населения Оренбургского района, на территории которого расположен областной центр, не вошла в перечень территорий риска (рис. 3).

Половозрастной анализ заболеваемости

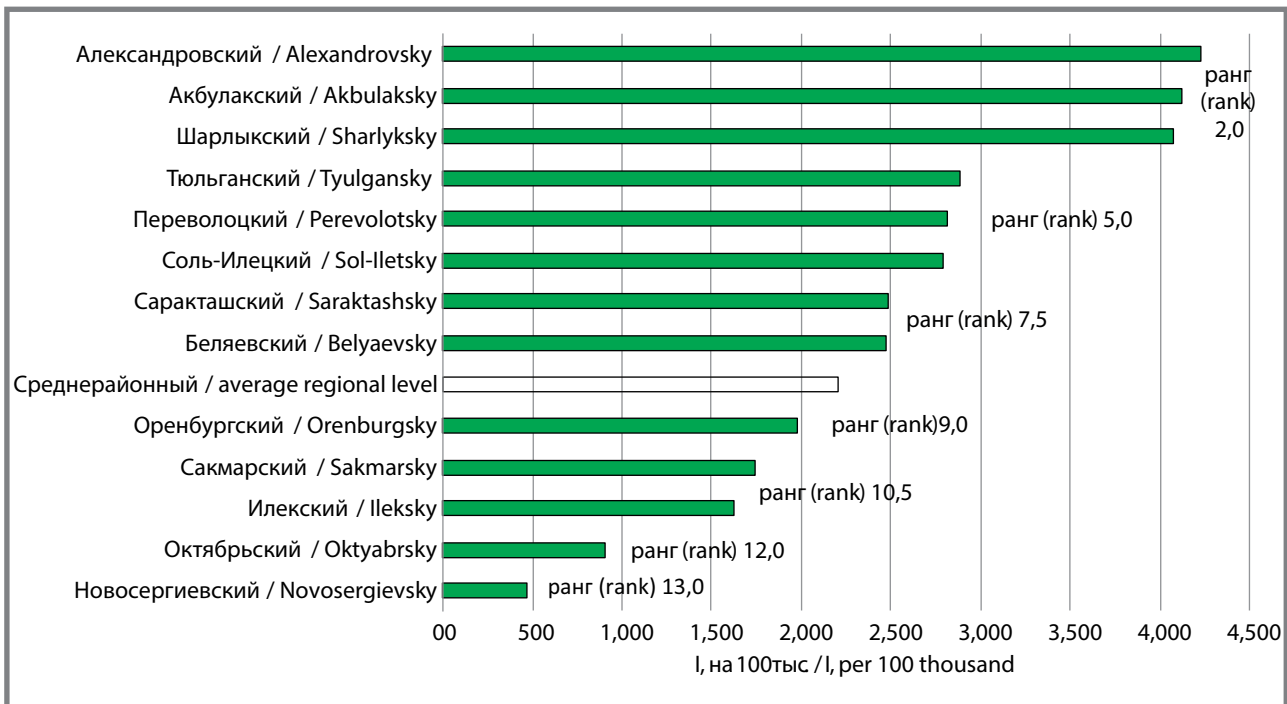
Распределение заболевших по полу выявило преобладание лиц женского пола ($56,8 \pm 0,5\%$) ($63,2 \pm 0,5\%$; ОШ = 1,7; ДИ = 1,6–1,8; $\chi^2 = 316,14$; $p < 0,05$). Такое соотношение выявлялось во все месяцы наблюдения ($p \leq 0,05$ во всех парах сравнения). Исключение составили районы Новосергиевский и Тюльганский, в которых

Таблица 3. Заболеваемость COVID-19 населения районов Центрального Оренбуржья в июне–декабре 2020 г.
Table 3. The incidence of COVID 19 in the population of the Central Orenburg region districts in June–December 2020

Район District	Ранг Rank	$I \pm m$, ‰	Достоверность различий** Significance of differences **
Александровский Alexandrovsky	2,0	$4227,0 \pm 173,0$	OR = 2,0; ДИ/CI = 1,8–2,1; $\chi^2 = 240,07$; $p < 0,05^*$
Акулацкий Akbulaksky	2,0	$4119,2 \pm 127,7$	OR=1,9; ДИ/CI=1,8–2,0; $\chi^2 = 369,05$; $p < 0,05^*$
Шарлыкский Sharlyksky	2,0	$4078,2 \pm 156,5$	OR=1,9; ДИ/CI=1,7–2,0; $\chi^2 = 241,08$; $p < 0,05^*$
Тюльганский Tyulgansky	5,0	$2886,6 \pm 127,1$	OR=1,3; ДИ/CI=1,2–1,4; $\chi^2 = 35,07$; $p < 0,05^*$
Переволоцкий Perevolotsky	5,0	$2820,2 \pm 103,5$	OR=1,3; ДИ/CI=1,2–1,4; $\chi^2 = 41,19$; $p < 0,05^*$
Соль-Илецкий Sol-Iletsky	5,0	$2789,4 \pm 100,4$	OR = 1,3; ДИ/CI = 1,2–1,4; $\chi^2 = 39,03$; $p < 0,05^*$
Саракташский Saraktashsky	7,5	$2485,6 \pm 80,0$	OR=1,1; ДИ/CI=1,1–1,2; $\chi^2 = 12,38$; $p < 0,05^*$
Беляевский Belyaevsky	7,5	$2476,3 \pm 127,0$	OR = 1,1; ДИ/CI = 1–1,3; $\chi^2 = 4,79$; $p = 0,03^*$
Среднерайонный уровень Average regional level	–	$2204,9 \pm 23,3$	–
Оренбургский Orenburgsky	9,0	$1974,8 \pm 43,4$	OR = 1,1; ДИ/CI = 1,1–1,2; $\chi^2 = 28,24$; $p < 0,05^*$
Сакмарский Sakmarsky	10,5	$1738,1 \pm 78,2$	OR = 1,3; ДИ/CI = 1,2–1,4; $\chi^2 = 30,56$; $p < 0,05^*$
Илекский Ileksky	10,5	$1624,6 \pm 83,0$	OR = 1,4; ДИ/CI = 1,3–1,5; $\chi^2 = 38,24$; $p < 0,05^*$
Октябрьский Oktyabrsky	12,0	$909,5 \pm 70,3$	OR = 2,5; ДИ/CI = 2,1–2,9; $\chi^2 = 141,74$; $p < 0,05^*$
Новосергиевский Novosergievsky	13,0	$466,3 \pm 37,1$	OR = 4,8; ДИ/CI = 4,1–5,7; $\chi^2 = 465,48$; $p < 0,05^*$

Примечание: **со среднерайонным уровнем.
 Note: **with an average regional level.

Рисунок 3. Ранжирование районов Центрального Оренбуржья по уровню превалентности в июне–декабре 2020 г.
Figure 3. Ranking of the Central Orenburg region districts by the level of prevalence in June–December 2020



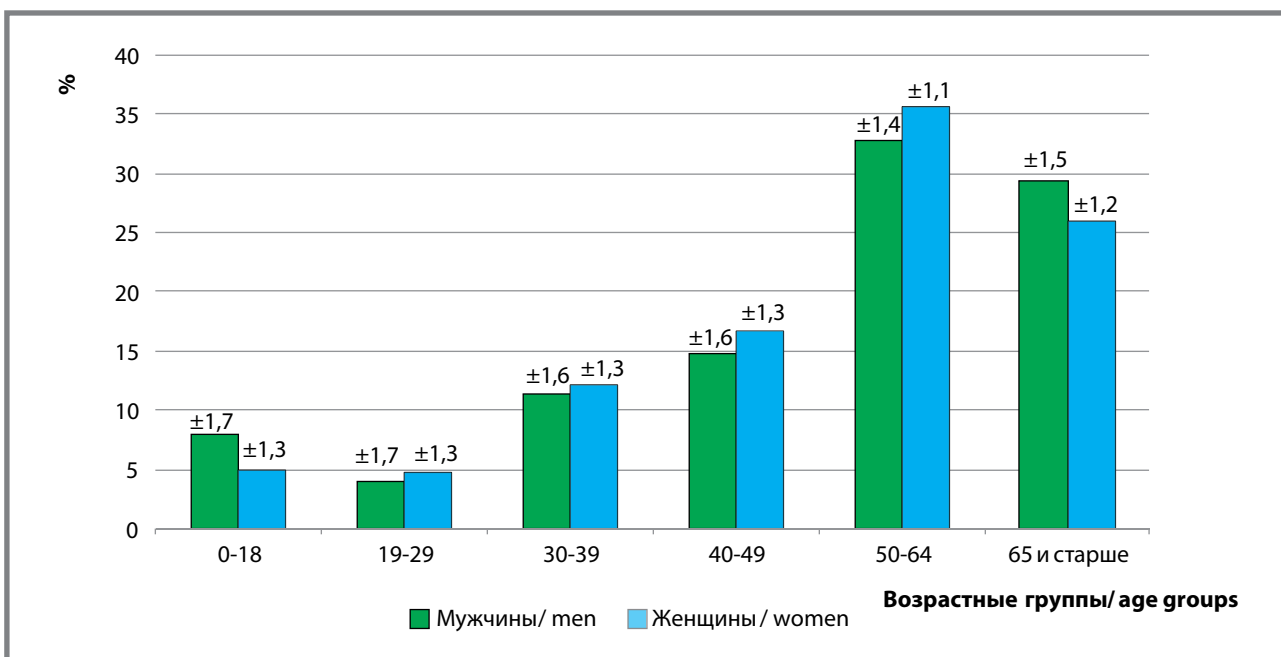
не удалось выявить достоверных различий в заболеваемости между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$). При анализе распределения случаев COVID-19 по полу и возрасту выявлено, что среди взрослых до 65 лет чаще болели женщины ($p < 0,05$ во всех парах сравнения; рис. 4). Среди детского населения, как и среди лиц в возрасте 65 лет и старше, преобладали лица мужского пола ($p < 0,05$ во всех парах сравнения).

Помесячная заболеваемость COVID-19 женщин за изучаемый период ($470,9 \pm 15,4 \text{ ‰}$) была

достоверно выше, чем мужчин ($288,0 \pm 12,4 \text{ ‰}$; ОШ = 1,6; ДИ = 1,5–1,8; $\chi^2 = 83,37$; $p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась в каждом месяце ($p < 0,05$ во всех парах сравнения), за исключением июня, когда заболеваемость мужчин ($17,8 \pm 3,1 \text{ ‰}$) превышала заболеваемость женщин ($6,1 \pm 1,8 \text{ ‰}$; ОШ = 2,9; ДИ = 1,5–5,7; $\chi^2 = 10,14$; $p < 0,05$).

Анализ «превалентности за период» по половозрастным группам выявил превышение показателей заболеваемости женского населения

Рисунок 4. Распределение больных COVID-19 по половозрастным группам
Figure 4. Distribution of COVID-19 patients by sex and age groups



над показателями мужского во всех возрастных ($p < 0,05$ во всех парах сравнения; рис. 5). Исключение составило детское население (0–18 лет), в которой не было выявлено достоверных отличий показателей заболеваемости по полу ($p > 0,631$).

Отмечается достоверный рост показателей prevalence с увеличением возраста как среди женского, так и среди мужского населения ($p < 0,05$ во всех парах сравнения; см. рис. 5). Исключением явилось отсутствие достоверных различий между возрастными группами 0–18 лет и 19–29 лет мужского пола. Проведенный корреляционный анализ выявил высокую связь между возрастом и показателями заболеваемости в выделенных возрастных группах ($r_s = 0,99$; $p < 0,05$ как для лиц мужского, так и женского пола).

Среднерайонный показатель prevalence за рассматриваемый период (июнь–декабрь 2020 г.) среди женщин ($269,6 \pm 11,7 \text{ ‰}$) был достоверно выше, чем среди мужчин ($175,8 \pm 9,7 \text{ ‰}$; ОШ = 1,5; ДИ = 1,5–1,6; $\chi^2 = 366,66$; $p < 0,05$; табл. 5). Это соотношение сохраняется во всех районах Центрального Оренбуржья ($p < 0,05$ во всех парах сравнения).

За 7 месяцев (июнь–декабрь 2020 г.) в МЛ было исследовано НМ от $12,5 \pm 0,1\%$ населения районов Центрального Оренбуржья с долей положительных находок – $15,5 \pm 0,4\%$. Рост числа обследованных лиц среди населения за изучаемый период в 5,0 раз (см. рис. 3) свидетельствует об увеличении числа лиц, подозрительных на COVID-19, и о значительном распространении инфекции среди населения районов этой территории. Тезис подтверждается значительным ростом

заболеваемости с нулевых до пиковых значений в октябре ($840,3 \pm 14,5 \text{ ‰}$), когда первая волна исчерпывается и регистрируется достоверный спад заболеваемости практически в 2 раза, сопровождающийся сокращением объемов исследуемых НМ. Это явление наблюдается в каждом районе, формирующим Центральное Оренбуржье. Выявляется достоверная корреляционная связь месячной динамики заболеваемости населения районов COVID-19 с месячной динамикой числа обследованных лиц (на 100 тыс.) за изучаемый период (рис. 3; $r_s = 0,99$; $p < 0,05$).

Стоит упомянуть, что в июле–августе проводилось достаточно много тестирований лиц, имевших контакт с подтвержденными случаями COVID-19, без наличия клинических проявлений. С сентября–октября тестирование охватывало главным образом пациентов с симптомами ОРВИ, нуждающихся в госпитализации. Возможно, такая стратегия привела к увеличению количества положительных результатов.

Не удалось выявить достоверных корреляционных связей между уровнем заболеваемости, темпами прироста прямолинейных тенденций и рангами районов по уровню заболеваемости с удаленностью районов и их районных центров от областного центра (rS от $-0,2$ до $+0,3$ при $p > 0,05$). Вероятно, что при современных скоростях коммуникаций расстояния до 250–300 км не являются существенной преградой для распространения новой инфекции с доминирующим воздушно-капельным путем передачи.

При повсеместном доминировании численности женского населения над мужским преобладание

Рисунок 5. Преvalентность за период COVID-19 по половозрастным группам населения районов Центрального Оренбуржья за июнь–декабрь 2020 г.

Figure 5. Prevalence for COVID 19 period by sex and age population groups of the Central Orenburg region districts for June–December 2020

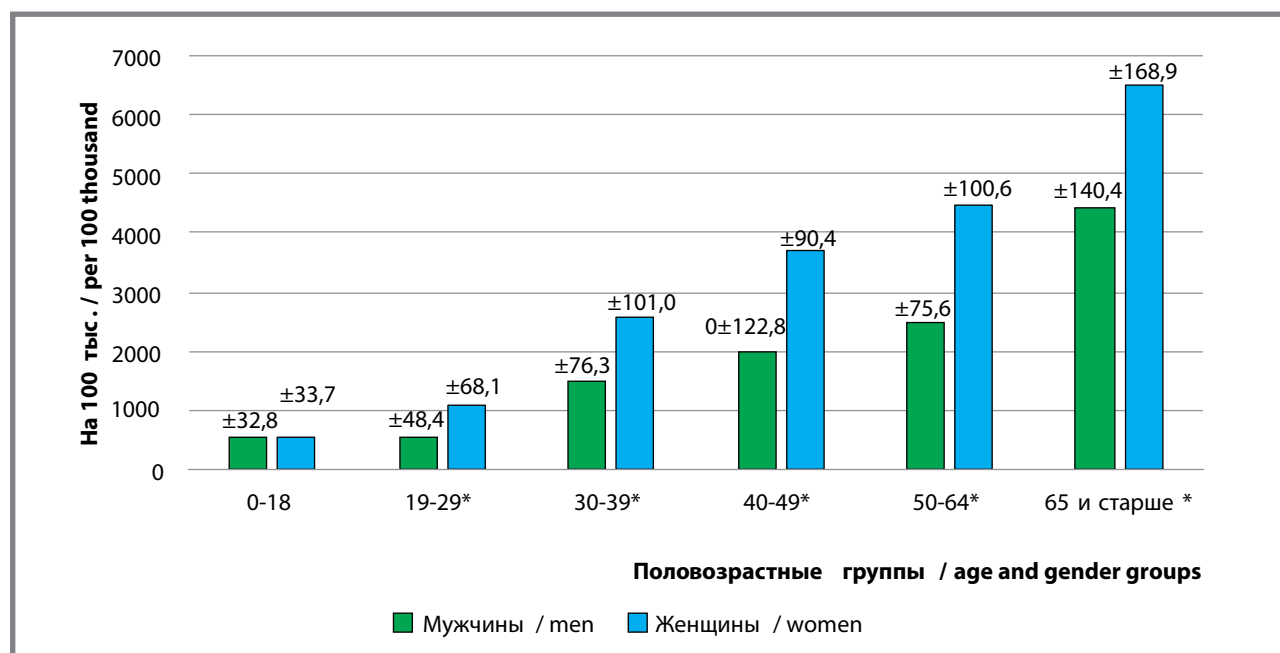


Таблица 4. Превалентность COVID-19 по половозрастным группам населения районов Центрального Оренбуржья в июне–декабре 2020 г.

Table 4. Prevalence COVID 19 by sex and age population groups of the Central Orenburg region districts in June–December 2020

Возрастные группы Age groups	Достоверность различия показателей с предыдущей возрастной группой* Significance of differences in indicators with the previous age group*	
	Мужчины Men	Женщины Women
0–18	–	–
19–29	OR = 1,1; ДИ/CI = 0,9–1,3; $\chi^2 = 0,17$; $p = 0,682$	OR = 2,0; ДИ/CI = 1,7–2,4; $\chi^2 = 61,37$; $p < 0,05^*$
30–39	OR = 2,7; ДИ/CI = 2,2–3,3; $\chi^2 = 100,13$; $p < 0,05^*$	OR = 2,4; ДИ/CI = 2,1–2,8; $\chi^2 = 147,27$; $p < 0,05^*$
40–49	OR = 1,4; ДИ/CI = 1,2–1,6; $\chi^2 = 19,41$; $p < 0,05^*$	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,3–1,6; $\chi^2 = 50,16$; $p < 0,05^*$
50–64	OR = 1,3; ДИ/CI = 1,1–1,4; $\chi^2 = 16,98$; $p < 0,05^*$	OR = 1,2; ДИ/CI = 1,1–1,3; $\chi^2 = 21,39$; $p < 0,05^*$
65 и старше 65 and older	OR = 1,8; ДИ/CI = 1,7–2,0; $\chi^2 = 174$; $p < 0,05^*$	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,4–1,6; $\chi^2 = 117,11$; $p < 0,05^*$

Таблица 5. Превалентность COVID-19 мужчин и женщин районов Центрального Оренбуржья в июне–декабрь 2020 г.

Table 5. Prevalence for the COVID 19 period among men and women of the Central Orenburg region districts in June–December 2020

Район District	Р±m (°/0000)		Достоверность различий показателей* Significance of differences in indicators*
	Мужчины/Men	Женщины/Women	
Акбулакский Akbulaksky	314,0 ± 51,6	493,7 ± 62,7	OR = 1,6; ДИ/CI = 1,4–1,8; $\chi^2 = 45,77$; $p < 0,05^*$
Александровский Alexandrovsky	303,2 ± 67,9	519,4 ± 86,1	OR = 1,7; ДИ/CI = 1,4–2,0; $\chi^2 = 36,11$; $p < 0,05^*$
Беляевский Belyaevsky	189,9 ± 51,1	291,6 ± 61,4	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,2–1,9; $\chi^2 = 15,18$; $p < 0,05^*$
Илекский Ileky	122,6 ± 33,0	196,6 ± 40,5	OR = 1,6; ДИ/CI = 1,3–2,0; $\chi^2 = 18,99$; $p < 0,05^*$
Новосергиевский Novosergievsky	36,7 ± 15,0	55,4 ± 17,9	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,1–2,1; $\chi^2 = 5,87$; $p = 0,02^*$
Октябрьский Oktyabrsky	59,9 ± 26,0	111,7 ± 34,5	OR = 1,9; ДИ/CI = 1,3–2,6; $\chi^2 = 13,44$; $p < 0,05^*$
Оренбургский Orenburgsky	164,4 ± 18,1	223,4 ± 20,5	OR = 1,4; ДИ/CI = 1,2–1,5; $\chi^2 = 44,74$; $p < 0,05^*$
Перволюцкий Perevolotsky	221,0 ± 42,2	331,9 ± 50,1	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,3–1,8; $\chi^2 = 27,11$; $p < 0,05^*$
Сакмарский Sakmarsky	120,2 ± 29,8	219,4 ± 39,0	OR = 1,8; ДИ/CI = 1,5–2,2; $\chi^2 = 38,91$; $p < 0,05^*$
Саракташский Saraktashsky	192,0 ± 32,3	293,1 ± 38,7	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,3–1,7; $\chi^2 = 38,24$; $p < 0,05^*$
Соль-Илецкий Sol-Ileky	210,6 ± 40,1	321,7 ± 48,1	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,3–1,8; $\chi^2 = 29,77$; $p < 0,05^*$
Тюльганский Tyulgansky	200,8 ± 48,8	361,4 ± 63,5	OR = 1,8; ДИ/CI = 1,5–2,2; $\chi^2 = 37,82$; $p < 0,05^*$
Шарлыкский Sharlyksky	321,6 ± 64,3	478,0 ± 76,1	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,3–1,7; $\chi^2 = 22,94$; $p < 0,05^*$
Среднее Average	175,8 ± 9,7	269,6 ± 11,7	OR = 1,5; ДИ/CI = 1,5–1,6; $\chi^2 = 366,66$; $p < 0,05^*$

среди обследованных лиц женского пола выглядит вполне логичным, как и большее число положительных находок среди этой гендерной части населения в целом по Центральному Оренбуржью и в разрезе территорий, его образующих, что полностью соответствует литературным данным [3].

Преобладание лиц мужского пола среди обследованного детского населения возможно объясняется обычной демографической структурой населения – мальчиков больше, чем девочек. Однако преобладание мужчин среди обследованных лиц старше 65 лет над женщинами того же возраста требует дальнейшего изучения.

Представленный рост числа случаев болезни (на 100 тыс.) с возрастом как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 5) не нашел отражения у других авторов [4,5,7], однако низкие показатели заболеваемости в группах 0–18 и 19–29 лет не противоречат отдельным литературным данным [6] и, скорее всего, объясняется легким клиническим течением болезни у лиц более молодого возраста, отсутствием обращаемости и, соответственно, отсутствием «повода» для взятия НМ для исследования и постановки диагноза.

Обращает на себя внимание высокая заболеваемость женского населения по сравнению с мужским во всех возрастных группах старше 19 лет (см. табл. 4). На сегодняшний момент этому явлению трудно дать какое-либо обоснование, и авторы статьи не стали относить женское население к группе повышенного риска по COVID-19. Явление требует дальнейшего изучения, пока же можно сделать предположение о большей приверженности женщин к обращению за медицинской помощью.

Заключение

Настоящим исследованием было охвачено 13 из 35 административных районов области. Районы расположены в непосредственной близости от областного центра. Исследование проводилось с первых дней регистрации COVID-19 на этих территориях – июль–декабрь 2020 г. При этом

обследовано $12,5 \pm 0,1\%$ населения Центрального Оренбуржья, доля положительных находок составила $15,5 \pm 0,4\%$. За 7 месяцев изучаемого периода наблюдался достоверный рост заболеваемости с нулевых значений до пиковых в октябре, на котором исчерпывалась первая волна COVID-19. За два последующих месяца заболеваемость сократилась почти в 2 раза.

Соотношение случаев болезни среди мужчин и женщин соответствует соотношению мужчин и женщин среди населения, однако среди лиц старше 65 лет преобладают мужчины, что несомненно подлежит дальнейшему изучению.

К территориям повышенного риска заболеваемости населения COVID-19 следует отнести 8 из 13 изучаемых районов (Александровский, Акбулакский, Шарлыкский, Тюльганский, Переволоцкий, Соль-Илецкий, Саракташский, Беляевский). Не выявлено какой-либо зависимости особенностей распространения инфекции по территориям со степенью удаленности от областного центра. Наименее пораженной группой являются лица в возрасте 0–18 лет. Отмечается достоверный рост заболеваемости с увеличением возраста заболевших обоим пола. Наблюдается наибольшая пораженность женского населения.

Таким образом, выявленные закономерности распространения COVID-19 среди населения Центрального Оренбуржья имеют свои особенности, прежде всего, в наибольшей вовлеченности в эпидемический процесс на сельских территориях лиц женского пола. Низкая пораженность детского населения и общая тенденция к росту заболеваемости совокупного населения соответствует общей картине распространения COVID-19 в РФ. Учитывая, что в настоящее исследование вошли все зарегистрированные случаи болезни, доля которых составила не более 13% от всего населения обследованных территорий, разворачивающаяся эпидемиологическая ситуация несомненно требует особого внимания и обязательного дальнейшего изучения.

Литература

1. Novel Coronavirus – China. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronaviruschina/en/> (дата обращения 1.02.2021).
2. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №1. С. 6–13.
3. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №2. С.6–12.
4. Биличенко Т. Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Обзор данных // Академия медицины и спорта. 2020. Т.1, №2. С.14–20.
5. Ковалев Е.В., Твердохлебова Т.И., Карпущенко Г.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области: анализ и прогноз // Медицинский вестник Юга России. 2020. Т. 11, № 3. С. 69–78.
6. Блох А.И., Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., и др. Эпидемический потенциал COVID-19 в Омской области и оценка возможного влияния противоэпидемических мероприятий // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5, № 3. С. 8–17.
7. Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review // Infect Dis Poverty. – 2020. – No. 9 (1). – P. 29.
8. Удовиченко С.К., Жуков К.В., Никитин Д.Н. и др. Эпидемические проявления COVID-19 на территории Волгоградской области: промежуточные итоги // Вестник ВолгГМУ. 2020. № 4. С.30–36.
9. Ge H., Wang X., Yuan X., et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19 // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2020. – No. 39 (6). – P. 1011–1019.
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097. Ссылка активна на 1.02.2021.

References

1. Novel Coronavirus – China. (Cited 1 February 2021). [Internet]. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
2. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 1:6–13. (In Russian). doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
3. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., et al. Epidemiological Peculiarities of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 2: Peculiarities of epidemic process development in conjunction with performed anti-epidemic measures around the world and in the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; 2:6–12 (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.
4. Bilichenko T. N. Epidemiology of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Academy of medicine and sports*. 2020; 1(2):14–20 (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2020-2-15.
5. Kovalev E.V., Tverdokhlebova T.I., Karpushenko G.V., et al. Epidemiological situation of a new coronavirus infection (COVID-19) in the Rostov region: analysis and forecast. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020; 11(3):69–78 (In Russ.). doi: 10.21886/2219-8075-2020-3-69-78.
6. Alexey I. Blokh, Natalia A. Penievskaia, Nikolay V. Rudakov, et al. Epidemic potential of COVID-19 in Omsk region and assessment of the anti-epidemic measures. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(3):8–17 (In Russ.). doi: 10.23946/2500-0764-2020-5-3-8-17.
7. Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9(1): 29.
8. Udovichenko S.K., Zhukov K.V., Nikitin D.N., et al. Epidemiicheskie proyavleniya COVID-19 na territorii Volgogradskoy oblasti: promezhutochnye itogi. *Vestnik VolgGМУ*. 2020; 4:30–36 (In Russ.). doi: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-30-36.
9. Ge H., Wang X., Yuan X., et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6):1011–1019.
10. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19). *Versiya 9* (26.10.2020). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097. Accessed: 1 February 2021. (In Russ.).

Об авторах

- **Александр Сергеевич Панков** – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, директор научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ОрГМУ. +7 (922) 818-80-44, aspan751@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4994-6633>.
- **Алексей Геннадьевич Корнеев** – к. б. н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, врач-эпидемиолог. +7 (987) 774-44-19, proletela@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7574-0527>.
- **Светлана Юрьевна Носырева** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, врач-вирусолог микробиологической лаборатории ФГБОУ ВО ОрГМУ. +7 (912) 849-51-82, swet1212@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2758-7388>.

Поступила: 15.02.2021. Принята к печати: 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexandr S. Pankov** – Dr. Sci. (Med.), associate Professor, head of the department epidemiology and infectious diseases of Orenburg State Medical University, Director of the Research Center of Orenburg State Medical University. aspan751@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4994-6633>.
- **Aleksey G. Korneev** – Cand. Sci. (Bio.), associate professor of the department of epidemiology and infectious diseases of Orenburg State Medical University, epidemiologist. +7 (987) 774-44-19. proletela@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7574-0527>.
- **Svetlana Yu. Nosyeva** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of epidemiology and infectious diseases of Orenburg State Medical University, a medical virologist at the Microbiology laboratory of Research Center of OrSMU. +7 (912) 849-51-82. swet1212@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2758-7388>.

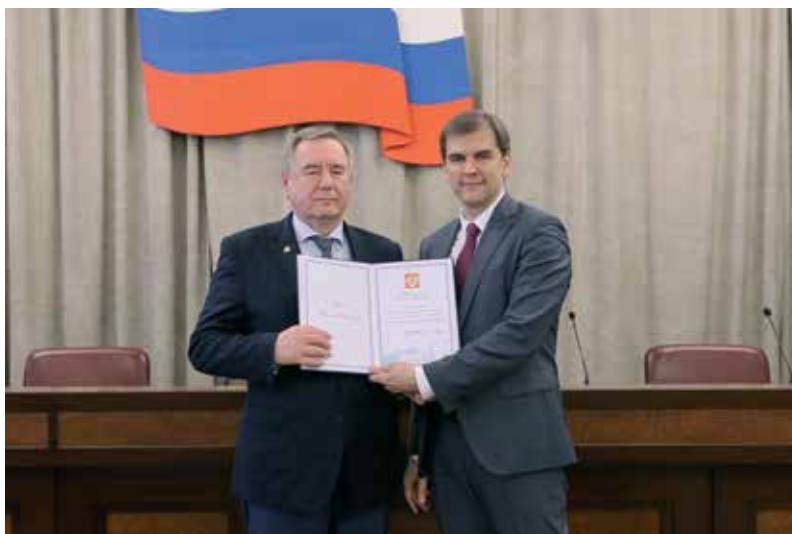
Received: 15.02.2021 Accepted: 20.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ПОЗДРАВЛЕНИЕ

Президент Российской Федерации Владимир Владимирович ПУТИН отметил в благодарственном письме активное участие в общественно-политической жизни российского общества и особый вклад в реализацию приоритетных социальных проектов Николая Ивановича БРИКО,

Заслуженного деятеля науки РФ, Академика РАН, профессора, Директора института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана, заведующего кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Главного редактора журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика».



Начальник управления администрации Президента РФ по общественным проектам Сергей Новиков вручает Николаю Брико благодарственное письмо Президента России.

Распространенность и тяжесть клинического течения новой коронавирусной инфекции среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией

В. И. Сергевнин^{*1}, Е. В. Сармометов², М. В. Рожкова²

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

² ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь

Резюме

Актуальность. Вопрос о том, являются ли ВИЧ-инфицированные группой риска заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, остается открытым. **Цель работы** – определить распространенность и тяжесть клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией. **Материалы и методы.** Изучены информационные ресурсы учета COVID-19 у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных жителей Пермского края за 2020 г. **Результаты.** Распространенность COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных ниже, чем среди ВИЧ-негативных людей. Существенных различий в тяжести клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных не выявлено. Не обнаружено статистически значимой зависимости тяжести клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных от количества CD4 + Т-клеток и степени вирусной нагрузки. **Заключение.** ВИЧ-инфицированные не являются группой риска заболеваемости и тяжелого течения COVID-19. **Ключевые слова:** COVID-19, ВИЧ-инфицированные, заболеваемость, тяжесть течения, показатели иммунодефицита и вирусной нагрузки

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергевнин В. И., Сармометов Е. В., Рожкова М. В. Распространенность и тяжесть клинического течения новой коронавирусной инфекции среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(3): 30–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-30-36>.

Prevalence and Severity of New coronavirus Disease` Clinical Course among HIV-infected People in Comparison with General Population

VI Sergevnin^{*1}, EV Sarmometov², MV Rozhkova²

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

² Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

Abstract

Relevance. The question about HIV-infected people as a risk group of morbidity and severe course of COVID-19 is still open. **Aim** of our scientific work is to determine the prevalence and severity of COVID-19` clinical course in HIV-infected people in comparison with the general population. **Materials and methods.** The information resources of COVID-19 registration in HIV-infected and HIV-negative people in Perm Region were studied for 2020. **Results.** The prevalence of COVID-19 among HIV-infected people is lower than among HIV-negative people. There were no significant differences in the severity of COVID-19 clinical course in HIV-infected and HIV-negative people. There was no statistically significant dependence of the severity of COVID-19 clinical course in HIV-infected patients on the number of CD4 + T cells and the degree of viral load. **Conclusion.** HIV-infected people are not a risk group of morbidity and severe course of COVID-19.

Keywords: COVID-19, HIV-infected, morbidity, severity, indicators of immunodeficiency and viral load

No conflict of interest to declare.

For citation: Sergevnin VI, Sarmometov EV, Rozhkova MV. Prevalence and severity of new coronavirus disease` clinical course among HIV-infected people in comparison with general population. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 30–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-30-36>.

* Для переписки: Сергевнин Виктор Иванович, д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера, 614094, г. Пермь, ул. Мильчакова, 18-59. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. viktor-sergevnin@mail.ru. ©Сергевнин В. И. и др.

** For correspondence: Viktor I. Sergevnin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene of the Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, 18-59, st. Milchakova, Perm, 614094, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40. viktor-sergevnin@mail.ru. ©Sergevnin VI et al.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, зарегистрированная в 2020 г., продолжает развиваться, причем на фоне относительно старой, но непрекращающейся более 40 лет пандемии ВИЧ-инфекции [1]. Теоретически можно предположить, что одной из групп риска заболеваемости коронавирусной инфекцией являются люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ). Обеспокоенность повышенным риском заболевания COVID-19 у ЛЖВ может быть основана на том, что ВИЧ-инфекция связана с аномальными гуморальным и Т-клеточным иммунными ответами, что приводит к повышенной восприимчивости к многочисленным оппортунистическим инфекциям [2]. Однако до настоящего времени мнения относительно частоты COVID-19 у ВИЧ-инфицированных и тяжести коинфекции по сравнению с ВИЧ-негативными людьми противоречивы. К тому же работ по этой проблеме очень мало.

Некоторые исследователи указывают на повышенный уровень заболеваемости COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных. Так, сообщается, что распространенность COVID-19 среди госпитализированных ВИЧ-инфицированных составила 1,2%, что вдвое выше, чем среди населения в целом (0,6%) [3]. По результатам интернет-опроса респондентов, назвавших себя ЛЖВ и обследованных на COVID-19, у четверти (23,5%) из них были выявлены маркеры COVID-19, что в 4 раза превысило аналогичный показатель у ВИЧ-негативных респондентов (6,5%). Есть данные о том, что ЛЖВ остаются в группе риска тяжелых проявлений COVID-19, несмотря на антиретровирусную терапию [4]. Однако в научной литературе представлены и другие мнения. Так, по итогам исследования, проведенного в Испании, было сделано заключение, что стандартизированный уровень заболеваемости COVID-19 среди ЛЖВ был значительно ниже (на 67%), чем среди населения в целом [5]. Что касается тяжести течения коинфекции, то есть сведения, что клинические проявления COVID-19 у ВИЧ-инфицированных аналогичны описанным в общей популяции [6,7]. По данным A. Inciarte

et al., уровень летальности при COVID-19 у ЛЖВ (4%), был аналогичен тому, который регистрировался среди населения в целом [5].

Цель работы – определить распространенность и тяжесть клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией.

Материалы и методы

Изучены информационный ресурс учета COVID-19 Управления Роспотребнадзора Пермского края и региональной информационно-аналитической медицинской системы «Единая информационная система здравоохранения Пермского края» за апрель–декабрь 2020 г. Учитывали клинически выраженные случаи COVID-19 (код по МКБ U07.1 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован») и случаи носительства возбудителя COVID-19 (код по МКБ Z22.8 «Носительство возбудителя коронавирусной инфекции») у ВИЧ-инфицированных и населения без ВИЧ-инфекции. Показатели заболеваемости и носительства среди ВИЧ-инфицированных рассчитывали на 100 тыс. ЛЖВ, среди населения без ВИЧ-инфекции – на 100 тыс. жителей.

Степень иммунодефицита (56 больных) и вирусной нагрузки – ВН (45 больных) у ЛЖВ была учтена по результатам обследований, проведенных в течение 6 мес. до постановки диагноза COVID-19. Иммунодефицит оценивали по количеству CD4-лимфоцитов стандартным методом (проточная цитофлуориметрия) с помощью систем для проточного цитофлуориметра BD FACSCalibur (Бектон, Дикинсон энд Компани, БД Байосайенсез, США, Калифорния). ВН изучали путем детекции концентрации РНК ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции на автоматическом анализаторе Abbott m2000rt (Эбботт Молекуляр Инк., США) с автоматической станцией пробоподготовки Abbott m 2000 sp.

Статистическую обработку материалов проводили путем расчета критерия согласия χ^2 . Доверительные интервалы показателей (0,95 %

Таблица 1. Заболеваемость COVID-19 среди жителей Пермского края, инфицированных и не инфицированных ВИЧ
Table 1. The incidence of COVID-19 among HIV-infected and HIV-negative residents of Perm Region

Клинические формы COVID-19 Clinical forms COVID-19	Кол-во случаев заболевания и носительства среди: Number of cases and carrier state among:				χ²; p
	ВИЧ-инфицированные HIV-infected patients		ВИЧ-негативные HIV negative patients		
	абс. abs.	на 100 тыс. for 100 ths	абс. abs.	на 100 тыс. for 100 ths	
Клинически выраженная инфекция Clinically severe infection	78	188,1 [148,7–2327,7]	20980	805,3 [795,3–815,3]	197,6; 0,001
Носительство Carrier state	134	323,1 [270,8–382,6]	44320	1701,1 [1685,1–1717,1]	470,3; 0,001

Таблица 2. Возрастная структура больных COVID-19 среди инфицированных и не инфицированных ВИЧ
Table 2. Age structure of patients suffered from COVID-19 among HIV-infected and HIV-negative patients

Возрастные группы Age groups	Заболеваемость на 1000 среди: Incidence per 1000 among:	
	ВИЧ-инфицированные HIV-infected patients	ВИЧ-негативные HIV negative patients
0–14 лет aged 0 to 14	0	1,5 [1,4–1,6]
15–39 лет 15 to 39 age group	1,7 [1,2–2,4]	4,0 [3,9–4,1]
40–59 лет 40 to 59 age group	2,1 [1,5–2,8]	10,5 [10,3–10,7]
60 лет и старше 60 years and over	1,9 [0,2–7,1]	16,9 [16,5–17,1]

ДИ) определяли с помощью программы WinPepi, версия 11.65 (автор профессор Joe Abramson, Израиль). Различия показателей считали статистически значимыми при значении критерия согласия $\chi^2 \geq 3,8$ ($p < 0,05$). При сравнении показателей, характеризующих средний возраст больных, использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка распространенности COVID-19 среди ЛЖВ и населения в целом показала (табл. 1), что за 2020 г. среди ВИЧ-инфицированных было зарегистрировано 78 случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией и 134 случая носительства SARS-CoV-2. Среди жителей, не имеющих ВИЧ-инфекции, было диагностировано 20 980 клинически выраженных случаев COVID-19 и 44 320 случаев носительства возбудителя.

Показатели заболеваемости COVID-19 и частоты носительства среди ВИЧ-инфицированных (188,1 и 323,1 на 100 тыс.) оказались в 4,3 и 5,2 раза ниже, чем среди ВИЧ-негативных жителей (805,3 и 1701,1 на 100 тыс. ($p = 0,001$ в обоих случаях).

Изучение заболеваемости по возрасту позволило установить (табл. 2), что случаи COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных регистрировалась только среди взрослых. При этом среди ЛЖВ не выявлено статистически значимых различий между заболеваемостью COVID-19 лиц в возрасте 40–59 лет (2,1 на 1000), 15–39 лет (1,7) и старше 60 лет (1,9) ($\chi^2 = 0,004–0,5$, $p = 0,1–0,7$). Среди ВИЧ-негативных жителей группой риска заболеваемости оказались лица старше 60 лет. Их заболеваемость (16,9 на 1000) оказалась выше, чем в возрастной группе 15–39 лет (4,0, $\chi^2 = 1970,6$, $p = 0,001$) и 40–59 лет (10,5, $\chi^2 = 158,0$, $p = 0,001$).

Таблица 3. Социальная структура больных COVID-19 среди инфицированных и не инфицированных ВИЧ
Table 3. Social structure of COVID-19 patients among HIV-infected and HIV-negative patients

Социальные группы Social groups	Заболеваемость на 1000 среди: Incidence per 1000 among:	
	ВИЧ-инфицированные HIV-infected	ВИЧ-негативные HIV negative
Работники медицинских организаций Medical staff	20,8 [0,5–110,7]	25,1 [0,02–0,003]
Работники образовательных учреждений Employees of educational institutions	0	10,1 [10,7–11,6]
Работники предприятий торговли и общественного питания Employees of trade and public catering enterprises	7,9 [1,0–28,3]	7,0 [6,3–7,8]
Работники транспорта Transport workers	0	4,7 [4,2–5,4]
Рабочие и служащие промышленных предприятий Employees of industrial enterprises	3,1 [1,2–6,8]	9,4 [0,01–0,01]
Прочие работающие (работники сельского хозяйства, спорта, культуры, самозанятые) Other staff workers (workers in agriculture, sports, culture, self-employed)	1,0 [0,5–1,7]	3,8 [0,03–0,03]
Неработающие, в т. ч. неработающие пенсионеры Non-working, including non-working pensioners	2,2 [1,6–2,8]	2,2 [0,01–0,02]

Таблица 4. Обстоятельства заражения COVID-19 среди инфицированных и не инфицированных ВИЧ
Table 4. Circumstances of COVID-19 infection among HIV-infected and HIV-negative patients

Условия заражения Conditions of infection	Кол-во больных среди: Number of patients among:			
	ВИЧ-инфицированные HIV-infected		ВИЧ-негативные HIV negative	
	абс. abc	%	абс. abc	%
Общение с больным (носителем) в быту Communication with a sick (carrier) in everyday life	3	12,0 [2,6–31,1]	2853	52,9 [51,6–54,3]
Общение с больным (носителем) в медицинской организации Communication with a patient (carrier) at the medical organization	19	76,0 [54,9–90,6]	1584	29,4 [28,2–30,7]
Общение с больным (носителем) по месту работы, учебы Communication with the patient (carrier) at the place of work, study	3	12,0 [2,6–31,1]	945	17,7 [16,5–18,6]
Всего установлены условия заражения In total, the conditions of infection have been established	25	100	5385	100

Средний возраст заболевших COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных (40,8 лет) был ниже, чем среди ВИЧ-негативных (54,7 лет).

При анализе заболеваемости по социальному составу было выявлено (табл. 3), что среди ЛЖВ группой риска заболеваемости COVID-19 являются работники медицинских организаций. Их заболеваемость (20,8 на 1000) была выше, чем других контингентов населения ($\chi^2 = 4,1-7,1$, $p = 0,006-0,0001$). Исключение составили лишь работники предприятий торговли и общественного питания, среди которых заболеваемость (7,9) отличалась от заболеваемости работников медицинских организаций не столь существенно ($\chi^2 = 0,7$, $p = 0,4$). Среди ВИЧ-негативных группой риска заболеваемости также оказались работники медицинских организаций, среди которых заболеваемость

(25,1 на 1000) была достоверно выше заболеваемости других контингентов ($\chi^2 = 363,5-874,9$, $p = 0,001$ во всех случаях).

Обстоятельства заражения COVID-19 среди ЛЖВ были установлены в 47,2% случаев, среди ВИЧ-негативных – в 34,5% (табл. 4). Оказалось, что ВИЧ-инфицированные в связи с частыми плановыми и экстренными обращениями за медицинской помощью наиболее часто заражаются COVID-19 в медицинских организациях – в 76,0% случаев против 12,0% во время общения с больным (носителем) в быту и 12,0% при общении с больным (носителем) по месту работы, учебы ($p = 0,001$ в обоих случаях). В то же время заражение коронавирусной инфекцией людей без ВИЧ-инфекции наиболее часто происходит в бытовых условиях – в 52,9% случаев против 29,4% при общении с больным (носителем)

Таблица 5. Структура больных COVID-19 по тяжести клинического течения среди ВИЧ-инфицированных
Table 5. The structure of patients with COVID-19 according to the severity of the clinical course among HIV-infected people

Степень тяжести Severity	Кол-во больных среди: Number of patients among:			
	ВИЧ-инфицированные HIV-infected		ВИЧ-негативные HIV negative	
	абс. abc	%	абс. abc	%
Легкая Mild	44	62,0 [44,7–67,2]	13266	62,8 [62,5–63,9]
Средняя Intermediate severity	22	27,8 [18,6–39,5]	6605	31,2 [30,9–32,1]
Тяжелая и крайне тяжелая Severe and extremely severe	12	10,2 [8,2–25,3]	1109	5,3 [5,0–5,6]
Кол-во летальных исходов Number of deaths	12	10,2 [8,2–25,3]	879	4,2 [3,9–4,5]

Таблица 6. Тяжесть клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных в зависимости от степени иммунных нарушений**Table 6. The severity of the clinical course of COVID-19 in HIV-infected patients, according to the degree of immune disorders**

Кол-во CD4 клеток/мкл Number of CD4 cells / μ l	Тяжесть клинического течения COVID-19 Clinical severity of COVID-19							
	легкая easy		средняя average		тяжелая heavy		всего total	
	кол-во случаев number of cases	%	кол-во случаев number of cases	%	кол-во случаев number of cases	%	кол-во случаев number of cases	%
< 200	18	60,0 [40,6–77,3]	7	23,3 [9,9–42,2]	5	16,7 [5,6–34,7]	30	100
200–500	10	50,0 [27,2–72,8]	6	30,0[11,9–54,2]	4	20,0 [5,7–43,6]	20	100
> 500	4	66,7 [22,3–95,6]	2	33,3 [4,3–85,6]	0	0	6	100

в медицинской организации и 17,7% во время общения с больным (носителем) по месту работы, учебы ($p = 0,001$ в обоих случаях).

Изучение тяжести клинического течения COVID-19 позволило установить (табл. 5), что как у ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-негативных COVID-19 преимущественно протекала в легкой форме, доля которой составила 62,0 и 62,8% соответственно, что было достоверно меньше количества среднетяжелых (27,8 и 31,2% соответственно) и тяжелых (10,2 и 5,3% соответственно) форм ($p = 0,001$ во всех случаях). Иными словами, тяжесть клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных не отличалась от тяжести COVID-19 у ВИЧ-негативных. В то же время летальность от COVID-19 среди ЛЖВ составила 10,2% [8,2–25,3%], тогда среди ВИЧ-негативных – лишь 4,2% [3,9–4,5%] ($\chi^2 = 24,0$, $p = 0,001$). Повышенный показатель летальности среди ЛЖВ при наличии COVID-19 мог быть обусловлен сопутствующей патологией. Так, из 12 умерших лишь в 4-х случаях причиной смерти была «Коронавирусная инфекция,

вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован» (МКБ: U07.1). В 8 случаях причиной смерти явилась «Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней» (МКБ: B20), в т. ч. в 3 случаях туберкулез.

Оценка возникновения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных в зависимости от степени иммунных нарушений показала (табл. 6), что доля пациентов с количеством CD4 + Т-клеток < 200 клеток/мкл – 53,6% [39,7–67,0%] была достоверно выше, чем с количеством CD4 > 500 клеток/мкл – 10,7% [4,0–21,8%] ($\chi^2 = 25,4$, $p = 0,001$). Доля больных с количеством 200–500 CD4-клеток – 35,7% [23,4–459,6%] была выше, чем с количеством > 500 ($\chi^2 = 9,8$, $p = 0,002$). Вместе с тем среди больных с разной степенью иммунных нарушений COVID-19 наиболее часто протекала в легкой форме. В группе пациентов с количеством CD4 < 200 доля легкой формы (60,0%) была достоверно выше, чем среднетяжелой (23,3%) и тяжелой (16,7%) ($\chi^2 = 8,3$ и $11,9$, $p = 0,004$ и $0,001$). В группе

Таблица 7. Тяжесть клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных в зависимости от степени вирусной нагрузки**Table 7. The severity of the clinical course of COVID-19 in HIV-infected, depending on the degree of viral load**

Кол-во копий РНК/мл Qty RNA copies / ml	Тяжесть клинического течения COVID-19 Clinical severity of COVID-19							
	легкая mild		средняя intermediate severity		тяжелая severe		всего total	
	кол-во случаев number of cases	%	кол-во случаев number of cases	%	кол-во случаев number of cases	%	кол-во случаев number of cases	%
>10000	10	52,6 [28,9–75,5]	4	21,1 [6,1–45,5]	5	26,3 [9,2–51,3]	19	100
<10000	17	65,4 [44,3–82,7]	6	23,1 [8,9–43,6]	3	11,5 [2,5–30,1]	26	100

пациентов с количеством СД4 200–500 достоверные различия выявлены между легкой и тяжелой формами ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,04$). В группе пациентов с количеством СД4 > 500 в силу небольшого количества наблюдений доля разных клинических форм не имела статистически значимых различий.

Изучение ВН у больных COVID-19 среди ЛЖВ выявило (табл. 7), что доля больных с ВН < 10 000 копий/мл – 42,2% [27,7–57,8 %] не отличалась от доли пациентов с ВН > 10 000 – 57,8% [42,2–72,3%] ($\chi^2 = 2,1$, $p = 0,1$). При этом среди пациентов с разной вирусной нагрузкой преобладала легкая форма COVID-19. В группе пациентов с вирусной нагрузкой > 10000 копий/мл количество пациентов с легкой формой (52,6%) было в 2,5 раза выше, чем средней формы ($\chi^2 = 4,1$, $p = 0,004$). В группе больных с вирусной нагрузкой < 10000 копий/мл доля легкой формы (65,4%) была выше, чем средней тяжести (23,1) и тяжелой (11,5%) форм в 2,8 и 5,7 раза ($\chi^2 = 9,4$ и $15,9$, $p = 0,03$ и $0,001$ соответственно).

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о том, что количество CD4-клеток и степень ВН, по-видимому, не оказывают большого влияния на тяжесть COVID-19 у ЛЖВ, что совпадает с результатами наблюдений других авторов [5,6].

Причины низкого уровня заболеваемости COVID-19 у ЛЖВ остаются неясными. Предполагают, что это обстоятельство может быть связано с подавлением репликации коронавируса антиретровирусной терапией. Так, P. Vizcarra et al. [6] наблюдали более высокий уровень использования тенофовира алафенамида и тенофовира дизопроксил фумарата у ВИЧ-инфицированных людей с диагнозом «COVID-19» по сравнению с пациентами без COVID-19. Есть данные, что *in vitro* тенофовир ингибирует полимеразу SARS-CoV-2 [8].

Недавние сообщения свидетельствуют о значительном влиянии на SARS-CoV-2 противовирусного препарата ремдесивира, который структурно родственен тенофовиру [9]. Неконтролируемые исследования лопинавира показали потенциальную пользу при COVID-19 при раннем начале лечения [10,11]. Однако первое рандомизированное открытое исследование с участием 199 взрослых с тяжелой формой COVID-19 не обнаружило каких-либо клинических или вирусологических преимуществ применения лопинавира/ритонавира за пределами стандартной терапии [12]. Таким образом, вопрос о причинах низкого уровня заболеваемости COVID-19 у ВИЧ-инфицированных и относительно легкого течения инфекции требует дополнительных исследований.

Заключение

Эпидемический процесс COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных менее интенсивный, чем среди ВИЧ-негативных людей. Средний возраст заболевших COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных (40,8 лет) ниже, чем среди ВИЧ-негативных (54,7 лет). Группой риска заболеваемости COVID-19 среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных являются работники медицинских организаций. Существенных различий в тяжести клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных не выявлено, в обеих группах инфекция протекает преимущественно в легкой форме. Не обнаружено статистически значимой зависимости тяжести клинического течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных от количества CD4⁺ T-клеток и степени вирусной нагрузки. Таким образом, ВИЧ-инфицированные не являются группой риска заболеваемости и тяжелого течения COVID-19.

Литература

1. Ладная Н. Н., Козырина Н. В., Бабихина К. А. и др. Результаты исследования «Изучение распространенности коронавирусной инфекции COVID-19 среди инфицированных ВИЧ пациентов в России и влияния эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 на оказание медицинской помощи при ВИЧ-инфекции». М. 2020.
2. Mirzaei H, McFarland W, Karamouzian M, Hamid Sharifi H. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review. // *AIDS Behav.* 2020; 1–8. doi: 10.1007/s10461-020-02983-2.
3. Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, et al. Prevalence of HIV in patients hospitalized for COVID-19 and associated mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. // Presented at: IDWeek 2020; October 21–25, 2020. Poster 393. doi: 10.1101/2020.07.03.20143628.
4. Hsi-en Ho, Michael J Peluso, Colton Margus, et al. Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Infectious Diseases*, jiaa380. Published: 30 June 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa380.
5. Inciarte A, Gonzalez-Cordona A, Rojas J, et al. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study. // *AIDS.* 2020;34(12):1775–1780. doi: 10.1097/QAD.0000000000002643.
6. Vizcarra P, Pérez-Ellás M, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. // *Lancet HIV.* 2020;7(8):554–564. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164.
7. Härter G, Spinner C, Roeder J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. // *Infection.* 2020;48(5):681–686. doi: 10.1007/s15010-020-01438-z.
8. Elfiky AA. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. // *Life Sci.* 2020; Jul 15;253:117592. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
9. NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. Available at: NIAIDNews@niaid.nih.gov (Last accessed April 29, 2020).
10. Wang Z, Chen X, Lu Y, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. // *Biosci Trends.* 2020;14:64–68. doi: 10.5582/bst.2020.01030.
11. Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. // *J Hosp Infect.* 2019;101:42–46. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.005.
12. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. // *N Eng J Med* 2020; 382:1787–1799. doi:10.1056/HEJMoa2001282.

References

1. Ladnaya N. N., Kozyrina N. V., Babikhina K. A. et al. Results of the study «Study of the prevalence of coronavirus infection COVID-19 among HIV-infected patients in Russia and the impact of the epidemic of coronavirus infection COVID-19 on the provision of medical care for HIV infection.» M. 2020. (In Russ.).

Original Articles

- Mirzaei H, McFarland W, Karamouzian M, Hamid Sharifi H. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review. // *AIDS Behav.* 2020; 1–8. doi: 10.1007/s10461-020-02983-2.
- Ssentongo P, Heilbrunn ES, Ssentongo AE, et al. Prevalence of HIV in patients hospitalized for COVID-19 and associated mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. Presented at: IDWeek 2020; October 21–25, 2020. Poster 393. doi: 10.1101/2020.07.03.20143628.
- Hsi-en Ho, Michael J Peluso, Colton Margus, et al. Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *The Journal of Infectious Diseases*, jiaa380. Published: 30 June 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa380.
- Inciarte A, Gonzalez-Cordona A, Rojas J, et al. Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic coronavirus disease 2019 in a large cohort of adults living with HIV: a single-center, prospective observational study. // *AIDS* 2020;34(12):1775–1780. doi: 10.1097/QAD.0000000000002643.
- Vizcarra P, Pérez-Elías M, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. // *Lancet HIV.* 2020;7(8):554–564. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164
- Härter G, Spinner C, Roeder J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. // *Infection.* 2020;48(5):681–686. doi: 10.1007/s15010-020-01438-z.
- AA. Ribavirin, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir, and tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. // *Life Sci.* 2020; Jul 15;253:117592. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117592.
- NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. Available at: niaidnews@niaid.nih.gov (Last accessed April 29, 2020).
- Wang Z, Chen X, Lu Y, et al. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. // *Biosci Trends.* 2020;14:64–68. doi: 10.5582/bst.2020.01030.
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. // *J Hosp Infect.* 2019;101:42–46. doi: 10.1016/j.jhin.2018.09.005.
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. // *N Eng J Med* 2020; 382:1787–1799. doi:10.1056/HEJMoa2001282.

Об авторах

- Виктор Иванович Сергеевич** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, 8 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40, . orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- Евгений Валерьевич Сармометов** – к. м. н., главный врач ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Свиязева, д. 21. sarmometov67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0134-1686.
- Марина Владимировна Рожкова** – врач-эпидемиолог ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. Свиязева, д. 21. rozhkovamary@yandex.ru.

Поступила: 21.01.2021. Принята к печати: 21.01.2021.

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 Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, 8+7 (912) 592 91 40, viktor-sergeev@mail.ru. orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- Evgeny V. Sarmometov** – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of the Perm Territory State Healthcare Institution «Perm Regional Center for the Fight and Prevention of AIDS and Infectious Diseases», 21, Sviyazeva st., Perm, 614088, Russia. sarmometov67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0134-1686.
- Marina V. Rozhkova** – epidemiologist, State Healthcare Institution of the Perm Territory «Perm Regional Center for the Fight and Prevention of AIDS and Infectious Diseases», 21, Sviyazeva st., Perm, 614088, Russia. rozhkovamary@yandex.ru.

Received: 20.04.2021 Accepted: 20.04.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ НАСКИ

О Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты»

Письмо Минздрава России от 21.06.2021 № 30-4/И/2-89421

Минздрав России информирует о проведении в Москве 20–22 октября 2021 г. в Конгресс-центре Сеченовского Университета (Москва, ул. Трубецкая, д. 8) Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (далее – Конференция).

Конференция посвящена актуальным вопросам общественного здоровья, эпидемиологии, гигиены, микробиологии, сестринского дела в области профилактики инфекционных и неинфекционных болезней.

Ключевой задачей Конференции станет внедрение современных достижений науки в практику здравоохранения Российской Федерации.

В рамках Конференции состоятся учебные мероприятия, которые будут представлены для аккредитации в системе непрерывного медицинского образования с присвоением зачетных единиц (кредитов).

Конференция пройдет в гибридном формате (онлайн + очное участие). Очное участие осуществляется в соответствии с противозидемическими требованиями с соблюдением социального дистанцирования, ма-

сочного режима и антисептических и дезинфекционных мероприятий только при прохождении предварительной регистрации. Количество мест для очного участия ограничено.

Отмечаем, что оплата командировочных расходов производится по месту основной работы командируемых. Участие в Конференции для зарегистрированных участников бесплатное.

Дополнительная информация о Конференции, а также регистрационная форма размещены на сайте Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ») по адресу: http://nasci.ru/events/Naski_Moskva2021.

По организационным вопросам обращаться к официальному партнеру Конференции – медицинскому издательству «РЕМЕДИУМ ПРИВОЛЖЬЕ»: тел. +7-831-411-19-83(85); E-mail: remedium@remedium-nn.ru.

Техническая поддержка конференции – ООО «Триалог»: E-mail: nasci@confreg.org; тел. +7-499-390-34-38.

По вопросам, касающимся научной программы и публикации: info_nasci@mail.ru; +79036083908 – Ковалишина Ольга Васильевна; +79263495243 – Полибин Роман Владимирович.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-37-44>

Использование комплексного анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу как дополнительного инструмента определения «территорий риска» на примере Сибирского федерального округа

П. А. Хромова*, В. В. Синьков, Е. Д. Савилов, О. Б. Огарков

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

Резюме

Актуальность. В статье представлен пример использования метода интегральной оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу, применяемой к основным статистическим критериям, как более точного подхода при оценке проявления эпидемического процесса и выявления «территорий риска» в рамках Сибирского федерального округа. Суть метода заключается в ранжировании используемых статистических показателей (M , Tpr , σ) от минимальных значений к максимальным за весь изучаемый период и дальнейшем суммировании рангов для каждого показателя. Полученный интегральный показатель далее применяется для расчета обобщенного коэффициента наглядности. **Цель.** Обоснование статуса «территория риска», ассоциированного с туберкулезной инфекцией, в Сибирском федеральном округе с использованием комплексной оценки по основным эпидемиологическим показателям. **Результаты и обсуждения.** Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезной инфекции на территории Сибирского федерального округа позволила определить регионы с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией (Новосибирская и Кемеровская области, Алтайский край, Иркутская область и Республика Тыва), которые требуют всестороннего изучения для определения причинно-следственных связей и факторов риска, лежащих в основе наблюдаемого ухудшения основных эпидемиологических показателей. **Вывод.** С точки зрения надзора, основанного на оценке риска, регионы с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией могут быть обозначены как «территория риска».

Ключевые слова: туберкулез легких, эпидемиологический анализ, заболеваемость, распространенность, смертность, интегральный показатель, Сибирский федеральный округ
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Хромова П. А., Синьков В. В., Савилов Е. Д. и др. Использование комплексного анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу как дополнительного инструмента определения «территорий риска» на примере Сибирского федерального округа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 37–44. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-37-44>.

Complex Analysis of the Epidemiological Situation of Tuberculosis used as an Additional Tool for Determining the «Risk Areas» on the Siberian Federal District

PA Khromova**, VV Sinkov, ED Savilov, OB Ogarkov

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

Relevance. The article presents an example of using the method of integral assessment of the epidemiological situation of tuberculosis, which is applied to the main statistical criteria as a more accurate approach in assessing the manifestation of the epidemic process and identifying «risk areas» within the Siberian Federal District. The essence of the method consists in ranking the statistical indicators used from the minimum values to the maximum values for the entire study period, and further summing the ranks for each indicator. The resulting integral indicator is further used to calculate the generalized visibility coefficient.

Aim. Argumentation of «risk areas» associated with tuberculosis infection in the Siberian Federal District using a comprehensive assessment of the main epidemiological indicators. **Results and discussion.** A complex assessment of the epidemiological situation

* Для переписки: Хромова Полина Андреевна, м. н. с., ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. 8 (3952) 20-73-67, +7 (904) 145-52-22, polina.and38@gmail.com. ©Хромова П. А. и др.

** For correspondence: Khromova Polina A., Junior Research Officer, Federal State Public Scientific Institution «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems», 16, Timiryazev street, Irkutsk, 664003, Russia. 8 (3952) 20-73-67, +7 (904) 145-52-22, polina.and38@gmail.com. ©Khromova PA et al.

of tuberculosis infection on the territory of the Siberian Federal District made it possible to identify regions with an unfavorable epidemiological situation (Novosibirsk and Kemerovo regions, Altai Territory, Irkutsk region and the Republic of Tyva), which require a comprehensive study to determine the causal relationships and risk factors lying in based on the observed deterioration in key epidemiological indicators. **Conclusion.** In terms of risk-based surveillance, regions with an unfavorable epidemiological situation can be designated as «territory zones».

Keywords: pulmonary tuberculosis, epidemiological analysis, incidence, prevalence, mortality, integral indicator, Siberian Federal District

No conflict of interest to declare.

For citation: Khromova PA, Sinkov VV, Savilov ED et al. Complex analysis of the epidemiological situation of tuberculosis used as an additional tool for determining the «risk areas» on the Siberian Federal District. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 37–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-37-44>.

Введение

В последние годы эпидемиологи все больше внимания уделяют изучению факторов риска, влияющих на возникновение, развитие инфекционных и неинфекционных процессов, рассматривая это направление как базовую концепцию профилактики [1–5]. В первую очередь это объясняется тем, что поиск причинно-следственных связей между заболеваемостью и факторами риска, а также доказательство гипотез о различном влиянии факторов риска, входят в перечень основных задач эпидемиологического надзора [5].

Термин «риск» определяет вероятность возникновения какого-либо неблагоприятного события и, следовательно, его нельзя рассматривать как неизбежное стечение обстоятельств, поскольку для его реализации необходимо наличие определенных условий [5]. Возникающее ухудшение эпидемиологической ситуации может наблюдаться на различных уровнях: на временном, на отдельных территориях или в специфических группах населения («территория риска», «группа риска», «время риска»). Важной задачей эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями является сравнительный анализ заболеваемости населения на отдельных территориях и выявление природных и/или социальных факторов риска. Такой подход, в первую очередь, позволяет определять регионы, где основные эпидемиологические показатели существенно отличаются от их средних значений, с целью дальнейшего изучения причинно-следственных связей и осуществления профилактических мероприятий. Такие территории Б. Л. Черкасский (2007) предложил называть «территориями риска» [5].

Позднее термином «территория риска» была определена территориальная единица (географическая или административная), характеризующаяся повышенным уровнем заболеваемости и/или распространенности какого-либо эпидемиологического явления по сравнению с сопоставимыми территориями [6]. По мнению авторов, оценку эпидемиологической ситуации следует проводить в соответствии с иерархическим порядком эпидемиологического риск-анализа, а именно определять действие факторов риска на определенные

группы населения, которые формируют пространственно-временные характеристики риска.

В представленной работе мы предлагаем проводить анализ заболеваемости по единому обобщенному показателю, включающему заболеваемость, распространенность и смертность, и использовать его в качестве инструмента выявления наиболее неблагоприятных регионов («территорий риска») на примере туберкулезной инфекции в административных субъектах Сибирского федерального округа.

Цель работы – обоснование статуса «территория риска», ассоциированная с туберкулезной инфекцией, в Сибирском федеральном округе с использованием комплексной оценки по основным эпидемиологическим показателям.

Материалы и методы

Оценка эпидемиологической ситуации проводилась с помощью основных показателей, характеризующих многолетнюю динамику эпидемического процесса (с 2009 г. по 2018 г.) на территории Сибирского федерального округа (СФО). В качестве инструмента использовался метод интегральных показателей алгоритма расчета, который условно называется методом «по сумме занятых мест» [7,8].

Ранжирование статистических показателей (среднемноголетняя заболеваемость (М), среднеквадратическое отклонение (σ), среднемноголетние темпы прироста (Тпр.)) было выполнено от меньшего к большему за указанный период исследования. Сумма рангов является интегральным показателем (ИП) и представлена в виде суммы мест конкретного показателя или объекта [9]. На основании полученных интегральных показателей был рассчитан обобщенный коэффициент наглядности (Кн, в%) по формуле:

$$Кн. = (1 - \frac{S_x - S_p}{S_x - S_y}) \times 100$$

где S_x – наихудшая сумма мест; S_p – сумма мест у конкретного объекта; S_y – наилучшая сумма мест. Наихудшая сумма мест (S_x) определяется по формуле $S_x = x \times n_1$, где x – число членов динамического

ряда, взятого для ранжирования; n_1 – число показателей, взятых для анализа.

Под термином комплексной оценки подразумевается применение коэффициента наглядности (K_n) к трем основным статистическим показателям: среднемуголетнему уровню заболеваемости, среднеквадратичному отклонению и показателю многолетней тенденции динамического ряда (M , σ , $T_{пр.}$), где K_n играет роль обобщающего показателя (выраженного в процентах), характеризующего среднюю величину заболеваемости, распространенности и смертности за многолетний период для исследуемых территорий.

В исследовании использовались данные о заболеваемости и смертности населения от туберкулеза, а также распространенности этой инфекции на территориях Сибирского федерального округа (2009, 2011, 2013, 2015, 2016, 2018 гг.), представленные в аналитических обзорах Федерального Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2010. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ заболеваемости на территории Российской Федерации показал, что в 2018 г. наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу наблюдалась в 85 субъектах Российской Федерации, в число которых входит Сибирский федеральный округ [10].

Установлено, что уровень заболеваемости в СФО ($104 \pm 16,3 \text{ ‰}$) был значимо ($p < 0,01$) выше по сравнению со средним по РФ ($62,7 \pm 12,5 \text{ ‰}$).

Сибирский федеральный округ является вторым по размеру округом в РФ, уступая только Дальневосточному. В 2018 г., на момент исследования, СФО состоял из 12 административных образований и занимал 30,04% от общей площади страны.

Анализ данных свидетельствует о том, что уровни всех трех эпидемиологических показателей широко варьируют на разных территориях СФО (таб. 1). Установлено, что самой благополучной является Томская область, где показатели заболеваемости, распространенности и смертности имели минимальные значения, в то время как в Республике Тыва наблюдалась обратная ситуация: были зафиксированы максимальные значения анализируемых показателей (см. таб. 1).

В процессе работы по уровню заболеваемости туберкулезом были выделены четыре группы входящих в СФО районов (рис. 2), при определении которых был использован критерий оценки эпидемиологической ситуации [11]:

$P < M - 2m$ – низкий уровень

$P = M \pm 2m$ – типовой уровень

$P > M + 2m$ – высокий уровень

$P > M$ в 1,5–2 раза – чрезвычайно высокий
где M – среднемуголетняя заболеваемость СФО, m – стандартная ошибка, P – среднемуголетняя заболеваемость на отдельной территории

- Низкий (до $94,0 \text{ ‰}$) – Томская область → Республика Хакасия → Забайкальский край

Рисунок 1. Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу (на 100 тыс.) за 2018 г. на территориях СФО и РФ

Figure 1. The main epidemiological indicators for tuberculosis (per 100 000 population) in 2018 in the territories of the Siberian Federal District and the Russian Federation

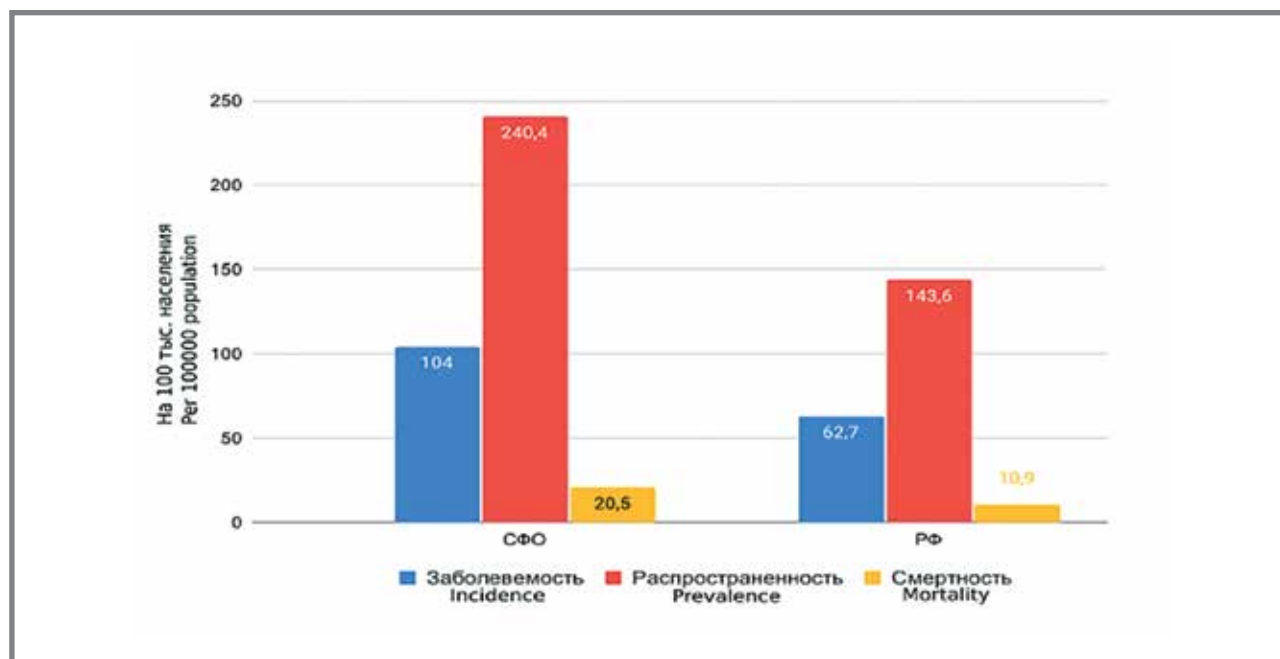


Таблица 1. Основные показатели по туберкулезу в СФО в 2009–2018 гг.

Table 1. The main indicators of tuberculosis in the Siberian Federal District for 2009–2018

Уровни заболеваемости Level of incidence	Территории Territories	Заболеваемость Incidence		Распространенность Prevalence		Смертность Mortality	
		M Arithmetic mean ‰/0000	± m SE ‰/0000	M Arithmetic mean ‰/0000	± m SE ‰/0000	M Arithmetic mean ‰/0000	± m SE ‰/0000
Низкий Low	РФ Russian Federation	67,2	3,9	143,6	8,6	10,9	1,1
	СФО Siberian Federal District	104,0	5,0	240,4	9,9	20,5	1,5
	Томская область Tomsk region	70,2	3,2	98,2	4,7	5,6	0,8
	Республика Хакасия The Republic of Khakassia	75,3	7,5	194,3	18,4	13,5	1,5
	Забайкальский край Transbaikal region	80,1	5,3	165,4	9,8	13,3	1,6
	Республика Алтай Altai Republic	85,1	7,9	258,2	9,2	13,1	1,5
Типовой Typical	Красноярский край Krasnoyarsk region	88,9	3,9	216,7	8,9	16,8	0,9
	Омская область Omsk region	92,8	6,2	215,4	19,5	14,7	1,3
	Республика Бурятия The Republic of Buryatia	103,0	12,3	184,9	15,3	11,8	1,8
	Алтайский край Altai region	108,8	4,4	296,7	8,3	24,3	1,4
	Новосибирская область Novosibirsk region	111,3	4,3	226,0	6,7	21,2	1,5
	Кемеровская область Kemerovo region	115,1	5,5	228,5	5,6	24,2	2,1
Высокий High	Иркутская область Irkutsk region	123,8	7,2	326,8	21,4	26,3	3,0
	Ч/в (e/h) Tyva Republic	190,1	9,9	624,3	22,8	56,8	3,6

→ Республика Алтай → Красноярский край → Омская область;

- Типовой (от 94,0 ‰/0000 до 114,0 ‰/0000) – Республика Бурятия → Алтайский край → Новосибирская область;
- Высокий (от 114,0 ‰/0000 до 156,0 ‰/0000) – Кемеровская область → Иркутская область;
- Чрезвычайно высокий (выше 156,0 ‰/0000) – Республика Тыва.

Изучение многолетней динамики заболеваемости (2009–2018 гг.) показало, что на всех территориях наблюдалось снижение оценочного показателя с разной степенью интенсивности. Наиболее высокие темпы отрицательного прироста выявлены в республиках Бурятия, Хакасия и Алтай (-12,8%, -10,2% и -8,1% соответственно). Наименьшее снижение заболеваемости отмечено в Новосибирской области, Алтайском крае и Томской области (-4,1%, -4,3% и -4,6% соответственно). Следует отметить, что за период

наблюдения ни для одной территории СФО не был отмечен рост заболеваемости, что говорит об улучшении эпидемиологической ситуации в целом.

Численность больных туберкулезом, находящихся на диспансерном учете, для всех без исключения территорий Сибирского федерального округа, снижалась, хотя темпы прироста демонстрировали существенные различия. Наиболее высокие темпы отрицательного прироста были установлены в республиках Хакасия, Бурятия и Омской области (-9,9%, -9,4% и -9,2% соответственно), тогда как наименьшее снижение показателя наблюдалось в Новосибирской области, Алтайском крае и Кемеровской области (-3,1%, -3,0% и -2,6% соответственно).

В целом в СФО отмечалось снижение смертности: наиболее высокие темпы снижения регистрировались в Забайкальском крае, Томской области и Республике Бурятия (-14,0%, -13,8% и -13,8% соответственно). Наименьшая интенсивность снижения

Рисунок 2. Распределение территорий СФО по уровням заболеваемости туберкулезом в 2009–2018 гг.

Figure 2. Distribution of territories by levels of tuberculosis incidence in the Siberian Federal District in 2009–2018

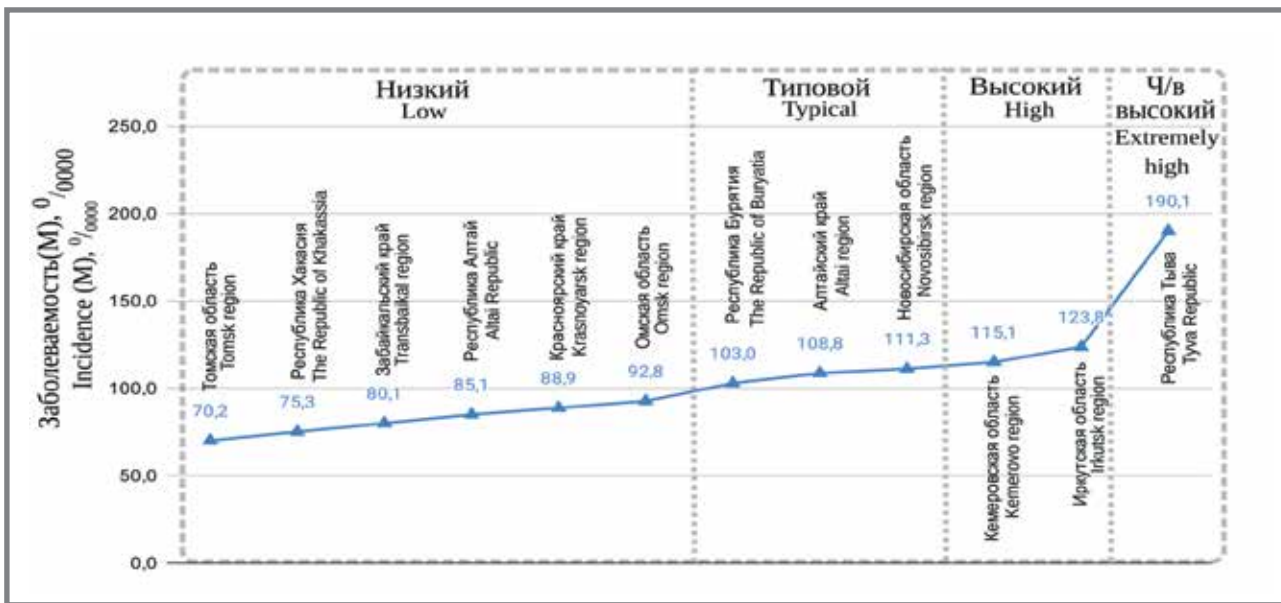


Таблица 2. Результаты расчетов основных статистических критериев с ранжированием по туберкулезу в СФО за 2009–2018 гг.

Table 2. The results of calculating the main statistical criteria with ranking by tuberculosis in the Siberian Federal District for 2009–2018

Территории Territories	Заболеваемость Incidence						Тенденция Tendency, p	Распространенность Prevalence						Тенденция Tendency, p	Смертность Mortality						Тенденция Tendency, p
	M		± σ		Тпр.			M		± σ		Тпр.			M		± σ		Тпр.		
	Arithmetic mean		SD		Increment			Arithmetic mean		SD		Increment			Arithmetic mean		SD		Increment		
	%/0000	Ранг Rank	%/0000	Ранг Rank	%/0000	Ранг Rank		%/0000	Ранг Rank	%/0000	Ранг Rank	%	Ранг Rank		%/0000	Ранг Rank	%/0000	Ранг Rank	%	Ранг Rank	
Томская область Tomsk region	70,2	1	9,6	1	-4,6	10	p<0,01	98,2	1	15,1	1	-4,0	7	p<0,05	5,6	1	2,4	1	-13,8	2	p<0,01
Республика Хакасия The Republic of Khakassia	75,3	2	25,4	9	-10,2	2	p<0,01	194,3	4	64,2	9	-9,9	1	p<0,01	13,5	5	4,3	3	-10,2	6	p<0,01
Забайкальский край Transbaikalian region	80,1	3	19,1	7	-7,2	4	p<0,01	165,4	2	33,3	7	-6,4	4	p<0,01	13,3	4	4,6	5	-14,0	1	p<0,01
Республика Алтай Altai Republic	85,1	4	26,6	10	-8,1	3	p<0,01	258,2	9	32,3	6	-3,2	9	p<0,01	13,1	3	5,6	7	-11,6	5	p<0,01
Красноярский край Krasnoyarsk region	88,9	5	12,7	2	-4,9	8	p<0,01	216,7	6	31,6	5	-4,5	6	p<0,01	16,8	7	3,1	2	-4,3	12	p<0,01
Омская область Omsk region	92,8	6	18,2	6	-6,6	5	p<0,01	215,4	5	68,0	10	-9,2	3	p<0,01	14,7	6	4,4	4	-9,5	7	p<0,01
Республика Бурятия The Republic of Buryatia	103,0	7	36,4	12	-12,8	1	p<0,01	184,9	3	52,0	8	-9,4	2	p<0,01	11,8	2	6,1	9	-13,8	3	p<0,01
Алтайский край Altai region	108,8	8	13,6	3	-4,3	11	p<0,01	296,7	10	28,1	4	-3,0	11	p<0,01	24,3	10	4,8	6	-5,6	11	p<0,01
Новосибирская область Novosibirsk region	111,3	9	15,2	4	-4,1	12	p<0,01	226,0	7	21,0	3	-3,1	10	p<0,01	21,2	8	5,8	8	-7,7	9	p<0,01
Кемеровская область Kemerovo region	115,1	10	17,2	5	-4,9	9	p<0,01	228,5	8	20,8	2	-2,6	12	p<0,01	24,2	9	7,5	10	-9,1	8	p<0,01
Иркутская область Irkutsk region	123,8	11	22,7	8	-5,3	7	p<0,01	326,8	11	73,7	11	-6,3	5	p<0,01	26,3	11	10,5	11	-12,0	4	p<0,05
Республика Тыва Tyva Republic	190,1	12	33,4	11	-5,5	6	p<0,01	624,3	12	86,2	12	-3,4	8	p<0,01	56,8	12	12,2	12	-6,4	10	p<0,01

показателей смертности выявлена в Красноярском и Алтайском краях, а также в Республике Тыва (-4,3%, -5,6% и -6,4% соответственно).

Представленный выше анализ по отдельным эпидемиологическим показателям позволил выявить движение процессов и их интенсивность. Однако для более объективной оценки развития эпидемического процесса было решено дополнительно использовать обобщенный коэффициент наглядности (Кн). В таблице 2 представлены результаты расчетов стандартных статистических показателей, их ранжирования и дальнейшего расчета Кн с использованием интегральных показателей (ИП) (табл. 3).

Ранжированное распределение обобщенных показателей заболеваемости, распространенности и смертности выявило следующую картину: Республика Алтай сместилась на три ранга ниже, переместившись на седьмое место, освободив свою позицию Республике Бурятия; Алтайский край

опустился с восьмого рангового места на десятое и вошел в тройку последних мест. Остальные смещения рангов были незначительными и составили от 0 до 1 позиции (9 из 12 территорий).

Использование комплексного коэффициента наглядности позволило сгруппировать отдельные территории СФО в соответствии со сложившейся эпидемиологической ситуацией:

- благоприятная – величина Кн < 40%
- типовая – Кн от 40% до 60%
- неблагоприятная – Кн > 60%

Проведенный комплексный анализ выявил существенные различия по Кн на изучаемых территориях, что дало возможность распределить изучаемые административные образования СФО по степени выраженности эпидемиологической ситуации. Территории Томской области, Забайкальского края, Республика Хакасия и Республика Бурятия были отнесены

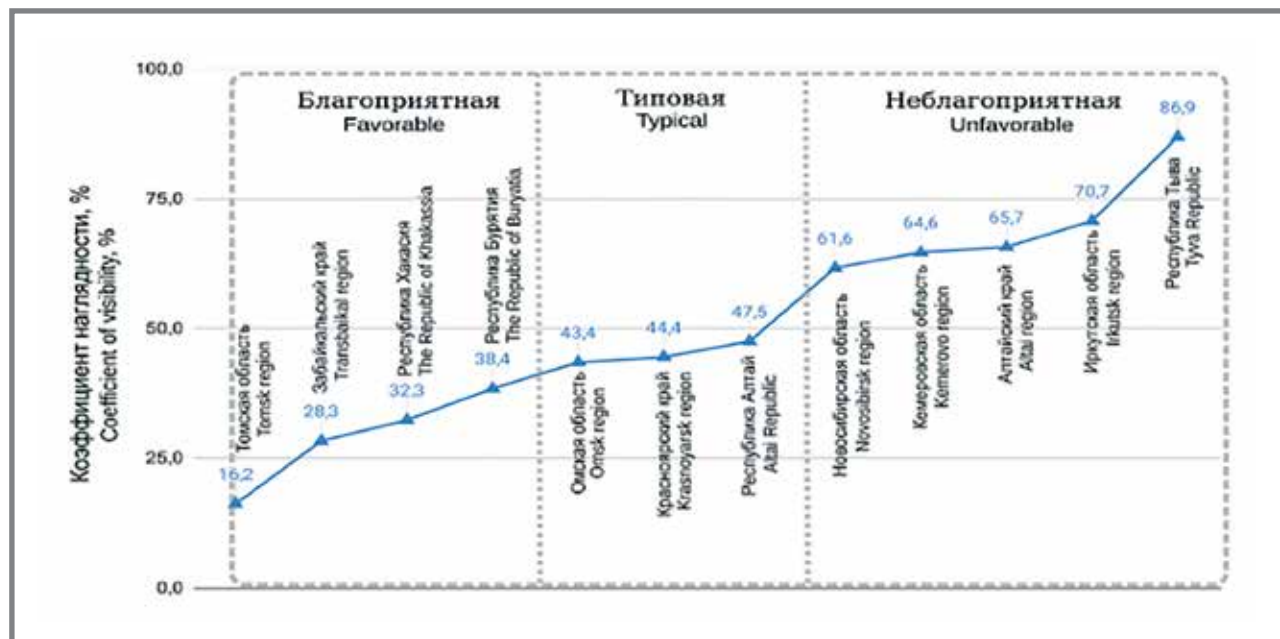
Таблица 3. Обобщенные показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу с расчетом коэффициента наглядности (Кн)

Table 3. Generalized indicators that characterize the epidemiological situation of tuberculosis with the calculation of the coefficient of visibility

Территории Territories	Заболеваемость Incidence			Распространенность Prevalence			Смертность Mortality			Кн Coefficient of visibility		Разница рангов Ranks subtraction (М - Кн)
	М Arithmetic mean	± σ SD	Тпр. Increment	М Arithmetic mean	± σ SD	Тпр. Increment	М Arithmetic mean	± σ SD	Тпр. Increment			
	Ранг Rank			Ранг Rank			Ранг Rank			%	Ранг Rank	
Томская область Tomsk region	1	1	10	1	1	7	1	1	2	16,2	1	0
Республика Хакасия The Republic of Khakassia	2	9	2	4	9	1	5	3	6	32,3	3	1
Забайкальский край Transbaikal region	3	7	4	2	7	4	4	5	1	28,3	2	1
Республика Алтай Altai Republic	4	10	3	9	6	9	3	7	5	47,5	7	3
Красноярский край Krasnoyarsk region	5	2	8	6	5	6	7	2	12	44,4	6	1
Омская область Omsk region	6	6	5	5	10	3	6	4	7	43,4	5	1
Республика Бурятия The Republic of Buryatia	7	12	1	3	8	2	2	9	3	38,4	4	3
Алтайский край Altai region	8	3	11	10	4	11	10	6	11	65,7	10	2
Новосибирская область Novosibirsk region	9	4	12	7	3	10	8	8	9	61,6	8	1
Кемеровская область Kemerovo region	10	5	9	8	2	12	9	10	8	64,6	9	1
Иркутская область Irkutsk region	11	8	7	11	11	5	11	11	4	70,7	11	0
Республика Тыва Tyva Republic	12	11	6	12	12	8	12	12	10	86,9	12	0

Рисунок 3. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу на отдельных территориях СФО в 2009–2018 гг. по интегральному показателю, выраженному в коэффициентах наглядности

Figure 3. Epidemiological situation of tuberculosis in certain territories of the Siberian Federal District for the period 2009–2018 by the integral indicator, expressed in terms of visibility coefficients



в группу благоприятной эпидемиологической ситуации. Омская область, Красноярский край и Республика Алтай были объединены в типовую группу. Новосибирская и Кемеровская области, Алтайский край, Иркутская область и Республика Тыва составили группу с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией (рис. 3).

Оценка среднесноголетней динамики эпидемиологической ситуации по туберкулезу в СФО показала разброс значений в отдельно взятых субъектах более чем в два раза. Наиболее неблагоприятная обстановка сложилась на территориях Иркутской, Кемеровской областей и Республики Тыва (см. рис. 2).

Наблюдаемое распределение показателей заболеваемости, отраженное на графике, демонстрирует линейный рост и не позволяет визуально определить границы групп, характеризующих эпидемиологическую ситуацию. Данная картина является результатом однокомпонентного анализа, поскольку в качестве объекта исследования был использован лишь один параметр – заболеваемость. По нашему мнению, такой подход возможен при первичной характеристике территорий без учета внутренних особенностей течения эпидемического процесса. В связи с этим следует отметить, что при оценке эпидемиологической ситуации целесообразно дополнять стандартный среднесноголетний показатель заболеваемости (M) обобщенным вариантом, т.е. проводить анализ основных показателей, по совокупному обобщенному критерию, учитывая разброс по среднеквадратическому отклонению (σ) с оценкой движения этих критериев по показателю темпов прироста ($Tpr.$). Такой подход дает возможность более объективно оценивать развитие эпидемического процесса

и может использоваться как дополнительный инструмент при углубленной оценке эпидемиологической ситуации на той или иной территории.

Заключение

Используемый метод позволил определить регионы, которые требуют всестороннего изучения для определения причинно-следственных связей и факторов риска, лежащих в основе наблюдаемого ухудшения основных эпидемиологических показателей. С точки зрения риск-ориентированного надзора регионы с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой можно обозначить как «территории риска». В частности, особое внимание следует уделить отдельным административным образованиям СФО (Новосибирская и Кемеровская области, Алтайский край, Иркутская область и Республика Тыва), поскольку данные территории демонстрируют потенциал вероятного перехода эпидемиологического риска в опасность. Несмотря на то, что перечисленные территории относятся к группе с неблагоприятной эпидситуацией, они показывают заметное снижение основных показателей, характеризующих эпидемический процесс.

Представленный в статье сравнительный анализ оценки заболеваемости по стандартному значению и обобщенному показателю доказывает объективность применения второго подхода как более информативного, позволяющего расширить возможности среднесноголетнего анализа, при этом, не искажая стандартного значения. Этот метод позволяет более обоснованно определить вероятность развития той или иной эпидемиологической ситуации при соответствующем снижении или повышении коэффициента наглядности относительно стандартного показателя.

Литература

1. Савилов Е. Д., Шугаева С. Н., Брико Н. И. и др. Риск – базовая концепция эпидемиологии // Вестник РАМН. 2019. Т. 74. №1. С. 54–60.
2. Симонова Е. Г., Сергеев В. И. Предэпидемическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезнями. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 5 (102).
3. Брико Н. И. Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17. № 5 (102).
4. Зуева Л. П., Асланов Б. И., Васильев К. Д. и др. Эпидемиологическая диагностика - основа риск-ориентированных технологий профилактики госпитальных инфекций // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2017. №5 (96).
5. Черкасский В. Л. Риск в эпидемиологии. – Москва. Практическая медицина. 2007. 512 с.
6. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д. Риск в эпидемиологии: терминология, основные определения и систематизация понятий // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16. № 6 (97).
7. Астафьев В. А., Савилов Е. Д., Зоркальцева Е. Ю. и др. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 105. № 6.
8. Сазыкин В. Л., Сон И. М. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. Т. 83. №. 10. С. 65–69.
9. Савилов Е. Д., Колесников С. И., Анганова Е. В. и др. Интегральная оценка заболеваемости по основным статистическим критериям. // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 3.
10. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96. № 8. С. 15–24.
11. Астафьев В. А., Савилов Е. Д., Чemezova Н. Н. и др. Оценка заболеваемости вирусным гепатитом С в Иркутской области по интегральному эпидемиологическому показателю // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 113. № 6.

References

1. Savilov E. D., Shugaeva S. N., Briko N. D., et al. Risk – A Basic Concept of Epidemiology. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(1):54–60 (in Russ.). doi: 10.15690/vramn1006.
2. Simonova E. G., Sergeev V. I. Pre-Epidemic Diagnosis in the System Risk-Oriented Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 31–37 (in Russ. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37).
3. Briko N. I. Theoretical Generalizations in Epidemiology: from History to the Present Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 5–16 (in Russ.) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16.
4. Zueva L. P., Aslanov B. I., Vasiliev K. D., et al. Epidemiological Diagnostics - Basis of Risk-Oriented Technologies for the Prevention Healthcare-Associated Infections. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(5):69–74 (in Russ.).
5. Cherkasskiy V. L. Risk in epidemiology. Moscow: Praktical medicine; 2007 (in Russ.).
6. Shugaeva S. N., Savilov E. D. Risk in Epidemiology: Terminology, main Definitions and Systematization of Concepts. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017;16(6):73–78 (In Russ.).
7. Astafev V. A., Savilov E. D., Zorkaltseva E. Yu., et al. Assessment of the epidemiological situation of tuberculosis in the Irkutsk region. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2011; (6): 199–202. (in Russ.).
8. Sazykin V. L., Son I. M. Integrated assessment of the epidemiological situation of tuberculosis in Russia. Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh. 2006; (10): 65–9. (in Russ.).
9. Savilov E. D., Kolesnikov S. I., Anganova E. V., et al. The summary assessment of the prevalence rate morbidity on main statistical indices. Hygiene and Sanitation. 2018;97(3):274–278. (in Russ.).
10. Nechaeva O. B. TB situation in Russia. Tuberculosis and Lung Diseases. 2018;96(8):15–24. (in Russ.).
11. Astafev V. A., Savilov E. D., Chemezova N. N., et al. Morbidity estimate of viral hepatitis c in irkutsk region on the integral epidemiological index. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2012; 113 (6). (in Russ.).

Об авторах

- **Полина Андреевна Хромова** – м. н. с. ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». +7 (904) 145-52-22, polina.and38@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>.
- **Вячеслав Владимирович Синьков** – к. м. н., с. н. с., ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». +7 (902) 569-84-81, vsinkov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>.
- **Евгений Дмитриевич Савилов** – д. м. н., профессор, г. н. с., ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>.
- **Олег Борисович Огарков** – д. м. н., заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». +7 (964) 225-52-58, obogarkov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>.

Поступила: 20.04.2021. Принята в печать: 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Polina A. Khromova** – Junior Research Officer, Federal State Public Scientific Institution «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems». +7 (904) 145-52-22, polina.and38@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>.
- **Vyacheslav V. Sinkov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Research Officer, Federal State Public Scientific Institution «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems». +7 (902) 569-84-81, vsinkov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>.
- **Evgeniy D. Savilov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Officer, Federal State Public Scientific Institution «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems». +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>.
- **Oleg B. Ogarkov** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Federal State Public Scientific Institution «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems». +7 (964) 225-52-58, obogarkov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>.

Received: 20.04.2021. Accepted: 20.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-45-52>

Эпидемиологический анализ частоты острых респираторных заболеваний и болезней системы кровообращения с использованием медицинских информационных технологий

М. А. Папичева*, И. И. Якушина

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

Резюме

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) относятся к массовым инфекционным заболеваниям, наносящим значительный экономический ущерб за счет затрат на лечение, потери трудоспособности, а также способным провоцировать обострение хронических болезней, в частности системы кровообращения. Сезонная заболеваемость ОРЗ является предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования** – дать количественную оценку риска воздействия острых респираторных заболеваний на возникновение болезней системы кровообращения с использованием медицинской информационной системы (МИС) для статистической обработки данных. **Материалы и методы.** Эпидемиологическое исследование выполнено в дизайне ретроспективного аналитического когортного исследования случаев временной нетрудоспособности у взрослого населения, с использованием статистических и аналитических методов с выявлением причинно-следственной связи при помощи МИС, обеспечивающей первичный сбор, хранение, выборку и группировку данных о заболеваемости пациентов, с последующими расчетами относительного риска и его 95% доверительного интервала. **Результаты и обсуждения.** Было зафиксировано и проанализировано 88 735 заключений о нетрудоспособности, выданных в 2014–2019 гг. Благодаря справочной архитектуре МИС была проведена выборка пациентов с ОРЗ, и их последующая группировка по частоте заболеваемости на основную и контрольную группы. Основная группа (часто болеющие) была представлена пациентами, болеющими более 3 раз за сезон, а контрольная группа (редко болеющие) была представлена пациентами, которые болели от 1 до 2 раз за сезон. Выборка составила 4 980 пациентов, из которых 1461 пациент вошел в основную группу и 3519 пациентов – контрольную группу. Выявлена статистически значимая зависимость между частотой заболеваемости ОРЗ и развитием стенокардии с документальным подтвержденным спазмом (I20,1), хронической ишемической болезнью сердца (I25,1), цереброваскулярной болезнью (I67,9), атеросклерозом артерий конечностей (I70,2), флебитом и тромбофлебитом (I80), варикозным расширением вен нижних конечностей (I83), а также с геморроем (I84). **Выводы.** Введение в практику МИС, имеющую преимущественно справочную архитектуру, позволит оптимизировать эпидемиологический надзор за инфекционными и неинфекционными заболеваниями, используя статистический учет случаев заболеваемости с временной утратой трудоспособности, смертности и госпитализации для принятия своевременных и эффективных противозидемических и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, болезни системы кровообращения, медицинские информационные системы, эпидемиологический надзор, профилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Папичева М. А., Якушина И. И. Эпидемиологический анализ частоты острых респираторных заболеваний и болезней системы кровообращения с использованием медицинских информационных технологий. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 45–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-45-52>.

Epidemiological Analysis of the Frequency of Acute Respiratory Diseases and Diseases of the Circulatory System Using Medical Information Technologies

MA Papicheva**, II Yakushina

Sechenov University, Russia, Moscow

Abstract

Relevance. Acute respiratory diseases (ARD) refer to mass infectious diseases, cause significant economic damage by provoking the development of diseases of the circulatory system, and the seasonal incidence of ARI is a predictor of mortality from cardiovascular

* Для переписки: Папичева Мария Александровна, врач по общей гигиене и эпидемиологии, ординатор кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119992, г. Москва, Б. Пироговская д.2, стр.2. +7 (925) 267-17-43, maria.2210@yandex.ru. ©Папичева М. А. и др.

** For correspondence: Papicheva Maria A., general hygiene and epidemiology doctor, resident of the Department of Public Health and Healthcare N.A. Semashko of the Institute of public health of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119992, Russia. +7 (925) 267-17-43, maria.2210@yandex.ru. ©Papicheva MA et al.

diseases, which requires timely statistical accounting using the medical information system (MIS). The aim of the study was to quantitatively assess the risk of exposure to ARIs on the occurrence of diseases of the circulatory system using statistical data processing using MIS. **Materials and methods.** The epidemiological study was carried out in the design of a retrospective analytical cohort study of cases of temporary disability in the adult population, using statistical and analytical methods with the identification of a causal relationship using MIS, which provides the primary collection, storage, selection and grouping of data on the incidence of patients, with subsequent calculations of the relative risk and its 95% confidence interval. **Results and discussion.** Using the MIS, 88,735 cases of incapacity for work issued for the period from 2014 to 2019 were recorded and analyzed. Thanks to the reference architecture of the MIS, a sample of patients with acute respiratory infections was carried out, and their subsequent grouping according to the incidence rate into the main and control groups. The main group (frequently ill) was represented by patients who were ill more than 3 times per season, and the control group (rarely ill) was represented by patients who were ill from 1 to 2 times per season. The sample consisted of 4,980 patients, of which 1,461 were the main group and 3519 were the control group. A statistically significant relationship was revealed between the incidence of ARI and the development of angina pectoris with documented spasm (I20.1), chronic ischemic heart disease (I25.1), cerebrovascular disease (I67.9), atherosclerosis of the arteries of the extremities (I70.2), phlebitis and thrombophlebitis (I80), varicose veins of the lower extremities (I83), as well as hemorrhoids (I84). **Conclusions.** The introduction into the practice of MIS, which has a predominantly reference architecture, will optimize the epidemiological surveillance of infectious and non-infectious diseases, using the statistical registration of cases of temporary disability, mortality and hospitalization for taking timely and effective anti-epidemic and preventive measures.

Keywords: acute respiratory diseases, circulatory diseases, medical information systems, epidemiological surveillance, prevention
No conflict of interest to declare.

For citation: Papicheva MA, Yakushina II. Epidemiological analysis of the frequency of acute respiratory diseases and diseases of the circulatory system using medical information technologies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-45-52>.

Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают ведущее место в структуре общей инфекционной заболеваемости и остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем. Среди возбудителей ОРЗ выделяют вирусы группы острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп и COVID-19, а также грибы и бактерии, в т. ч. внутриклеточные бактерии (микоплазмы и хламидии). По данным ВОЗ, ежегодно в мире ОРЗ болеют до 500 млн человек, из которых от 3 до 5 млн – в тяжелой форме, для 250–500 тыс. заболевших ОРЗ заканчивается смертельным исходом, в частности из-за различных осложнений [1].

В России, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ежегодно только гриппом и ОРЗ вирусной этиологии заболевают около 30 млн человек, или примерно 20% населения. В среднем заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в Российской Федерации с 2010 г. по 2018 г. составила 20 862 на 100 тыс. населения – до 90% от всей ежегодно регистрируемой инфекционной заболеваемости [2]. По данным многих исследований, в России от 12 до 67% случаев временной нетрудоспособности было обусловлено ОРВИ и гриппом, при этом длительность временной нетрудоспособности составляет от 6 до 10 дней [3,4]. По данным Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения», в России за последние годы экономический ущерб только от ОРВИ увеличился до 518 млрд руб. в 2018 г. [5]. При этом с 2005 г. по 2018 г. среди

инфекционных заболеваний экономический ущерб от ОРЗ остается максимальным.

Острые респираторные заболевания могут спровоцировать развитие болезней системы кровообращения (БСК), а сезонная заболеваемость гриппом является предиктором смертности от этих заболеваний [6]. Инфекции, вызванные вирусами гриппа, повышают частоту неблагоприятных исходов БСК и приводят к развитию острой сердечной недостаточности в результате миокардита, инфаркта миокарда и жизнеугрожающих вентрикулярных аритмий [7,8].

Эпидемиологические исследования во всем мире постоянно демонстрируют глобальную проблему распространенности БСК среди населения разных возрастных групп, особенно ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда, которые определяют высокую долю смертности и инвалидизации от этих заболеваний (каждый третий случай из десяти) [9]. По прогнозам ученых бремя БСК будет расти в экономически развитых странах с высоким уровнем дохода, что обусловлено старением населения. По данным Росстата, в России экономический ущерб от БСК в 2016 г. составил 2,7 трлн рублей, что эквивалентно 3,2% ВВП [10].

Современные методы диагностики и лечения заболеваний предоставляют большой объем медицинской информации. Обработать огромный массив данных позволяет использование медицинских информационных систем (МИС), в частности МИС медицинской организации, предназначенной для сохранения первичной информации, порождаемой деятельностью медицинской организации при соблюдении принципов защиты информации при обработке персональных данных [11].

Цель исследования – дать количественную оценку риска воздействия острых респираторных заболеваний на возникновение болезней системы кровообращения с использованием медицинской информационной системы для статистической обработки данных.

Материалы и методы

В дизайне ретроспективного аналитического когортного исследования были проанализированы данные о случаях временной нетрудоспособности взрослых лиц, наблюдавшихся в Окружном ГБУЗ «Галичская окружная больница» Костромской обл. в 2014–2019 гг., с использованием статистических и аналитических методов выявления причинно-следственной связи между различными болезнями. Первичный сбор, хранение, выборку и группировку данных о заболеваемости пациентов с последующими расчетами относительного риска и его 95% доверительного интервала проводили с помощью МИМ МО, имеющей архитектуру структурированных справочных полей, благодаря которым выборка была быстро разделена на основную и контрольную группу (соответственно часто и редко болеющих пациентов с ОРЗ).

Всего было проанализировано 88 735 случаев нетрудоспособности, зарегистрированных за период аналитического наблюдения. Для выборки единиц наблюдения использовалась МИС, которая

позволила отобрать 4980 пациентов с ОРЗ, из них 1461 пациент составил основную группу (часто болеющие – более 3 раз в сезон) и 3519 пациентов (редко болеющие – от 1 до 2 раз в сезон).

Критерии включения в исследование: наличие у пациентов заболевания органов дыхания, соответствующие коду МКБ-10 с J00 по J43.0.

Критерий исключения: отсутствие заболевания по данной нозологии.

С целью выявления взаимосвязи ОРЗ с БСК, для удобства полученные данные группировались в четырехпольную таблицу сопряженности, после чего были рассчитаны относительный риск и доверительный интервал, отражающий достоверность оценки гипотезы в данном исследовании.

Статистическая выборка и группировка пациентов по запросам исследования осуществлялись с использованием МИС МО ГБУЗ «Галичская окружная больница», имеющей динамично изменяющуюся адаптивную архитектуру логических полей, заполняемых преимущественно при помощи систем справочников, расчеты относительного риска и доверительных интервалов проводились с использованием MS Excel 10 (рис. 1). Благодаря информационной базе в короткие сроки получены данные учета 88 735 случаев временной нетрудоспособности за 5-летний период эпидемиологического наблюдения. Сокращение времени, необходимого для формирования медицинской документации, обеспечивается наличием шаблонов

Рисунок. 1. Интерфейс электронной медицинской карты пациента МИС, имеющей архитектуру структурированных справочных полей и разделов

Figure. 1. Interface of the electronic medical record of the patient MIS, which has the architecture of structured reference fields and sections

Original Articles

протоколов и стандартных форм отчетности. Наличие обязательных к заполнению медицинских документов и отдельных их полей при формировании записей электронной медицинской карты амбулаторного пациента позволяет совершенствовать управление медицинскими технологическими процессами [12–14].

Результаты и обсуждение

Анализ данных 4980 пациентов с ОРЗ с использованием МИС позволил выявить 165 нозологий соматических заболеваний (рис. 2).

Приверженность к ОРЗ имели 137 нозологий, что составляет 83% от общего числа соматических заболеваний, и 22 (13%) нозологии, не имевшие такой зависимости, в отношении 6 (4%) нозологий наблюдалось превентивное влияние ОРЗ, что составило 4% от общего числа (рис. 3).

Среди выявленной соматической патологии у пациентов с ОРЗ с использованием

эпидемиологического метода (расчеты относительного риска и доверительного интервала) доказано влияние ОРЗ (фактор риска) на развитие 15 нозологий болезней системы кровообращения (табл. 1).

Статистически значимо выявлена зависимость между частотой заболеваемости ОРЗ и развитием стенокардии с документально подтвержденным спазмом (I20.1), хронической ишемической болезни сердца (I25.1), цереброваскулярной болезни (I67.9), атеросклерозом артерий конечностей (I70.2), флебитом и тромбозом (I80), варикозным расширением вен нижних конечностей (I83), а также с геморроем (I84).

Расчет относительного риска показал, что вероятность развития стенокардии с документально подтвержденным спазмом в группе часто болеющих ОРЗ в 2,7 (95% ДИ [1,09–6,57]) раза выше, чем в группе редко болеющих ОРЗ; вероятность развития хронической ишемической болезни сердца в группе часто болеющих ОРЗ в 4,22 (95% ДИ [2,08–8,54]) раза выше,

Рисунок 2. Количественное соотношение пациентов, имеющих соматическое заболевание в основной и контрольной группе (в абс. числах)

Figure 2. The quantitative ratio of patients with somatic diseases in the main and control groups (in absolute numbers)

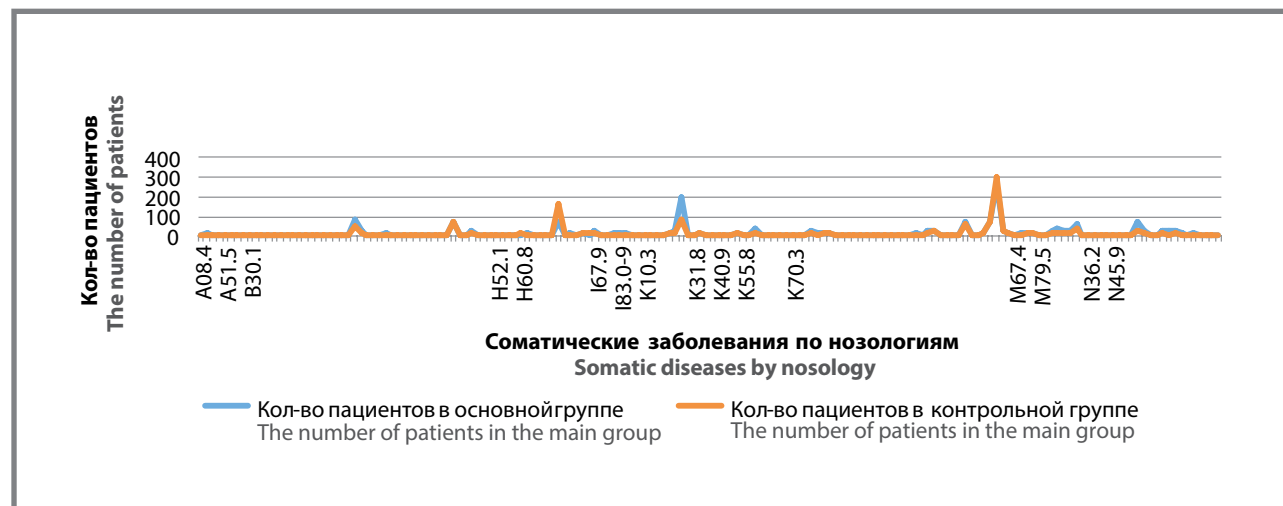


Рисунок 3. Влияние приверженности к ОРЗ на развитие соматических заболеваний

Figure 3. Influence of adherence to ARI on the development of somatic diseases

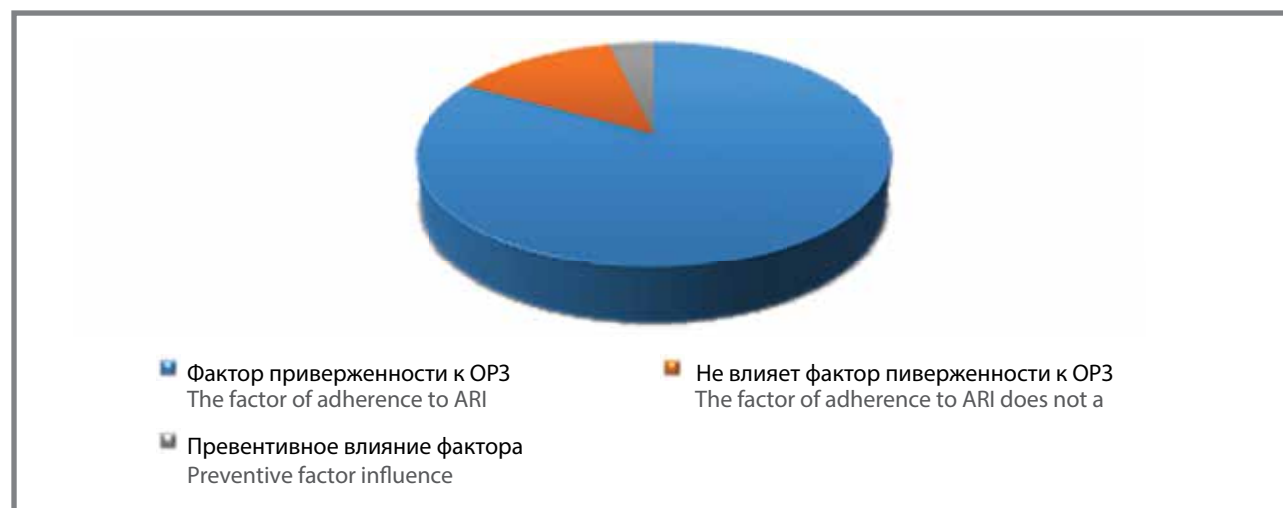


Таблица 1. Статистически значимые различия между частотой заболеваемости ОРЗ и развитием заболеваний системы кровообращения

Table 1. Statistically significant differences between the incidence of acute respiratory infections and the development of diseases of the circulatory system

Наименование заболевания Name of the disease	Основная группа (часто болеющие ОРЗ) *1461 The main group (often ill with ARI) * 1461		Контрольная группа (редко болеющие ОРЗ) *3519 Control group (rarely suffering from ARI) * 3519		Расчёт относительного риска Calculation of the relative risk	Расчёт доверительного интервала Calculation of confidence intervals	
	A	B	C	D		Нижняя граница ДИ Lower confidence interval	Верхняя граница ДИ Upper Confidence Interval
	Кол-во пациентов, не имеющих соматического заболевания Number of patients with a medical condition	Кол-во пациентов, не имеющих соматического заболевания Number of patients do NOT have a medical condition	Кол-во пациентов, имеющих соматическое заболевание Number of patients with a medical condition	Кол-во пациентов, не имеющих соматического заболевания Number of patients do NOT have a medical condition	RR		
Другие ревматические болезни аортального клапана (I06.8) Other rheumatic diseases of the aortic valve (I06.8)	2	1459	2	3517	2,41	0,34	17,08
Гипертоническая болезнь сердца (I11.9) Hypertensive heart disease (I11.9)	73	1388	169	3350	1,04	0,8	1,36
Эссенциальная гипертензия (I10) Essential hypertension (I10)	2	1459	3	3516	1,61	0,27	9,6
Стенокардия с документально подтвержденным спазмом (I20.1) Angina pectoris with documented spasm (I20.1)	10	1451	9	3510	2,68	1,09	6,57
Острый инфаркт миокарда (I21) Acute myocardial infarction (I21)	2	1459	4	3515	1,2	0,22	6,57
Хроническая ишемическая болезнь сердца (I25) Chronic ischemic heart disease (I25)	21	1440	12	3507	4,22	2,08	8,54
Инфаркт мозга, вызванный тромбозом артерий (I63.3) Cerebral infarction due to arterial thrombosis (I63.3)	6	1455	12	3507	1,2	0,45	3,2
Цереброваскулярная болезнь неуточненная (I67.9) Cerebrovascular disease, unspecified (I67.9)	25	1436	12	3507	5,02	2,53	9,96

Наименование заболевания Name of the disease	Основная группа (часто болеющие ОРЗ) *1461 The main group (often ill with ARI) * 1461		Контрольная группа (редко болеющие ОРЗ) *3519 Control group (rarely suffering from ARI) * 3519		Расчёт относительного риска Calculation of the relative risk	Расчёт доверительного интервала Calculation of confidence intervals	
	A	B	C	D			
	Кол-во пациентов, не имеющих соматического заболевания Number of patients with a medical condition	Кол-во пациентов, не имеющих соматического заболевания Number of patients do NOT have a medical condition	Кол-во пациентов, имеющих соматическое заболевание Number of patients with a medical condition	Кол-во пациентов, не имеющих соматического заболевания Number of patients do NOT have a medical condition	RR	Нижняя граница ДИ Lower confidence interval	Верхняя граница ДИ Upper Confidence Interval
Последствия инфаркта мозга (I69.3) Sequels of cerebral infarction (I69.3)	2	1459	1	3518	4,82	0,44	53,09
Атеросклероз артерий конечностей (I70.2) Atherosclerosis of limb arteries (I70.2)	6	1455	5	3514	2,89	0,88	9,46
Флебит и тромбофлебит (I80) Phlebitis and thrombophlebitis (I80)	13	1448	9	3510	3,48	1,49	8,12
Варикозное расширение вен нижних конечностей (I83) Varicose veins of the lower extremities (I83)	10	1451	8	3511	3,01	1,19	7,61
Геморрой (I84.3) Hemorrhoids (I84.3)	10	1451	6	3513	4,01	1,46	11,03
Варикозное расширение вен мошонки (I86.1) Varicose veins of the scrotum (I86.1)	1	1460	1	3518	2,41	0,15	38,48
Другие неинфекционные болезни лимфатической системы (I89) Other noncommunicable diseases of the lymphatic system (I89)	2	1459	1	3518	4,82	0,44	53,09

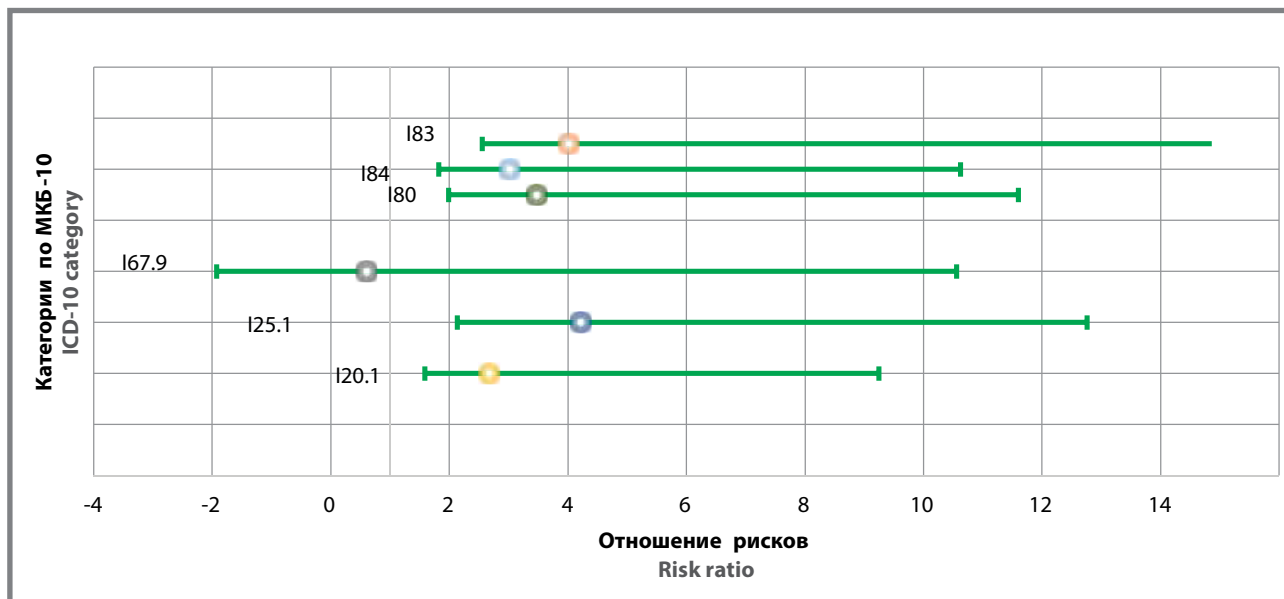
чем в группе редко болеющих ОРЗ; соответственно вероятность развития цереброваскулярной болезни неуточненной этиологии в 5,02 раза выше (95% ДИ [2,53–9,96]), флебита и тромбофлебитов – в 3,48 раза выше (95% ДИ [1,49–8,12]), варикозного расширения вен нижних конечностей – в 3,01 раза выше (95% ДИ [1,19–7,61]), геморроя – в 4,01 раза

выше (95% ДИ [1,46–11,03]), чем в группе редко болеющих ОРЗ (рис. 4).

Таким образом, ОРЗ могут приводить к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы, развитию осложнений и возникновению новых болезней системы кровообращения, в том числе и у трудоспособного населения. Неблагоприятное течение вероятно

Рисунок 4. Статистически значимая взаимосвязь между частотой заболеваемости ОРЗ и заболеваниями системы кровообращения

Figure 4. Statistically significant relationship (association) between the incidence of acute respiratory infections and diseases of the circulatory system



связано как с непосредственным воздействием возбудителей, так и с патогенетическими механизмами инфекционного процесса. По данным ряда эпидемиологических исследований, одной из причин возникновения атеросклероза и ИБС может быть любая перенесенная ранее инфекция (в том числе и ОРЗ), так как патогенетический механизм развития инфекции способствует повышению потребления кислорода миокардом, что, в свою очередь, может привести к ишемии, дистрофии, некрозу сердечной мышцы и кардиосклерозу. Частые и хронические заболевания бронхолегочного аппарата могут приводить к нарушениям ритма сердца, способствуя развитию ИБС. Затяжные инфекционные болезни способны спровоцировать повреждение стенок сосудов вследствие воздействия инфекционных токсинов и вызвать развитие тромбов, что приводит к тромбозам и флебитам сосудистого русла [15–18].

При бактериальных процессах сердечно-сосудистые осложнения чаще формируются на фоне инфекций нижних дыхательных путей. Пневмония оказывает значительное влияние на состояние сердца и сосудов при любой степени тяжести, что особенно опасно для пациентов, имеющих высокий риск БСК. Доказано, что пневмококк способен проникать в миокард и вызывать повреждение сердца с апоптозом или некроптозом с последующим рубцеванием [19–22]. Возбудители инфекций нарушают работу сердца, способствуют возникновению острых и хронических патологических процессов, что особенно значимо для населения трудоспособного возраста с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

Острые респираторные заболевания являются важной проблемой медико-социального

и экономического характера. ОРЗ служат фактором риска в отношении сердечно-сосудистой деятельности, приводящим к развитию осложнений и возникновению новых заболеваний сердца и сосудов, в том числе и у здоровых лиц, что может повлечь за собой утрату трудоспособности.

В результате эпидемиологического анализа выявлена взаимосвязь между частотой заболеваемости ОРЗ и развитием соматических заболеваний, среди которых в 34% выявлена статистически значимая взаимосвязь между предрасположенностью к частым заболеваниям дыхательной системы как вирусной, так и бактериальной этиологии с болезнями системы кровообращения. Вероятность развития стенокардии с документально подтвержденным спазмом в группе часто болеющих ОРЗ увеличивается в 2,7 раза (95% ДИ [1,09–6,57]), хронической ишемической болезни сердца – в 4,22 раза (95% ДИ [2,08–8,54]), цереброваскулярной болезни неуточненной этиологии – в 5,02 раза (95% ДИ [2,53–9,96]); флебита и тромбофлебита – в 3,48 раза (95% ДИ [1,49–8,12]), варикозного расширения вен нижних конечностей – в 3,01 раза (95% ДИ [1,19 – 7,61]); вероятность развития геморроя – в 4,01 раза (95% ДИ [1,46–11,03]).

Исследование демонстрирует важность применения структурированной архитектуры МИС, которая позволила обеспечить следующие возможности:

- 1) динамическое наблюдение заболеваемости по любой нозологии с целью дальнейшего управления эпидемиологической ситуацией и применения соответствующих профилактических решений;
- 2) формирование в короткие сроки форм статистической отчетности, которые утверждены на федеральном и региональном уровнях;

Original Articles

3) своевременное проведение периодических медицинских осмотров и диспансеризации прикрепленного контингента, охвата населения вакцинацией.

Введение в практику МИС позволяет оптимизировать эпидемиологический надзор за инфекционными

и неинфекционными заболеваниями, используя статистический учет случаев заболеваемости с временной утратой трудоспособности, госпитализации и смертности, с целью планирования и реализации своевременных и эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Литература

1. Групп (сезонный). Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2018. Доступно на: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Ссылка активна на 06 июня 2021.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. Доступно на: https://rosпотреbnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 Ссылка активна на 20 ноября 2020.
3. Селькова Е. П., Калюжнин О. П. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2015.
4. Озеров В. Г., Котова Ю. А., Красноруцкая О. Н. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности на территории восьми врачебных участков БУЗ ВО ГКП №8 за 1 квартал 2016 года. // Научномедицинский вестник Центрального Черноземья. 2016. № 66. С. 232–236.
5. 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.
6. Nguyen J. L., Yang W., Ito K., et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. // JAMA Cardiol. 2016. Vol. 1. N 3. P. 274–281.
7. Jeserich M., Olschewski M., Kimmel S., et al. Acute results and long-term follow-up of patients with accompanying myocarditis after viral respiratory or gastrointestinal tract infection. // Int J Cardiol. 2014. Vol. 174. N 3. P. 853–855.
8. Widmer K., Zhu Yu., Williams J. V., et al. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. // J Infect Dis. 2012. Vol. 206. N 1. P. 56–62.
9. Сагитов Р. Т., Чулок А. А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, №3. С. 286–299.
10. Концевая А. В., Драпкина О. М., Балабанова Ю. А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в российской Федерации в 2016 году. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018. Т. 14, №2. С. 156–166.
11. Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей медицинских информационных систем медицинских организаций (МИС МО) (утв. Министерством здравоохранения РФ 1 февраля 2016 г.).
12. Третьякова А. М. Роль и место медицинских технологий в современных системах здравоохранения. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. Т. 4, №6. С. 47–52.
13. Стародубов В. И., Сидоров К. В., Зарубина Т. В. Оценка уровня информатизации медицинских организаций на этапе создания единого цифрового контура в здравоохранении. // Вестник Росздравнадзора. 2020. №3. С. 20–27.
14. Карпов О. Э., Замыatin M. N., Шлишканов Д. В. и др. Телемедицинские технологии: организация создания и внедрения в многопрофильном медицинском учреждении. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13, №3.
15. Knežević Praveček M., Hadžibegović I., Coha B., et al. Pericardial effusion complicating swine origin influenza A (H1N1) infection in a 50-year-old woman. // Med Glas (Zenica). 2013. Vol. 10. N 1. P. 173–176.
16. Ikeda T., Saito T., Takagi G., et al. Acute myocarditis associated with coxsackievirus B4 mimicking influenza myocarditis: electron microscopy detection of causal virus of myocarditis. // Circulation. 2013. Vol. 128. N 25. P. 2811–2812.
17. Sahin D. Y., Demir M., Kurtaran B., et al. A case of myocarditis mimicking acute coronary syndrome associated with H1N1 influenza A virus infection. // Turk Kardiyol Dern Ars. 2010. Vol. 39. N 4. P. 346.
18. Davoudi A., Maleki A. R., Beyk Mohammadi A. R., et al. Fulminant myopericarditis in an immunocompetent adult due to pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus infection. // Scand J Infect Dis. 2012. Vol. 44. N 6. P. 470–472.
19. Berni E., Voogd H., Halcox J. P., et al. Risk of cardiovascular events, arrhythmia and all-cause mortality associated with clarithromycin versus alternative antibiotics prescribed for respiratory tract infections: a retrospective cohort study. // BMJ Open. 2017. Vol. 7. N 1. P. e013398.
20. Corrales-Medina V. F., Musher D. M., Shachkina S., et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system. // Lancet. 2013. Vol. 381. N 9865. P. 496–505.
21. Reyes L. F., Restrepo M. I., Hinojosa C. A., et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. // Am J Respir Crit Care Med. 2017. Vol. 196. N 5. P. 609–620.
22. Brown A. O., Mann B., Gao G., et al. Streptococcus pneumoniae translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. // PLoS Pathog. 2014. Vol. 10. N 9. P. e1004383.

References

1. Influenza (Seasonal). Geneva, World Health Organization, 2018. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed: 6 Jun 2021 (In Russ).
2. Infektsionnaya zabolevaemost' v Rossijskoy Federatsii za yanvar' – dekabr' 2018 g. Available at: https://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 Accessed: 20 Mar 2019 (In Russ).
3. Selkova EP, Kalyuzhin OV. ORVI i gripp. V pomoshch' praktikuyushchemu vrachu. M.: Medical News Agency; 2015 (In Russ).
4. Ozerov VG, Kotova YA, Krasnorutckaya ON. Analiz zabolevaemosti s vremennoy utratoy trudospobnosti na territorii vos'mi vrachebnykh uchastkov BUZ VO GKP №8 za 1 kvartal 2016 goda. Scientific medical journal of the Central Black Earth. 2016; 66: 232–236 (In Russ).
5. State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu» M.: Federal Service for Consumer Protection and Human Welfare. 2019 (In Russ).
6. Nguyen J. L., Yang W., Ito K., et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. JAMA Cardiol. 2016 Jun 1;1(3):274–81. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433.
7. Jeserich M., Olschewski M., Kimmel S., et al. Acute results and long-term follow-up of patients with accompanying myocarditis after viral respiratory or gastrointestinal tract infection. International journal of cardiology. 2014;174(3):853–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.196>.
8. Widmer K, Zhu Yu, Williams JV, et al. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. J Infect Dis. 2012;206(1):56–62. doi: 10.1093/infdis/jis309.
9. Saygıttov RT, Chulok AA. Cardiovascular Diseases in the Context of Russia's Long-Term Socio-Economic Development Priorities. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (3): 286–299 (In Russ). doi: 10.15690/vram.v70i3.1324.
10. Kontsevaeva AV, Drapkina OM, Balabanova YUA, et al. Ekonomicheskij ushcherb ot serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossijskoy federatsii v 2016 godu. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(2):156–166 (In Russ). doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
11. Guidelines for the functionality of medical information systems of medical organizations (MIA). 2016. Available at: [www.rosпотреbnadzor.ru/no_sostoyaniyu_na_08.11.2020_\(In_Russ\)](http://www.rosпотреbnadzor.ru/no_sostoyaniyu_na_08.11.2020_(In_Russ)).
12. Tret'yakova AM. Rol' i mesto meditsinskikh tekhnologii v sovremennykh sistemakh zdravookhraneniya. Medical technology. Assessment and selection. 2011; 4(6): 47–52 (In Russ).
13. Starodubov VI, Sidorov KV, Zarubina TV. Assessing the level of information at the stage of creating a single digital contour in healthcare. Vestnik Roszdravnadzora. 2020;3:20–27 (In Russ). doi:<https://doi.org/10.35576/2070-7940-2020-3-20-27>.
14. Karpov OE, Subbotin SA, Zamyatin MN. Telemeditsinskie tekhnologii: organizatsiya sozdaniya i vnedreniya v mnogoprofil'nom meditsinskom uchrezhdenii. Herald of the National Medical and Surgical Center by N.I. Pirogov. 2018; 13 (3) (In Russ). doi: <http://dx.doi.org/10.21686/2413-2829-2018-6-57-66>.
15. Knežević Praveček M., Hadžibegović I., Coha B., et al. Pericardial effusion complicating swine origin influenza A (H1N1) infection in a 50-year-old woman. Med Glas (Zenica). 2013;10(1):173–6. doi: 10.1016/S0924-8579(13)70083-9.
16. Ikeda T, Saito T, Takagi G., et al. Acute myocarditis associated with coxsackievirus B4 mimicking influenza myocarditis: electron microscopy detection of causal virus of myocarditis. Circulation. 2013;128(25):2811–2. doi: 10.1161/Circulationaha.112.000602.
17. Sahin DY, Demir M, Kurtaran B., et al. A case of myocarditis mimicking acute coronary syndrome associated with H1N1 influenza A virus infection. Turk Kardiyol Dern Ars. 2013;39(4):346.
18. Davoudi A, Maleki AR, Beyk Mohammadi AR., et al. Fulminant myopericarditis in an immunocompetent adult due to pandemic 2009 (H1N1) influenza A virus infection. Scand J Infect Dis. 2012;44(6):470–2. doi: 10.3109/00365548.2011.631575.
19. Berni E, Voogd H, Halcox JP., et al. Risk of cardiovascular events, arrhythmia and all-cause mortality associated with clarithromycin versus alternative antibiotics prescribed for respiratory tract infections: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2017;7(1). doi: 10.1136/bmjopen-2016-013398.
20. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S., et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system. Lancet. 2013;381(9865):496–505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61266-5.
21. Reyes LF, Restrepo MI, Hinojosa CA., et al. Severe Pneumococcal Pneumonia Causes Acute Cardiac Toxicity and Subsequent Cardiac Remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Sep 1;196(5):609–620. doi: 10.1164/rccm.201701-01040C.
22. Brown AO, Mann B, Gao G., et al. Streptococcus pneumoniae translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. PLoS Pathog. 2014 Sep 18;10(9):e1004383. doi: 10.1371/journal.ppat.1004383.

Об авторах

- **Мария Александровна Папичева** – врач по общей гигиене и эпидемиологии, ординатор кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). +7 (925) 267-17-43, maria.2210@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3069-6902.
- **Ирина Ивановна Якушина** – к. м. н., доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко, **Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)**. +7 (905) 719-95-90, iryakushina@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6818-0840.

Поступила: 08.12.20. Принята к печати: 19.03.21.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria A. Papicheva** – general hygiene and epidemiology doctor, resident of the Department of Public Health and Healthcare N.A. Semashko of the Institute of public health of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). +7 (925) 267-17-43, maria.2210@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3069-6902.
- **Irina I. Yakushina** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of Department of public Health and Healthcare N.A.Semashko of the Institute of public health of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). +7 (905) 719-95-90, iryakushina@yandex.ru. ORCID 0000-0002-6818-0840.

Received: 08.12.20 Accepted: 19.03.21.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Взгляд военных эпидемиологов на проблему борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

А. А. Кузин¹, Е. В. Ланцов¹, А. П. Юманов^{*2}, А. С. Кучеров³, С. В. Артебякин¹,
Д. А. Жарков¹, П. В. Куликов¹, И. О. Волынков⁴, Д. Ю. Пищугин⁵

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Санкт-Петербург

²Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», Москва

³ФГКУ «Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения)» Минобороны России, Москва

⁴ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

⁵ФГКУ «637 центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора» Минобороны России, г. Севастополь

Резюме

Актуальность. Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с COVID-19 и начало массовой вакцинации эпидемиологическая ситуация остается достаточно напряженной, особенно в зарубежных странах. Поэтому сохраняется необходимость сохранения введенных ограничительных и противоэпидемических мер, которые могут усиливаться в зависимости от изменения эпидемиологической ситуации. Как показывает опыт работы в условиях пандемии, в практической деятельности различных специалистов в системе национального здравоохранения целесообразно использовать принципы военной эпидемиологии. В их основе находится группировка медицинских и немедицинских мероприятий, направленных на предупреждение заносов инфекции, ее распространения в коллективах людей и на конкретных территориях и выноса за пределы эпидемических очагов. Важное значение имеет специфическая иммунизация населения против новой коронавирусной инфекции, что позволит обеспечить стабилизацию и сгладить течение эпидемического процесса. **Цель работы.** Проанализировать современное состояние глобального распространения новой коронавирусной инфекции и рассмотреть возможность применения принципов военной эпидемиологии в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. **Выводы.** По результатам анализа литературных источников и личного практического опыта в борьбе с COVID-19 обобщены наиболее эффективные на сегодняшний день меры противоэпидемической защиты населения. Предложены подходы к организации санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий на основе принципов военной эпидемиологии: эшелонирование медицинской помощи инфекционным больным и их сортировка по тяжести течения заболевания; максимальное приближение к обслуживаемым контингентам противоэпидемических сил и средств с учетом складывающейся санитарно-эпидемиологической обстановки; непрерывное проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий вплоть до ликвидации эпидемических очагов; обеспечение мобильности и постоянной готовности сил и средств, привлекаемых к проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия, прогнозирование, военная эпидемиология
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кузин А. А., Ланцов Е. В., Юманов А. П. и др. Взгляд военных эпидемиологов на проблему борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 53–59. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59>.

View of Military Epidemiologists on the Problem of Global Spread of a New Coronavirus Infection

AA Kuzin¹, EV Lantsov¹, AP Yumanov^{**2}, AS Kucherov³, SV Artebyakin¹, DA Zharkov¹, PV Kulikov¹, IO Volinkov⁴, DYU Pishugin⁵

¹ Military medical Academy, St. Petersburg, Russia

² Branch of Military medical Academy, Moscow, Russia

³ Main center of State sanitary and epidemiological surveillance (special purpose), Moscow, Russia

⁴ Main military clinical hospital named after academician N. N. Burdenko of the Russian defense Ministry, Moscow

⁵ 637 center for state sanitary and epidemiological surveillance of the Russian defense Ministry, Sevastopol

* Для переписки: Юманов Александр Петрович, к. м. н., доцент кафедры управления военным здравоохранением филиала Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ©Юманов А. П. и др.

** For correspondence: Yumanov Alexandr P., Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of military health management of the branch of Military medical Academy. 7, M. Cherkizovskaya, Moscow, 107392, Russia. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ©Yumanov AP, et al.

Abstract

Relevance. Despite the successes achieved in the fight against COVID-19 and the beginning of mass vaccination, the epidemiological situation remains quite tense, especially in foreign countries. Therefore, there is still a need to maintain the imposed restrictive and anti-epidemic measures, which may increase depending on changes in the epidemiological situation. As the experience of working in the context of a pandemic shows, it is advisable to use the principles of military epidemiology in the practical activities of various specialists in the national health system. They are based on a grouping of medical and non-medical measures aimed at preventing infection drifts, its spread in groups of people and in specific territories, and its removal outside of epidemic foci. Specific immunization of the population against the new coronavirus infection is important, which will ensure the stabilization and smooth out the course of the epidemic process. **Aims.** To analyze the current state of the global spread of the new coronavirus infection and to consider the possibility of applying the principles of military epidemiology in the fight against the new coronavirus infection. **Conclusions.** Based on the results of the analysis of literature sources and personal practical experience in the fight against COVID-19, the most effective measures of anti-epidemic protection of the population to date are summarized. Approaches to the organization of sanitary and anti-epidemic (preventive) measures based on the principles of military epidemiology are proposed: the separation of medical care for infectious patients and their sorting according to the severity of the disease; the maximum approach to the served contingents of anti-epidemic forces and means, taking into account the current sanitary and epidemiological situation; continuous implementation of sanitary and anti-epidemic measures until the elimination of epidemic foci; ensuring the mobility and constant readiness of the forces and means involved in carrying out sanitary and anti-epidemic measures.

Keywords: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, sanitary and anti-epidemic (preventive) measures, forecasting, military epidemiology

No conflict of interest is stated.

For citation: Kuzin AA, Lantsov EV, Yumanov AP, et al. View of Military Epidemiologists on the Problem of Global Spread of a New Coronavirus Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 53–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59>.

Введение

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), и за прошедшее с этого момента время многое изменилось.

До прихода эпидемии в нашу страну имелись в основном теоретические представления о данной инфекции. На сегодняшний день получен богатый опыт и знания, значительная часть которых накоплена медицинскими специалистами разного профиля, в том числе и военными эпидемиологами, участвовавшими в борьбе с COVID-19.

Проблема глобального распространения новой коронавирусной инфекции имеет международное политическое, социально-экономическое, демографическое, медицинское и военное значение. Иными словами, она охватывает весь спектр деятельности человечества и, по своей сути, влияет на различные процессы в обществе, производственные отношения, демографию, экономику и безопасность государств [1]. Люди вынуждены жить и уже научились жить в «коронавирусных» условиях, предполагающих строгое соблюдение ограничительных и других противоэпидемических мер.

Необходимо отметить, что появившийся и распространившийся среди людей коронавирус ранее от человека не выделялся, что и побудило специалистов назвать это инфекционное заболевание «новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2». Впервые возбудитель был обнаружен в декабре 2019 г. в биологическом материале (мокрота), взятом от заболевших внебольничной пневмонией людей в провинции Ухань (Китайская Народная Республика). На данный

момент полностью определен геном вируса SARS-CoV-2, а также выявлены его мутационные варианты, возникшие в результате межпопуляционного взаимодействия при многочисленных пассажах через организм человека. Человеческая популяция еще не успела адаптироваться к вирусу, что подтверждает возникновение интенсивных подъемов заболеваемости COVID-19 среди неиммунного населения в разных странах. «Встреча незнакомцев» сопровождается не только повсеместной распространенностью инфекции, но и в ряде случаев летальностью заболевших лиц. Это свидетельствует об эпидемиологической опасности COVID-19 вследствие чрезмерной патогенности возбудителя, его высокой контагиозности и особенностях циркуляции среди людей и животных [2]. В последнее время доказана распространенность этого возбудителя среди разных млекопитающих, в частности в разных странах среди представителей семейства норков, что инициировало введение кардинальных противоэпидемических мер.

Результаты и обсуждение

Осенний рост заболеваемости COVID-19 был вполне ожидаем и обусловлен формированием различных коллективов людей и действием фактора перемешивания. По нашему мнению, в ближайшее время могут прогнозироваться подъемы (не совсем корректно называемые «волнами») и нерегулярные колебания уровня заболеваемости населения болезнями органов дыхания, связанные, в том числе, и с ростом количества случаев сезонных респираторных инфекций и действием погодных факторов. Однако имеются

успехи, обусловленные результатами массовой вакцинации, что позволяет с определенной долей уверенности оценивать положительные сдвиги в стабилизации эпидемиологической ситуации в нашей стране. Кроме этого, на распространенность COVID-19 влияет еще и медицинский фактор, «заносная» инфекция становится «выносной» в рамках оказания медицинской помощи, особенно в ходе амбулаторного лечения пациентов без этиологического подтверждения респираторной инфекции. Однако ввиду того, что население страны вовлекалось в эпидемический процесс COVID-19 весной и, в еще большей степени, осенью, есть надежда, что сработает уже в какой-то степени накопленный коллективный иммунитет и течение эпидемического процесса в зимнем периоде будет более гладким. К сожалению, данные о заболеваемости и инфицированности людей в осенний период 2020 г. свидетельствовали о явно недостаточном состоянии постинфекционного приобретенного коллективного иммунитета среди всего населения. Между тем данные по обособленным организованным коллективам показывают, что коллективный иммунитет сформировался, что подтверждают невысокие показатели заболеваемости среди военнослужащих военных образовательных организаций, студентов и других обучающихся.

В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 все еще ограничены, хотя мировой медицинской науке и практике удалось сделать серьезный шаг вперед в борьбе с этой инфекцией. Как известно, изначально считавшаяся зоонозной, коронавирусная инфекция приобрела черты яркого антропоноза с комбинированным механизмом передачи среди людей. Источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания (человек заразен не менее 14 суток). Также заразен и носитель («инаппарант» – инфицированный человек без клинических признаков заболевания). Циркулирующий сегодня вирус SARS-Cov-2 предположительно является рекомбинантом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Летучие мыши – это резервуар-хранитель коронавируса. Его генетическая последовательность почти на 80% сходна с последовательностью вируса – возбудителя ТОРС, появившегося в 2002 г., а с 2004 г. больше не выявляемого [3].

Активнее всего коронавирус распространяется при тесных социальных контактах в местах скопления людей. Именно поэтому, в первую очередь, ограничены массовые мероприятия и усилен контроль за масочным режимом на общественном транспорте. Растет число заболевших в медицинских организациях, а также в домах престарелых, образовательных организациях и прочих учреждениях подобного типа. Поэтому COVID-19 еще называют болезнью организованных коллективов

вследствие особенностей развития эпидемического процесса этой инфекции.

Следует отметить, что весной 2020 г. в эпидемический процесс были вовлечены преимущественно лица, имеющие отношение к организованным коллективам или работающие в сферах массового обслуживания населения (в т.ч. медицинские работники). Уже осенью 2020 г. случаи заболевания стали выявляться среди других контингентов, нередко сопровождаясь формированием «семейных» эпидемических очагов.

Циркулирующие среди людей четыре разновидности SARS-Cov-2, по всей видимости, произошли от коронавирусов животных, поскольку имеют с этими патогенами высокую сходность геномов. Но на «реликтовое происхождение» этих возбудителей особого внимания ученые не обращали, недооценивали их роль в этиологической структуре респираторных инфекций на фоне ежегодной сезонной заболеваемости, обусловленной вирусами гриппа. За последние два десятилетия был отмечен «перескок» на людей уже трех новых разновидностей коронавирусов, которые имеют зоонозную природу (резервуар – летучие мыши) [4]. Вместе с тем рассматриваются разные версии относительно происхождения COVID-19, и имеется согласованная позиция экспертов ВОЗ, которые склоняются к тому, что возникновение эпидемического варианта возбудителя произошло в результате зоонозной селекции с выходом в человеческую популяцию, а распространение заболеваемости произошло вследствие приобретения им антропогенных свойств, т.е. человек при этой инфекции не является «биологическим тупиком».

Коронавирусы выявлены практически у всех животных и птиц, но далеко не у всех они вызывают серьезные заболевания. Разработаны живые противокоронавирусные вакцины для собак и домашних кур, потому что у них соответствующие разновидности вызывают тяжелую хроническую инфекцию и высокий уровень смертельных исходов.

Летучие мыши стали источником нескольких вирусных заболеваний, в том числе новой коронавирусной инфекции, которая распространилась среди людей. Но от них к людям вирусы, как правило, проходят через промежуточного хозяина. Напрямую на человека эти вирусы от летучих мышей «не перескакивают» из-за многочисленных отличий клеточных рецепторов.

В 2002–2003 гг. ТОРС-коронавирус (SARS), вызвавший эпидемию атипичной пневмонии, «перескочил» от летучей мыши на человека, пройдя эволюционно-мутационный процесс в организмах зверьков из подотряда кошкообразных (пальмовые циветты). В 2007–2012 гг. БВРС-коронавирус (MERS) аналогично «перескочил» от египетских летучих мышей сначала на верблюдов, а потом на людей. Новый коронавирус, уже вызвал пандемию. Здесь

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

на сегодняшний момент промежуточный хозяин пока что не выявлен, но ученые подозревают панголинов, кошек, бродячих собак, хотя возможны и другие варианты [5].

Зоонозные инфекции и в дальнейшем будут «перескакивать» с животных на людей, как это и было в течение всей истории человечества. В качестве примеров можно привести вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), перескочивший на человека от обезьян; вирус гепатита С, который к людям попал от лошадей или от других животных; вирусы кори и паротита, явно перешедшие на людей от копытных животных или тех же летучих мышей, вирусы клещевого энцефалита, Зика, лихорадок Денге и Западного Нила и т.д. [6].

Возбудитель SARS-Cov-2 прикрепляется к рецепторам клеток не только дыхательных путей, но и почек, пищевода, и это определяет его политропность и множественность механизмов передачи: и аэрозольный, и фекально-оральный, и контактный. Ведущим из них является аэрозольный механизм передачи.

Известно, что при комнатной температуре возбудитель способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 и более суток, что важно при организации проведения заключительной дезинфекции. Установлена и доказана роль COVID-19, как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, что диктует необходимость соблюдения медперсоналом строгих мер противоэпидемической защиты при работе с пациентами. Более того, проявления COVID-19 фактически связаны с элементами оказания медицинской помощи на амбулаторном и стационарном этапах, в некоторых случаях характеризуются групповой заболеваемостью пациентов и медицинских работников [7].

Следует отметить, что стойкость и длительность приобретенного постинфекционного иммунитета у переболевших людей на сегодняшний день до конца не изучены. Также требует тщательного исследования вопрос формирования перекрестного иммунитета.

Таким образом, COVID-19 – это третье пришествие коронавируса вследствие эволюционно-мутационного процесса с высокими показателями летальности.

С начала эпидемии COVID-19 у исследователей накопились данные о том, как изменился за это время сам коронавирус в процессе адаптации. Он получает в среднем одну мутацию в каждой линии передачи за две недели. Иными словами, геном вируса меняется примерно при заражении каждого третьего человека. Сейчас уже известны многие тысячи разных мутаций. И их число будет увеличиваться. Однако это вовсе не означает, что существенно меняются свойства вируса SARS-Cov-2 [8].

Профилактика коронавирусной инфекции сегодня осуществляется комплексно. В мире приняты беспрецедентные меры по режимно-ограничительным

мероприятиям и санитарной охране территории стран.

Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия, проводимые в Российской Федерации, закреплены в постоянно обновляемых и дополняемых руководящих и нормативных документах Правительства РФ, Роспотребнадзора, Минздрава и региональных властей.

В зависимости от звеньев эпидемического процесса целесообразно системно проводить усиленные санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия [9]. Они имеют свои особенности, определяемые разными факторами. Мероприятия, направленные на источник инфекции, предполагают:

- активное выявление носителей, которыми в том числе являются больные, находящиеся в инкубационном периоде, и лица, переносящие заболевание в стертых и бессимптомных формах;
- скорейшая изоляция и госпитализация в специализированные стационары (по возможности – в профильные боксированные палаты) – при наличии клинических показаний (дыхательная недостаточность, гипертермический синдром и др.), в случае амбулаторного лечения – строгое соблюдение ограничительных мер и выполнение назначений лечащего врача в установленные сроки;
- сортировка поступающих пациентов по тяжести течения инфекционного процесса и наличию жизнеугрожающих состояний (выделяется группа пациентов, которым требуется оказание медицинской помощи в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии);
- работа медперсонала в особом строгом противоэпидемическом режиме;
- проведение этиотропного лечения.

Наиболее эффективными мероприятиями, направленными на механизм передачи возбудителя инфекции, сегодня можно считать:

- соблюдение населением правил личной гигиены (мытьё рук с мылом и последующей обработкой кожным антисептиком, соблюдение «кашлевой» гигиены: использование одноразовых салфеток при чихании и кашле, чихание «в локоть», соблюдение безопасной санитарной дистанции в общественных местах);
- при нахождении в общественных местах и местах большого скопления людей ношение одноразовых медицинских масок, правильное их использование: маска должна полностью закрывать подбородок, рот и нос и сменяться через каждые 2 часа;
- обеспечение эффективными средствами индивидуальной защиты медицинских работников;
- проведение дезинфекционных мероприятий – профилактической и очаговой дезинфекции;
- утилизация медицинских отходов класса «В» согласно инструкции;

- транспортировка больных специализированным транспортом, по возможности, с использованием транспортных изоляционных боксов.
- К рекомендуемым на сегодняшний день мероприятиям, направленным на восприимчивый организм, относятся:
- элиминационная терапия, представляющая собой орошение слизистой носа изотоническим раствором хлорида натрия ежедневно и после каждого посещения общественных мест (это обеспечивает снижение числа как вирусных, так бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний на слизистой дыхательных путей);
- использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями, в частности интраназальное введение препаратов на основе рекомбинантного интерферона альфа (или альфа 2b).

Одним из ключевых факторов профилактики тяжелых осложнений COVID-19 является своевременное обращение за медицинской помощью при появлении любых признаков острой респираторной инфекции.

Большие надежды сегодня возлагаются на специфическую защиту от новой коронавирусной инфекции – вакцины, которые разрабатываются во многих ведущих научных центрах мира, в том числе и в России [10]. В настоящее время в мире это около 165 различных проектов и разработок. Основные их типы включают: векторные вакцины, инактивированные вакцины, вакцины на основе нуклеиновых кислот (ДНК и мРНК) и вакцины на основе рекомбинантных белков.

Важным событием в борьбе с новой коронавирусной инфекцией в Российской Федерации признается во всем мире регистрация 11 августа 2020 г. отечественной вакцины Гам-Ковид-Вак на основе аденовирусного вектора, которая стала первой зарегистрированной вакциной в мире.

Кроме того, в России разработаны вакцины в ФБУН «ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора на основе пептидных антигенов «ЭпиВакКорона» и «КовиВак» на основе инактивированного вируса производства ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН».

Анализ динамики интенсивности проявлений эпидемического процесса COVID-19 и его результаты дают основание предполагать, что в складывающейся обстановке проводимые в отношении новой коронавирусной инфекции мероприятия целесообразно базировать на основополагающих принципах военной эпидемиологии, исторически накопившей большой опыт в борьбе с различными инфекциями [11].

В первую очередь, это принцип эшелонирования медицинской помощи больным и их разделение по тяжести течения инфекции. Медицинская помощь больным COVID-19 должна оказываться, по возможности, в месте их выявления

с соблюдением режима обязательной изоляции. С эпидемиологических позиций эвакуировать в медицинские организации целесообразно только больных среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. Такой подход, во-первых, позволит минимизировать распространение инфекции и риск возникновения новых случаев инфицирования на этапах эвакуации; во-вторых, снизит нагрузку на медицинский персонал медицинских организаций, а также скученность и нагрузку коек в стационарах.

В условиях массовых потоков инфекционных больных и перегруженности стационаров, перепрофилирования под инфекционные клиники (госпитали) не приспособленных для этого медицинских учреждений возможны локальные внутрибольничные вспышки COVID-19 с вовлечением в них как неинфицированных пациентов, так и медицинского персонала. В целях недопущения внутрибольничного заражения пациентов и персонала в непосредственной близости от приемных отделений целесообразно оборудовать отдельно стоящие приемно-сортировочные шлюзы-накопители (это могут быть палатки или быстровозводимые каркасные модули). Такие подразделения позволяют выявлять и рационально сортировать больных или лиц с подозрением на заболевание до того, как они пересекут «границу» медицинского учреждения. В случае же массового потока больных шлюзы-накопители позволят избежать скученности и риска инфицирования в приемных отделениях, временно переключая часть потока «на себя» (рис. 1).

Второй принцип – это максимальное приближение к обслуживаемым контингентам противоэпидемических сил и средств с учетом складывающейся обстановки.

Опыт показал, что в настоящее время наибольший противоэпидемический эффект имеют активное выявление заболевших и повсеместное проведение дезинфекционных мероприятий. Для этих целей могут создаваться «медицинские патрули» и мобильные дезинфекционные группы. Патрули могут создаваться на предприятиях, продолжающих работу в условиях пандемии, в посещаемых людьми местах (вокзалы, аэропорты, продуктовые магазины, автозаправочные станции и т.п.). В их задачи могут входить мероприятия по опросу людей с проведением тотальной термометрии бесконтактным способом и содействием в оперативной изоляции всех выявленных лиц с признаками заболевания (обеспечение масками, ограничение контактов с окружающими, вызов специализированных бригад скорой медицинской помощи для эвакуации в инфекционный стационар или транспорта организаций для изоляции по месту жительства и т.п.).

Мобильные дезинфекционные группы необходимо создавать как для проведения профилактической дезинфекции территории населенных мест, жилых и нежилых помещений, так и для текущей

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 1. Схема организации медицинской сортировки с использованием приемно-сортировочного шлюза-накопителя

Figure 1. Scheme of organization of medical sorting using a receiving and sorting gateway-storage device



и заключительной дезинфекции в медицинских организациях. Их деятельность должна координироваться врачами-эпидемиологами, которым необходимо решать задачи по оценке санитарно-эпидемиологической обстановки и определять необходимый объем дезинфекционных мероприятий на конкретном объекте, и непосредственно организовывать их проведение. Кроме того, именно на эпидемиологов в данной ситуации должны быть возложены обязанности по обучению и проведению методических инструктажей дезинфекторов.

Целесообразно оснащать такие группы современными эффективными носимыми техническими средствами дезинфекции (генераторы тумана, ранцевые моторизованные распылители), что могло бы повысить эффективность их применения [12]. Дезинфектанты в форме аэрозоля обладают более высокой химической активностью, проникают во все труднодоступные места помещений (в т. ч. в вентиляционные системы), осаждаются ровным слоем на поверхностях. Время обработки и расход рабочего раствора при этом значительно сокращаются. Определенное значение в борьбе с COVID-19 имеет использование УФ-технологий [13].

Третий принцип заключается в необходимости обеспечения непрерывного проведения комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Его реализация возможна только при условии эффективного ведомственного медицинского контроля и государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Кроме того, необходимо привлекать все возможные силы и средства для методичной ежедневной пропаганды профилактических знаний среди населения, чтобы обеспечить повсеместное формирование

санитарной культуры и соблюдение правил личной гигиены.

Мероприятия должны проводиться на территории всех государств независимо от степени распространения инфекции и числа подтвержденных случаев в тех или иных регионах и местностях. При этом необходимо обеспечивать мобильность и постоянную готовность привлекаемых к проведению этих мероприятий сил и средств. Это четвертый принцип, позволяющий методично и эффективно приближать день окончания пандемии новой коронавирусной инфекции.

Заключение

Таким образом, основополагающими принципами военной эпидемиологии, которые представляются в настоящее время наиболее эффективной методологической основой организации санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий против новой коронавирусной инфекции, являются:

- эшелонирование медицинской помощи инфекционным больным и их сортировка по тяжести течения заболевания;
- максимальное приближение к обслуживаемым контингентам противоэпидемических сил и средств с учетом складывающейся санитарно-эпидемиологической обстановки;
- непрерывное проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий вплоть до ликвидации эпидемических очагов;
- обеспечение мобильности и постоянной готовности сил и средств, привлекаемых к проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Данные принципы могут успешно применяться медицинскими организациями различной ведомственной принадлежности при методическом

сопровождении, оказываемом медицинской службой Министерства обороны Российской Федерации в рамках межведомственного взаимодействия.

Литература

1. Дзобелова В. Б., Гиголоаева М. З., Дзеранова А. С. и др. Влияние коронавируса на экономику. // Экономика и предпринимательство. – 2020. – № 3. – С. 1306–1308.
2. Брико Н. И., Каграманян И. Н., Никифоров В. В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(2):4–12.
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Версия 9 (26.10.2020): временные методические рекомендации. Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_2020.pdf (дата обращения – 1.12.2020).
4. Шелканов М. Ю., Попова А. Ю., Дедков В. Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (NIDOVIRALES: CORONAVIRIDAE). Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–246.
5. Шамшева О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-COV-2). Детские инфекции. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 5–6.
6. Львов Д. К., Гулюкин М. И., Забережный А. Д., Гулюкин А. М. Формирование популяционного генофонда потенциально угрожающих биобезопасности зоонозных вирусов. Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 243–258.
7. Осидак Л. В., Дриневский В. П., Данини Г. В., Мурадян А. Я. и др. Внутрибольничные инфекции у детей и роль коронавирусов в их возникновении. // Детские инфекции. – 2020. – № 2. – С. 16–21.
8. Болдырева, М. Н. Вирус SARS-COV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 3. – С. 197–205.
9. Профилактика коронавирусной инфекции COVID-2019: санитарно-эпидемиологические правила 3.1.3597-20. Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74077903> (дата обращения – 1.12.2020).
10. Харченко Е. П. Коронавирус SARS-COV-2: сложности патогенеза, поиски вакцин и будущее пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(3):4–20.
11. История медико-профилактического дела и медико-профилактических наук в Вооруженных Силах России: монография. П. И. Мельниченко, ред. – М.: Изд. ГЦ ГСЭН МО РФ. – 2004. – 414 с.
12. Ланцов Е. В., Кузин А. А., Кобылкин Д. В. и др. Применение сил и средств военных санитарно-профилактических организаций при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций: эпидемиологические и организационные аспекты. // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, № 7. – С. 39–46.
13. Костюченко, С. В. УФ-технологии для обеззараживания воды, воздуха и поверхностей: принципы и возможности / С. В. Костюченко, Ткачев А. А., Фроликова Т. Н. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(5):112–119.

References

1. Dzobelova V. B., Gigolaeva M. Z., Dzeranova A. S., et al. The impact of coronavirus on the economy. Economics and entrepreneurship. – 2020. – No. 3. – Pp. 1306–1308 (In Russ.).
2. Briko NI, Kagramanyan IN, Nikiforov VV, et al. The COVID-19 Pandemic. Measures to combat its spread in the Russian Federation. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2020;19(2):4–12 (In Russ.).
3. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-2019. Version 9 (26.10.2020): temporary methodic recommendations Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_2020.pdf (In Russ.).
4. Shelkanov M. Yu., Popova A. Yu., Dedkov V. G., et al. History of studying and modern classification of coronaviruses (NIDOVIRALES: CORONAVIRIDAE). Infection and immunity. – 2020. – Vol. 10, No. 2. – Pp. 221–246 (In Russ.).
5. Shamsheva O. V. New coronavirus COVID-19 (SARS-COV-2). Children's infections. – 2020. – Vol. 19, No. 1. – S. 5–6 (In Russ.).
6. Lvov D. K., Gulyukin M. I., Zaberzhnyy A. D., Gulyukin A. M. Formation of the population gene pool of zoonotic viruses potentially threatening biosafety. Questions of virology. – 2020. – T. 65, Vol. 5. – P. 243–258 (In Russ.).
7. Osidak L. V., Drinevskiy V. P., Danini G. V., Muradyan A. Ya., et al. Hospital-acquired infection in children and the role of coronaviruses in their occurrence. Children's infections. – 2020. – No. 2. – P. 16–21 (In Russ.).
8. Boldyrev, M. N. The virus SARS-COV-2 and other coronaviruses epidemic: pathogenetic and genetic factors in the development of infections. // Immunology. – 2020. – Vol. 41, No. 3. – P. 197–205 (In Russ.).
9. Prevention of coronavirus infection COVID-2019: sanitary and epidemiological rules 3.1.3597-20. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74077903> (In Russ.).
10. Kharchenko EP. SARS-COV-2 Coronavirus: difficulties of pathogenesis, search for vaccines and the future of the pandemic. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2020;19(3):4–20 (In Russ.).
11. History of medico-preventive Affairs and medico-preventive Sciences in the Armed Forces of Russia: monograph. Ed.: P. I. Melnichenko. Moscow: 2004. – 414 p. (In Russ.).
12. Lantsov E. V., Kuzin A. A., Kobylkin D. V., et al. Use of forces and means of military sanitary and preventive organizations in the elimination of the consequences of emergency situations: epidemiological and organizational aspects. Military medical journal. – 2018. – Vol. 339, No. 7. – Pp. 39–46 (In Russ.).
13. Kostuchenko SV, Tkachev AA, 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.).

Об авторах

- **Александр Александрович Кузин** – д. м. н., доцент, доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (911) 902-12-14, paster-spb@mail.ru, ORCID – 0000-0001-9154-7017.
- **Евгений Владимирович Ланцов** – к. м. н., преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (960) 460-19-83, lantsov83@mail.ru. ORCID – 0000-0001-7462-173X.
- **Александр Петрович Юманов** – к. м. н., доцент кафедры управления военным здравоохранением филиала Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ORCID – 0000-0001-8516-4546.
- **Александр Сергеевич Кучеров** – заместитель начальника ФГКУ «Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (специального назначения)» Министерства обороны Российской Федерации. +7 (917) 521-17-76, alik.sender@mail.ru. SPIN – 3343-0306.
- **Сергей Владимирович Артебякин** – адъюнкт при кафедре общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (982) 619-13-12, asvdcc@rambler.ru. ORCID – 0000-0001-9392-2220.
- **Денис Александрович Жарков** – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. ORCID – 0000-0001-5690-2861.
- **Павел Валентинович Куликов** – преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. +7 (931) 542-86-24, kpvsel@mail.ru. ORCID – 0000-0003-1884-049X.
- **Игорь Олегович Волюнков** – начальник санитарно-эпидемиологического отделения ФБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. +7 (926) 292-47-01.
- **Дмитрий Юрьевич Пишугин** – начальник 637 ЦГСЭН Министерства обороны Российской Федерации – главный государственный врач Черноморского Флота. +7 (978) 007-09-10, dmitrii_pishugin@mail.ru. ORCID – 0000-0002-5794-1317.

Поступила: 11.12.2020. Принята к печати: 20.04.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander A. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), associate Professor, associate professor of the department of general and military epidemiology of Military medical Academy. +7 (911) 902-12-14, paster-spb@mail.ru. ORCID – 0000-0001-9154-7017.
- **Evgeny V. Lantsov** – Cand. Sci. (Med.), lecturer at the department of general and military epidemiology of Military medical Academy. +7 (960) 460-19-83, lantsov83@mail.ru. ORCID-0000-0001-7462-173X.
- **Alexandr P. Yumanov** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of military health management of the branch of Military medical Academy. +7 (995) 900-20-74, yuman-1980@yandex.ru. ORCID – 0000-0001-8516-4546.
- **Alexander S. Kuchero** – deputy head of the Main center for state sanitary and epidemiological surveillance of the Ministry of defense of the Russian Federation. +7 (917) 521-17-76, alik.sender@mail.ru, SPIN – 3343-0306.
- **Sergey V. Artebyakin** – graduate student at the department of general and military epidemiology of Military medical Academy. +7 (982) 619-13-12, asvdcc@rambler.ru. ORCID-0000-0001-9392-2220.
- **Denis A. Zharkov** – Cand. Sci. (Med.), lecturer of the department general and military epidemiology of Military medical Academy. ORCID – 0000-0001-5690-2861.
- **Pavel V. Kulikov** – lecturer at the department of general and military epidemiology of Military medical Academy. +7 (931) 542-86-24, kpvsel@mail.ru. ORCID-0000-0003-1884-049X.
- **Igor O. Volynkov** – head of the sanitary and epidemiological department of the main military clinical hospital named after academician N. N. Burdenko of the Ministry of defense of the Russian Federation. +7 (926) 292-47-01.
- **Dmitry Yu. Pishugin** – head of 637 center of state sanitary and epidemiological surveillance of the Ministry of defense of the Russian Federation-chief state doctor of the Black sea Fleet. +7 (978) 007-09-10, ORCID – 0000-0002-5794-1317.

Received: 11.12.2020. Accepted: 20.04.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Менингококковая инфекция в г. Новосибирске: изменение эпидемиологии и проблемы профилактики

И. Я. Извекова^{*1}, Л. В. Самойлова², Л. Ю. Чернышева³, О. А. Симкина⁴,
Т. Ю. Ивлева⁵, Е. И. Краснова¹, У. А. Архипова⁵

¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия

²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области, г. Новосибирск, Россия

³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области», г. Новосибирск, Россия

⁴ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 3», г. Новосибирск, Россия

⁵ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника № 2», г. Новосибирск, Россия

Резюме

Актуальность. Менингококковая инфекция является относительно редкой, но по-прежнему потенциально смертельной и инвалидизирующей инфекцией, поражающей преимущественно исходно здоровых людей всех возрастных групп, повсеместно оставаясь важной проблемой общественного здравоохранения. **Цель исследования** – анализ многолетней динамики заболеваемости МИ в Новосибирской области (НСО); выявление и исследование факторов, определивших изменение заболеваемости МИ в 2019 г. на территории области. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости населения Новосибирской области в 1992–2019 гг. с использованием статистических отчетных форм № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»; государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ» в 1998–2015 гг., и по НСО за 2005–2019 гг. **Результаты и обсуждение.** Анализ эпидемиологических закономерностей МИ в НСО выявил наличие существенных колебаний показателей заболеваемости с многократными заменами лидирующих штаммов менингококка при отсутствии иммунитета ко всем основным возбудителям МИ у подавляющего большинства жителей региона (от 60% до 82,92% населения в разные годы оставались серонегативны к менингококку серогруппы А, 100% – к серогруппе С). Одновременно с изменением эпидемической ситуации по МИ в НСО в 2019 г. зарегистрирована тенденция к росту заболеваемости МИ в течение 2016–2019 гг. и во всех регионах Средней Азии, откуда продолжается приток трудовых мигрантов с семьями. В качестве противоэпидемических мер в группах риска применена вакцинация преимущественно против менингококка серогруппы А в сочетании с химиопрофилактикой у контактных лиц. **Заключение.** Для НСО (г. Новосибирска) характерны: динамические изменения циркулирующих серогрупп менингококка; наличие беженцев и мигрантов с высоким риском инфицирования местными штаммами и заноса новых, в том числе гипервирулентных, штаммов из регионов на пути транзита; высокий риск повторных вспышек и дальнейшего осложнения эпидемической ситуации. Необходимо формирование региональной программы вакцинопрофилактики с учетом изменчивости этиологии МИ и наиболее эффективных стратегий профилактики.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, вакцинация, серомониторинг, эпидемиология

Конфликт интересов: И. Я. Извекова – получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Санофи»; Е. И. Краснова – получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер»; Т. Ю. Ивлева – получение гонораров за чтение лекций от компаний «Пфайзер», «Санофи», «МСД»; У. А. Архипова, Л. В. Самойлова, Л. Ю. Чернышев, О. А. Симкина конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Извекова И. Я., Самойлова Л. В., Чернышева Л. Ю. и др. Менингококковая инфекция в Новосибирске: изменение эпидемиологии и проблемы профилактики. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 60–75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-60-75>.

^{*} Для переписки: Извекова Ирина Яковлевна, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52. +7 (383) 218-19-95, +7 (913) 709-70-91, izvekova@inbox.ru. ©Извекова И. Я. и др.

^{**} For correspondence: Izvekova Irina Y, Dr. Sci. (Med.), Professor Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. +7 (383) 218-19-95, +7 (913) 709-70-91, izvekova@inbox.ru. ©Izvekova IYa et al.

Meningococcal Infection in Novosibirsk: Changes in Epidemiology and Prevention ProblemsIYa Izvekova^{**1}, LV Samoilova², LYU Chernyshova³, OA Simkina⁴, Tyu Ivleva⁵, El Krasnova⁴, UA Arkhipova⁵¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia² Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia³ Center for Hygiene and Epidemiology in the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia⁴ Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia⁵ City Clinical Polyclinic No. 2, Novosibirsk, Russia**Abstract**

Relevance. Meningococcal disease is a relatively rare but still potentially fatal and disabling infection, affecting primarily healthy people of all age groups, and remains an important public health problem. **Aims.** The aim of the study was to analyze the long-term dynamics of the incidence of MI in the Novosibirsk region (NSO; identification and study of the factors that determined the change in the incidence of MI in 2019 in the region. **Materials & Methods.** A retrospective comparative epidemiological analysis of the incidence of the population of the Novosibirsk region in 1992–2019 was carried out, using statistical reporting forms No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases»; state reports «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation» for 1998–2015, and according to the NSO for 2005–2019. **Results.** An analysis of the epidemiological patterns of MI in the NSO revealed the presence of significant fluctuations in the incidence rates with multiple replacements of the leading strains of meningococcus, in the absence of immunity to all the main pathogens of MI in the vast majority of the region's inhabitants (from 60% to 82.92% of the population in different years remained seronegative to meningococcus serogroup A, 100% of the examined are seronegative to serogroup C). Simultaneously with the change in the epidemic situation in MI in the NSO in 2019, a tendency towards an increase in the incidence of MI was registered during 2016–2019 and in all regions of Central Asia, from where the influx of labor migrants with their families continues. As anti-epidemic measures in risk groups, vaccination was used mainly against meningococcus serogroup A in combination with chemoprophylaxis in contact persons.

Conclusion. The NSO (Novosibirsk) is characterized by: dynamic changes in the circulating serogroups of meningococcus, the presence of refugees and migrants with a high risk of infection with local strains and the introduction of new ones, including hypervirulent strains from regions on the transit route; high risk of repeated outbreaks and further complication of the epidemic situation. It is necessary to form a regional vaccine prophylaxis program, taking into account the variability of the etiology of MI and the most effective prevention strategies.

Keywords: meningococcal infection, vaccination, seromonitoring, epidemiology

Conflict of interests: I. Ya. Izvekova – receiving royalties for lecturing from Pfizer, Sanofi; E.I. Krasnova – receiving royalties for lecturing from Pfizer; T. Yu. Ivleva – receiving royalties for lecturing from the companies Pfizer, Sanofi, MSD; U. A. Arkhipova, L. V. Samoilova, L. Yu. Chernyshev, O. A. Simkina – no conflict of interest to declare.

For citation: Izvekova IYa, Samoilova LV, Chernyshova LYU et al. Meningococcal infection in Novosibirsk: changes in epidemiology and prevention problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 60–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-60-75>.

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) является относительно редкой, но по-прежнему потенциально смертельной и инвалидизирующей инфекцией, поражающей преимущественно исходно здоровых людей всех возрастных групп, повсеместно оставаясь важной проблемой общественного здравоохранения. Основное значение для снижения летальности имеют своевременная диагностика и раннее лечение парентеральными антибиотиками в профильном стационаре, при этом диагностика МИ в первые часы болезни объективно трудна из-за схожести ее клиники с симптомами многих других, менее тяжелых инфекций. В отсутствие терапии МИ завершаются, за редким исключением, летально; фульминантные формы септической инфекции в 10–40% могут завершаться смертью или инвалидностью даже при проведении адекватной терапии [1–4].

Возбудитель МИ *Neisseria meningitidis* передается воздушно-капельным путем, колонизирует носоглотку с развитием здорового носительства, распространенность которого варьируется в широких пределах в зависимости от возраста, достигая пика у подростков [5,6]. Продолжительность носительства зависит от условий организма хозяина

и окружающей среды и может длиться от нескольких недель до месяцев [7], приводя к развитию генерализованных форм инфекции (ГФМИ) у ≈1% носителей. Факторы риска менингококковой инфекции включают возраст [8,9], социальные активность и контакты [10], курение и поцелуи [9], а также ряд состояний иммунной компрометации [11]. Распространению менингококка благоприятствуют и другие хорошо изученные факторы: тесные контакты и скученность в общежитиях, казармах, плохие социально-экономические условия проживания; особо вирулентные штаммы возбудителя; сопутствующие вирусные ко-инфекции; плохое питание; загрязнение воздуха; жаркие и сухие климатические условия и пр. Группа наибольшего риска ГФМИ – дети в возрасте до 5 лет, но поражаются и все другие возрастные группы, что особенно заметно во время вспышек [12].

Вспышки МИ (согласно определению, множественные случаи заболевания в популяции, вызываемые одной и той же серогруппой *Neisseria meningitidis* в течение короткого периода времени) за последнее десятилетие описаны во многих странах мира (например, не менее 7 вспышек MenC ST-11 в Польше с 2002 г. по 2011 г. [13]; в феврале 2015 г. вспышка MenB в колледже США – 44 случая

на 100 тыс. учащихся, при среднемноголетнем уровне (СМУ) заболеваемости в США – 0,15 на 100 тыс. человек в возрасте 17–22 лет [14]; в июле 2017 г. вспышка MenW в Австралии – 10,9 на 100 тыс. человек в возрасте до 15 лет, при 0–2 случаях в год в этой же популяции в течение 2011–2015 гг. [15]; крупнейшая глобальная вспышка MenC с декабря 2016 г. по июнь 2017 г. в северной части Нигерии, где было зарегистрировано 14 518 подозреваемых случаев и 1166 случаев смерти [16], и т.д).

В последнее десятилетие в отдельную концепцию общественного здравоохранения выделена медицина массовых мероприятий, предполагающая максимальный риск инфицирования людей целым рядом инфекционных патогенов в условиях высокой концентрации участников в определенном месте для конкретной цели. Среди многочисленных инфекционных заболеваний, связанных с такими мероприятиями, инфекции дыхательных путей выделены ВОЗ в приоритетную проблему. В этой группе в качестве особой и критической отмечены ГФМИ, учитывая возникновение задокументированных вспышек во время хаджа и умры, а также при других религиозных, спортивных и музыкальных мероприятиях [17–20]. Одним из наиболее злободневных аспектов медицины массовых мероприятий в настоящий момент становится рост числа международных мигрантов, прежде всего беженцев и вынужденных переселенцев с детьми, подвергающихся высокому риску инфекционных заболеваний как на всем пути транзита, так и в пункте назначения [21–23].

Цель исследования – анализ многолетней динамики заболеваемости МИ в НСО; выявление и исследование факторов, определивших изменение заболеваемости МИ в 2019 г. на территории области.

Материалы и методы

Ретроспективный сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости населения Новосибирской области в 1992–2019 гг. с использованием статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»; государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ» за 1998–2015 гг., государственных докладов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Новосибирской области» в 2005–2019 гг.

Результаты эпидемиологического анализа за более чем двадцатилетний период (1992–2015 гг.) нами были опубликованы ранее и освещали динамику развития эпидемиологической ситуации в НСО и областях, граничащих с НСО [24].

Дизайн исследования

Ретроспективное эпидемиологическое сравнительное исследование.

Условия проведения исследования

Исследования проводились с января по сентябрь 2020 г. с использованием данных Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области (Новосибирск), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области» (Новосибирск), ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 3», (Новосибирск), ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №2» г. Новосибирск. В исследование включили эпидемиологические данные за 1992–2019 гг., клинические данные, данные эпидемиологических исследований и серомониторинга населения НСО за 2019.

Формирование выборки исследования

Для анализа использовались статистические данные, отражающие заболеваемость на территории НСО.

Характеристики выборки (групп) исследования

Неприменимо.

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости ГФМИ в НСО в сравнении со статистическими показателями 2019 г.

Известно, что многолетняя динамика заболеваемости населения определяется причинными факторами, как действующими постоянно, так и проявляющимися периодически, эпизодически. Постоянно действующие факторы определяют прямолинейную тенденцию в динамике заболеваемости, периодически проявляющиеся – периодичность и интенсивность циклических изменений, а эпизодические могут привести к появлению эпидемических вспышек или, напротив, к существенному снижению заболеваемости в связи с применением эффективных профилактических мер [25].

Ранее нами было показано [24], что динамика заболеваемости МИ на территории Новосибирской области за длительный промежуток времени (с 1992 г.), при общей поступательной устойчивой тенденции к снижению, характеризовалась колебаниями с периодами в 4–7 лет; подъемы заболеваемости с повышением показателя выше 3,0 на 100 тыс. населения отмечены в 1992 г. (6,7); 1997 г. (3,07); 1999 г. (4,1); 2005 г. (3,1).

В 2019 г. в НСО зарегистрировано 90 случаев менингококковой инфекции, показатель заболеваемости МИ составил 3,22 на 100 тыс. населения, что в 5 раз выше показателя 2018 г. (0,65) [26]. Заболеваемость МИ в 2019 г. оказалась в 4,1 раза

выше СМУ за предшествующие 5 лет (0,78) и в 4,4 раза – по РФ (0,74), а также в 3,7 раза по Сибирскому федеральному округу (СФО, 0,86). Доля ГФМИ от общего числа заболеваний менингококковой инфекцией в 2019 г. достигла 94,4% (83,3% – в 2018 г., 78,6% – в 2017 г.). Уровень заболеваемости ГФМИ в 2019 г. составил 3,04 на 100 тыс. населения (0,54 – в 2018 г.), что в 5,1 раза выше СМУ по НСО за предшествующие 5 лет (0,60), в 5,2 раза – по РФ (0,59) и в 3,8 раза – по СФО (0,80), рисунок 1.

Заболеваемость МИ, вызванной различными серотипами менингококков, постоянно изменяется во всем мире, и в отдельных странах, и на отдельных территориях не только из-за отличий в подходах к вакцинации и антибактериальной терапии, но и из-за сложных и недостаточно изученных изменений эпидемиологии инфекции, в том числе ряда социальных факторов [24,27].

Согласно основам эпидемиологии [25], социальные и природные условия, определяющие фазы эпидемического процесса, выделены в 3 группы: а) факторы «перемешивания» людей: формирование коллективов, естественные и искусственные миграции; б) факторы, определяющие активизацию механизма передачи возбудителя; в) факторы, снижающие иммунитет и резистентность уязвимого организма.

Сезонные подъемы заболеваемости МИ считаются связаны с социальными факторами, в том числе с миграционными процессами.

Цикличность МИ, предполагается, не привязана к социальным факторам и обусловлена, скорее, эволюционной изменчивостью менингококка, изменением его антигенной структуры и инфек-

ционно-иммунологическим взаимодействием вирулентности возбудителя и коллективного иммунитета к нему [27–29].

Нами выполнен анализ эпидемического процесса МИ на территории области, причин и условий подъема заболеваемости по интенсивности, группам населения, территории и во времени.

Эпидемиологические особенности основной пораженной группы

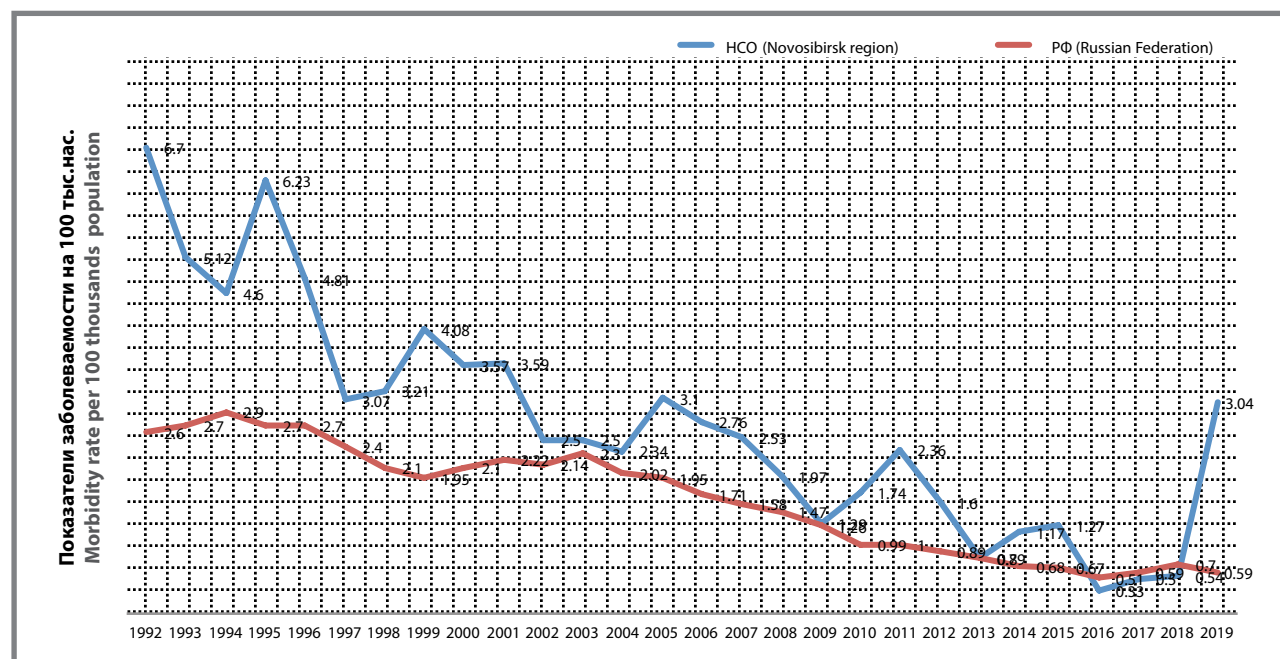
В 2019 г. из 90 случаев МИ в 66 (73,3%) инфекция зарегистрирована у лиц из национальностей ближнего зарубежья (преимущественно приезжие из Таджикистана), постоянно проживающих на территории Новосибирска. Из 66 заболевших у 65 человек (98,5%) развилась ГФМИ. Гендерное распределение МИ в 2019 г. – 61,1% мужчин и 38,9% женщин (в 2018 г. – 50% : 50%). Распределение заболевших ГФМИ по социальному положению показало, что преобладала группа неорганизованных детей – 45,6%; доля неработающих взрослых и учащихся составила по 14,4%; доля организованных детей и работающих взрослых – по 10%, пенсионеров – 1,1%.

Заболеваемость МИ регистрировалась в 8 административных территориальных образованиях области и в г. Новосибирске, однако большинство пораженных лиц проживало на территории двух районов Новосибирска – Дзержинского и Октябрьского (рис. 2 и 3).

Большинство приезжих было объединено общением в мечети, расположенной в Дзержинском районе, во время проведения мусульманского поста и праздника Рамадан (06.05.–04.06.2019).

Рисунок 1. Заболеваемость ГФМИ в НСО и РФ в 1992–2019 гг.

Figure 1. IMD morbidity in Novosibirsk region and Russian Federation during 1992–2019



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 2. Распределение районов Новосибирска по числу заболевших МИ в 2019 г.
Figure 2. Distribution of districts of Novosibirsk by the number of MI cases in 2019

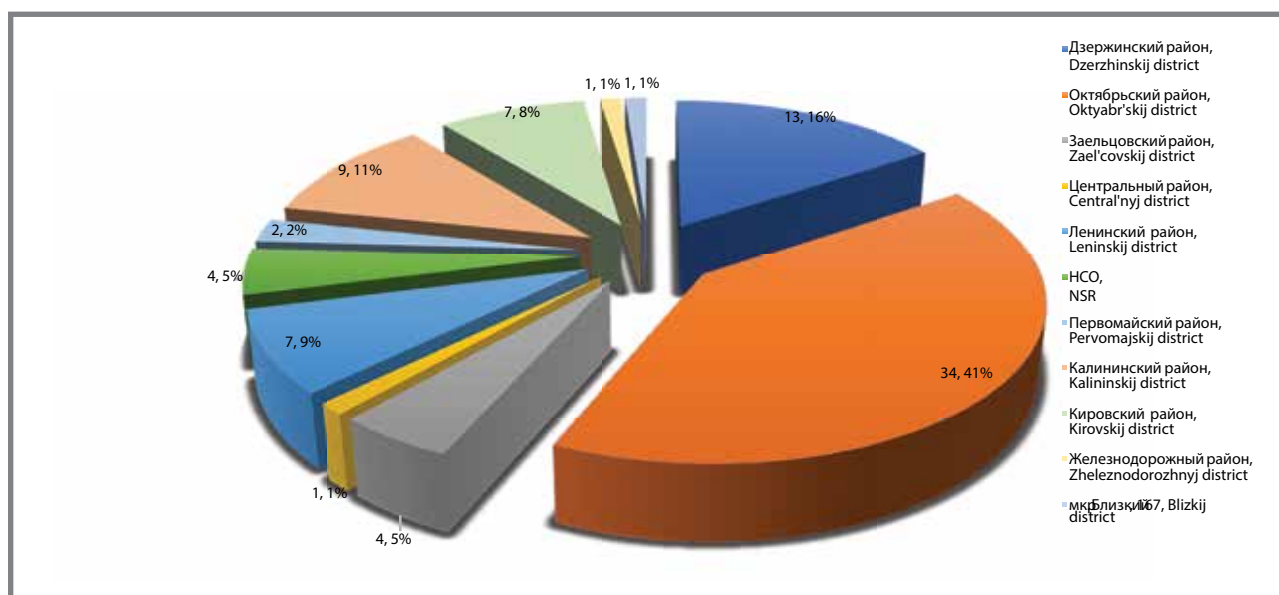


Рисунок 3. Карта Новосибирска с делением по районам города
Figure 3. Map of Novosibirsk with division by city districts



Среди пораженных лиц прибыли в Новосибирск в течение 20 дней до заболевания – 2 человека, в течение 2 месяцев – 1 человек, остальные проживали в городе более 6 месяцев. Наличие у большинства прихожан мечети семей с детьми при стесненных условиях проживания и переуплотнении привело к вторичному распространению инфекции среди детей и взрослых. Из числа заболевших МИ дети до 14 лет составили 66,7% (46 человек); неорганизованные дети занимали ведущее место в структуре заболевших МИ.

Причиной вторичного распространения МИ могли стать не только условия проживания, но и само проведение праздничных мероприятий по традиционным национальным обычаям, когда в дни празднования приглашается в гости большое количество людей (даже малознакомые лица). Учитывая то, что г. Новосибирск – мегаполис, нельзя исключить и возможность заражения в других местах: так, при сборе эпидемиологического анамнеза заболевшие люди отмечали, кроме посещения мечети, еще и посещение супермаркетов и рынков (продовольственных, вещевых): в апреле 40,0% заболевших, в мае – 13,3 %, в июне – 24,4%.

Известно, что при одномоментном заражении в очаге случаи заболевания появляются по истечении минимального инкубационного периода болезни [25]. Наибольшее число заболеваний приходится на средний инкубационный период. Заболевания, возникшие за пределами колебаний инкубационного периода, являются результатом вторичных заражений (рис. 4). Цель профилактики в очаге – уменьшение вторичных случаев инфекции.

Первые спорадические случаи МИ в Новосибирске в 2019 г. отмечены в январе (1 ребенок, житель Дзержинского района, методом ПЦР в реальном времени выявлена ДНК *Neisseria meningitidis* в ликворе, менингококк не типирован),

феврале (2 взрослых, жители Кировского района г. Новосибирска, менингококки типированы – *Neisseria meningitidis* B и Y), марте (3 – дети приезжих из Таджикистана, жители Октябрьского района г. Новосибирска, менингококк типирован у одного – *Neisseria meningitidis* Y/W). Интенсивный подъем заболеваемости с вовлечением лиц из национальной диаспоры начался во второй половине апреля и совпал с праздничными днями; общей характеристикой в эпидемиологическом анамнезе стало посещение мечети членами семей и праздничные мероприятия.

Заболеваемость по датам обращения, в том числе в период максимального подъема (апрель–июнь 2019 г.), отражена на рисунке 4, согласно срокам госпитализации пациентов с ГФМИ в инфекционные больницы г. Новосибирска по неделям года.

Соотношение по национальности русские : таджики среди госпитализированных детей составило 6:46, взрослых – 9:21.

Согласно критериям CDC 2005, вспышкой МИ в конкретном сообществе считается возникновение трех или более подтвержденных или вероятных случаев менингококковой инфекции в течение < 3 месяцев среди лиц, проживающих в одном районе, не имеющих прямого контакта в определенной группе населения, что приводит к уровню заболеваемости ≥ 10 на 100 тыс. популяции [30]. При вспышках на уровне сообщества пациенты не имеют иной общей принадлежности, кроме как к одному конкретному сообществу. Группу риска в этом случае можно определить как наименьшую

географически непрерывную популяцию, которая включает всех (или почти всех) представителей. Обычно это население района, города или округа, численность популяции в котором определяется по данным переписи. Таким образом, исходя из общемировых критериев вспышки заболеваний МИ, в 2019 г. в г. Новосибирске имела место вспышка МИ в диаспоре мигрантов из Таджикистана, определившая изменение эпидемической ситуации по МИ в НСО.

Динамика возрастной структуры ГФМИ и летальности за многолетний период представлена на рисунке 5. В 2019 г. по сравнению с предыдущими годами возрастная структура заболевших МИ изменилась (рис. 5 и 6).

Известно, что заболеваемость МИ варьирует с возрастом, при этом самые высокие показатели обычно наблюдаются среди детей раннего возраста; второй подъем заболеваемости приходится на подростков и молодых людей, составляя в некоторых странах почти треть от общего числа случаев МИ (например, в Австрии, Чехии, Финляндии и Швеции в 2016 г.) [31]. В НСО на протяжении всего периода наблюдения дети до 14 лет составляли основную поражаемую популяцию: их удельный вес в возрастной структуре больных ГФМИ колебался от 77,3% (2001 г.) до 57,8% (2008 г.) [24].

Согласно СП РФ 3.1.3542-18, предвестниками осложнения эпидемиологической ситуации на территории являются не только увеличение заболеваемости ГФМИ в 2 раза по сравнению с предыдущим годом (эпидемический подъем), но и увеличение доли детей старшего возраста, подростков и лиц

Рисунок 4. Интенсивность поступления пациентов (дети и взрослые) с ГФМИ в инфекционные больницы г. Новосибирска в 2019 г. по неделям года, в том числе – в период максимального подъема заболеваемости (апрель–июнь 2019 г.)

Figure 4. Intensity of admission of patients (children and adults) with IMD to infectious diseases hospitals in Novosibirsk in 2019 by week of the year – including during the period of the maximum rise in incidence (April–June 2019)

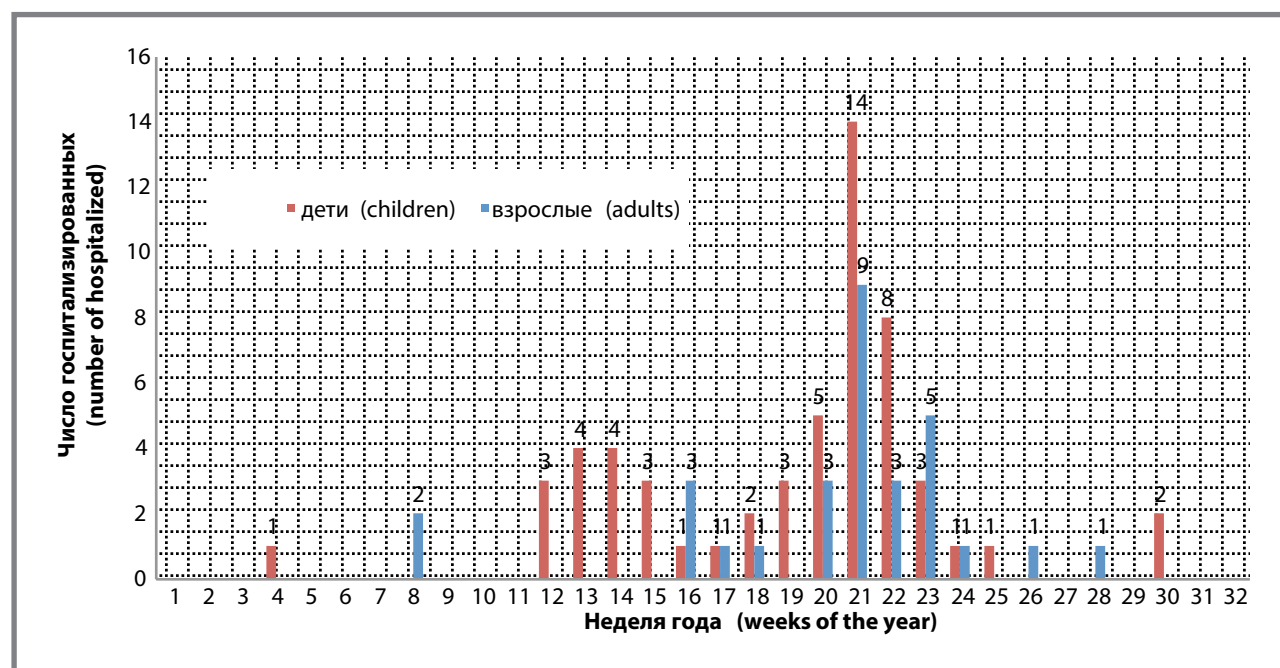


Рисунок 5. Динамика возрастной структуры ГФМИ и общей летальности в НСО за многолетний период, 1991–2019 гг.

Figure 5. Dynamics of the age structure of the IMD and the general mortality rate in the NSO over period, 1991–2019.

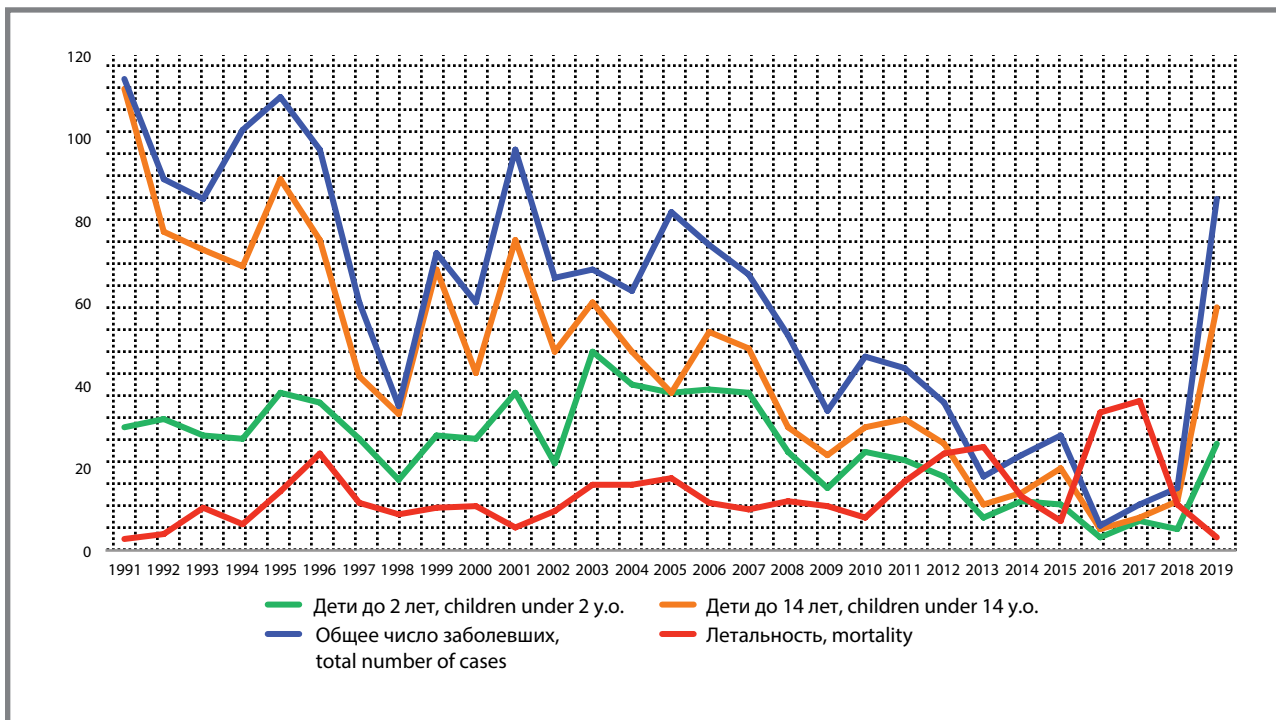
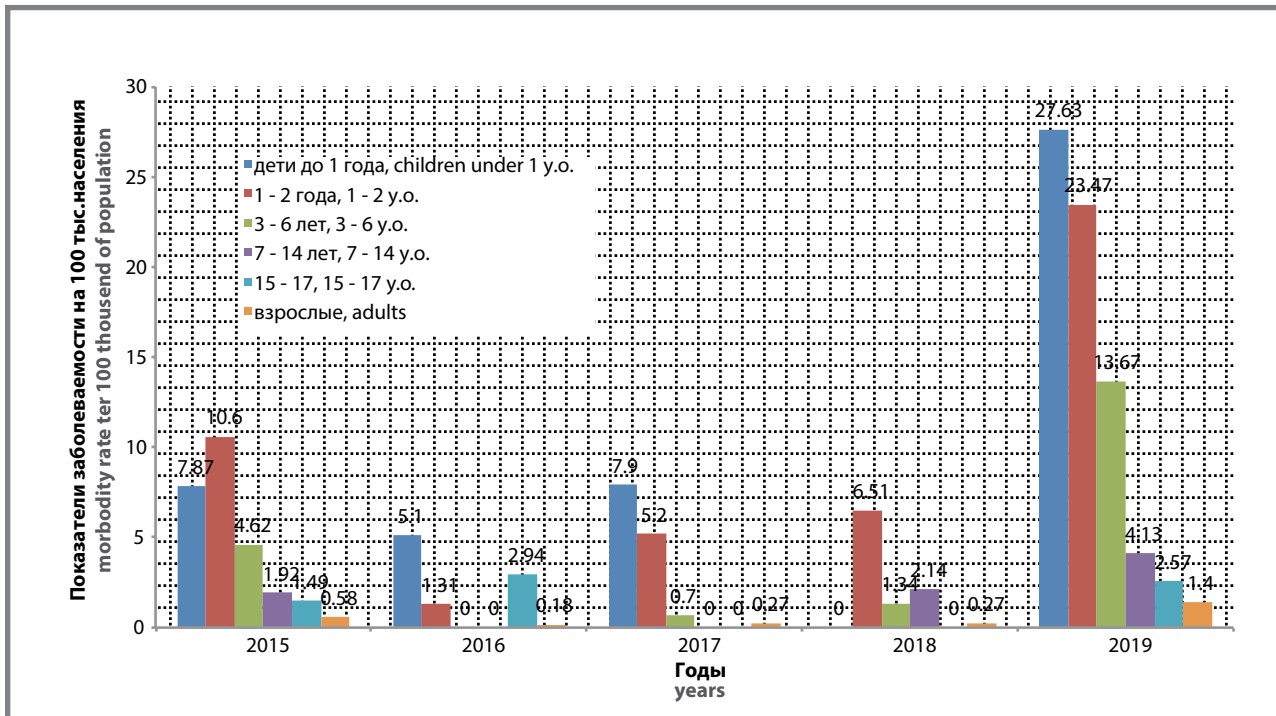


Рисунок 6. Динамика заболеваемости МИ в различных возрастных группах за 5 лет, 2015–2019 гг.

Figure 6. Dynamics of the incidence of MI in different age groups for 5 years, 2015–2019



в возрасте 18–25 лет в общей возрастной структуре заболевших в 2 раза; рост случаев МИ в образовательных учреждениях и появление очагов с двумя и более случаями заболеваний ГФМИ [32].

На долю детского населения до 17 лет (в целом) по Новосибирской области в 2019 году пришлось 65,6% (59 случаев) от всех заболеваний

МИ и 69,4% от случаев ГФМИ. Показатель заболеваемости МИ среди детей в возрасте до 17 лет в 2019 г. увеличился в 4,8 раза и составил 10,2 (2,11 – в 2018 г., 1,44 – в 2017 г.) на 100 тыс. населения, что в 4,3 раза выше СМУ в НСО за предшествующие 5 лет (2,38), выше показателя по РФ в 4,8 раза (2,12), в 3,9 раза – по СФО (2,62).

Среди детей в возрасте до 14 лет зарегистрировано 57 случаев менингококковой инфекции; показатель заболеваемости – 11,39 на 100 тыс. контингента, что в 4,7 раза выше показателя по НСО 2018 г. (2,43), а также в 4,4 раза выше СМУ по НСО за предшествующие 5 лет (2,57) и в 5 раз – по РФ (2,27).

Доля заболевших МИ детей в возрасте до 6 лет в 2019 г. составила 82,5% (2018 г. – 58,3%, 2017 г. – 100%) от всех заболевших МИ детей.

Детальный анализ динамики заболеваемости МИ и ГФМИ в различных возрастных группах за последние 5 лет (с 2015г. по 2019 г.) представлен на рисунке 6. Очевидно, что в 2019 г. по сравнению с предыдущим имел место выраженный рост МИ во всех возрастных группах: среди детей в возрасте до 1 года – более чем в 20 раз, от 1 года до 2-х лет – в 3,6 раза, от 3-х до 6 лет – более чем в 10 раз, от 7 до 14 лет – в 1,9 раза, от 18 лет и старше – более 5 раз.

Среди детей в возрастной группе до 1 года зарегистрировано 9 случаев заболевания, показатель составил 27,63 (в 2018 г. – дети до года не болели МИ, в 2017 г. – 7,9 на 100 тыс. контингента). Удельный вес заболевших этой возрастной группы в структуре заболеваемости ГФМИ детей в возрасте до 14 лет составил 15,8% (37,5% – в 2017 г.).

В возрастной группе детей 1–2 лет зарегистрировано 17 случаев заболевания, показатель – 23,47, что в 3,6 раза выше показателя 2018 г. – 6,51 (2017 г. – 5,2). Удельный вес заболевших этой возрастной группы в структуре заболеваемости ГФМИ детей до 14 лет – 29,8% (41,7% – в 2018 г., 50,0% – в 2017 г.).

Высокий уровень заболеваемости зарегистрирован среди детей 3–6 лет – 21 случай, показатель составил 13,67 на 100 тыс. контингента, что в 10,2 раза выше показателя 2018 г. – 1,34 (2017 г. – 0,7). Удельный вес заболевших этой возрастной группы в структуре заболеваемости ГФМИ детей до 14 лет – 36,8% (16,7% – в 2018 г., 12,5% – в 2017 г.).

Среди детей в возрасте 7–14 лет заболеваемость МИ увеличилась в 1,9 раза (10 случаев), показатель заболеваемости 4,13 на 100 тыс. контингента (в 2018 г. – 2,14, в 2017 г. – 0). Удельный вес заболевших этой возрастной группы в структуре заболеваемости ГФМИ детей до 14 лет – 17,5% (41,7% – в 2018 г.).

Среди подростков 15 – 17 лет зарегистрировано 2 случая заболевания – 2,57 на 100 тыс. контингента (2017–2018 гг. – 0) [33].

Существенное значение в анализе эпидемической ситуации имеет характеристика выявленных очагов МИ: при спорадической заболеваемости в очагах регистрируется по 1 случаю ГФМИ, в исключительных случаях – по 2 [32]. Во время эпидемического подъема в 86 – 98% очагов возникает по одному случаю ГФМИ, в 2–14% очагов – от 2 случаев ГФМИ и более.

В 2019 г. эпидемиологами установлено не менее 40 домашних очагов МИ: 37 очагов с 1 случаем МИ; 2 очага – с двумя случаями; 2 очага – с 4 случаями МИ. Так, в Октябрьском районе г. Новосибирска 16.04.2019 г. зарегистрирован семейный очаг менингококковой инфекции – четверо детей до 14 лет. У двух заболевших при лабораторном обследовании выделена *N. meningitidis* серогруппы А, в двух случаях результаты бактериологического обследования были отрицательными. Возникновению МИ способствовало переуплотнение – семья приезжих из Таджикистана проживала в одной комнате в 3-комнатной квартире. В Калининском районе г. Новосибирска 06.06. – 07.06.2019 г. зарегистрирован похожий семейный очаг МИ из четырех человек: 3 детей до 14 лет и 1 взрослый. При лабораторном обследовании выделена *N. meningitidis* серогруппы А.

В очагах было выявлено 975 контактных, из них обследовано 15,1% (147 человек). (2018 г. – 78,6% (401 человек), 2017 г. – 92,9% (130 человек), *N. meningitidis* высеяна у 3 человек – 2,0% (2018 г. – 6 человек (1,5%), 2017 г. – 4 человека (3,1%). Учитывая относительно невысокий процент обследованных людей в очагах, не исключается наличие не выявленных носителей *Neisseria meningitidis* в окружении больных. Длительность носительства не исследована.

Анализ носительства является неотъемлемой частью эпиднадзора, он важен для оценки истинного распространения и мониторинга инфекции, выявления группы людей, способствующих циркуляции менингококков. Установлено, что в различных эпидемических ситуациях от 5 до 25% населения составляют носители *N. meningitidis*. Паломники хаджа, как правило, имеют уровень носительства 5–10% [20,28]. Неблагоприятные условия проживания, скученность, влажность и загрязнение воздуха способствуют увеличению числа носителей. В семейных и школьных условиях доля бессимптомных носителей увеличивается с появлением случая ГФМИ [34], но при этом четкой взаимосвязи между долей носителей в популяции и заболеваемостью нет [35]. Исследование носительства помогает и в выборе менингококковых вакцин и определении популяции риска, а также в оценке эффекта вакцинации.

Несмотря на высокую актуальность и востребованность, исследований менингококкового носительства в уязвимых возрастах/группах населения и особенно среди мигрантов и беженцев, объективно мало во всем мире. Отсутствие исследований в целом связано с трудностями выборки и контроля репрезентативной популяции, однако выполнение подобных исследований – насущная потребность времени. Так, исследование носительства ряда возбудителей у мигрантов в Санкт-Петербурге продемонстрировало, что штаммы *C. diphtheriae* у трудовых мигрантов выделяли в 80 раз чаще, чем у постоянных жителей города; инфицированность

возбудителями бруцеллеза трудовых мигрантов из Узбекистана в 9 раз выше, чем местного населения, лиц из Таджикистана – в 60 раз выше. Показатель инфицированности трудовых мигрантов из Узбекистана и Таджикистана *C. burnetii* в 25 раз выше, чем у местного населения [36].

Согласно рекомендациям Global Meningococcal Initiative [37], именно исследования носительства при МИ дадут наиболее достоверную информацию об эффективности применяемых в разных странах программ иммунизации, а также о международном распространении штаммов и их устойчивости к антибиотикам.

Серогрупповой пейзаж менингококков и результаты серомониторинга населения

Многолетний мониторинг пейзажа менингококков в НСО свидетельствует о его постоянных изменениях: в 1995 г, 2005 г., 2009 г., 2014 г. и в 2017 г. на лидирующие позиции выходила серогруппа А, составив в 2014 г. 48%, в 2017 г. – 44,4% выделенных штаммов. В остальные годы доминировал преимущественно менингококк В, на его долю за все годы приходилось 37,7% от выделенных штаммов, на долю серогруппы С – в среднем 15,6% (при этом в 2018 г. менингококк С впервые за все время наблюдения лидировал в серогрупповом пейзаже в регионе).

В 2019 г. лабораторно расшифровано 57 (63,3%) из 90 случаев. В 2019 г. в НСО в очередной раз произошли изменения в структуре серогруппового распределения штаммов (рис. 7) за счет абсолютного доминирования менингококка серогруппы А, составившего 71,9% (2018 г. – 7,1%), при этом у заболевших лиц национальности ближнего зарубежья менингококк серогруппы А был выделен в 78,9%.

Другие серогруппы менингококка выявлялись в 2019 г. существенно реже, чем менингококк А:

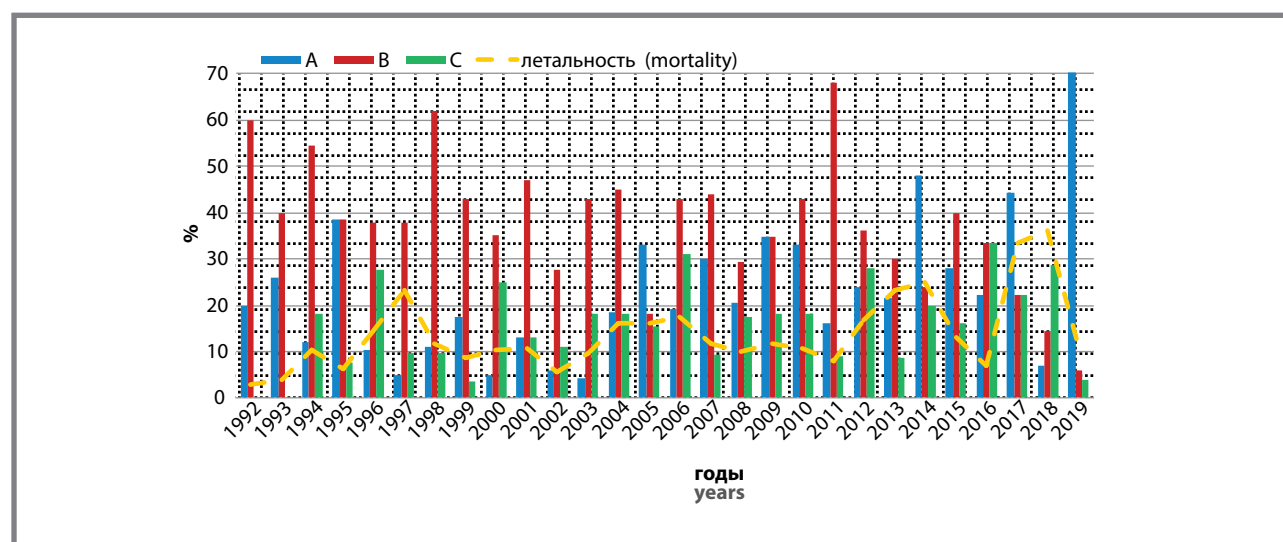
серогруппа Y – 7,0%, в том числе в 2 случаях сочетанная серогруппа NMY/W135 (2018 г. – 14,3%); серогруппа В – 5,3% (в 2018 г. – 14,3%); серогруппа С – 3,5% (2018 г. – 28,6%); прочие серогруппы: 12,3% – неагглютинирующий штамм *N. meningitidis* (2018 г. – 35,7%); отрицательный результат – 36,7% (2018 г. – 22,2%). Лабораторно подтверждены 61,2% случаев ГФМИ и в 100% – летальные исходы.

Согласно СП 3.1.3542-18, в РФ серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от лиц с диагнозом ГФМИ, представлена преимущественно серогруппами А, В, С в равных долях, отмечается также увеличение гетерогенности популяции менингококка, обусловленное ростом штаммов редких серогрупп (W, Y).

В 2019 г. в РФ в общей серогрупповой характеристике инвазивных штаммов преобладали *Neisseria meningitidis* серогруппы С (130 человек; 21,1%). У детей до 4 лет чаще выделяли серогруппу В, у лиц 15–19 лет – серогруппу С, у лиц 25–44 года – серогруппу А. В 30,7 % случаев серогрупповую характеристику определить не удалось (189 штаммов). В 2019 г. в стране продолжился рост числа случаев ГФМИ, вызванных менингококком серогруппы W [38].

В то же время серогрупповой пейзаж менингококков имеет территориальные отличия. Так, согласно исследованию этиологической характеристики МИ, в Москве [39] происходит постоянное динамическое изменение серогруппового распределения менингококков: если в 2014–2015 гг. в столице среди штаммов менингококка с установленной серогруппой доминировала серогруппа А (32,5–32,6% случаев инвазивных форм), то в 2016 г. – серогруппа W. Процент вызванных этой серогруппой ГФМИ в 2016 г. и 2017 г. составил соответственно 27,8% и 29,4%. Однако в 2018 г. в Москве вновь произошло увеличение

Рисунок 7. Удельный вес основных серогрупп менингококков, выделенных от больных ГФМИ с 1992 г. по 2019 г.
Figure 7. The proportion of the main serogroups of meningococci isolated from patients with IMD in 1992 to 2019



доли серогрупп А до 32,8% (в 2017 г. – 19,3%). Доля серогруппы W составила 31,9%.

Учитывая вовлечение в эпидемический процесс МИ в НСО национальной диаспоры, международных мигрантов, в том числе с возможностью пролонгированного носительства, представляет интерес структура серогруппового распределения штаммов менингококков на всем возможном пути транзита и в близко расположенных регионах. Мы провели анализ доступных статистических и литературных источников с целью уточнения этиологии МИ в Казахстане, Таджикистане, Киргизии, Узбекистане, Азербайджане.

Республика Казахстан (РК): граница РК и РФ проходит, в том числе, по территории НСО. Заболеваемость МИ в Казахстане в 2015 г. составила 2,45 на 100 тыс. населения. В 2016–2018 гг. в РК был отмечен рост заболеваемости менингококковой инфекцией. В 2018 г. вспышка МИ совпала с месяцем Рамадан [40]; было зарегистрировано 96 подтвержденных случаев МИ, из них с летальным исходом – 15, при этом в этиологическом спектре возбудителей в 2018 г. доминировала серогруппа А – 63%. Минздрав РК отмечает динамические изменения серогруппового распределения штаммов менингококков: в 2009–2015 гг. преобладала серогруппа В, в 2017 г. – 18,4% случаев ГФМИ были вызваны серогруппами W, X и Y [37,41]. По информации Минздрава РК, ежегодно 3–4 тысячи жителей Казахстана участвуют в хадже; Саудовская Аравия в эти дни принимает около 2 млн человек более чем из 160 стран мира [42]. Тесные контакты в условиях массовых мероприятий могут оказывать влияние на циркулирующие штаммы.

Азербайджан: показатель заболеваемости МИ – 0,14 на 100 тыс. населения в 2015 г. Заболеваемость варьирует: по одному случаю зарегистрировано в 2009 г. и 2010 г., до 14 случаев в 2015 г.; три случая в 2018 г. У детей младше 5 лет заболеваемость колеблется от 14 случаев в 2011 г. до одного случая в 2018 г. Серогрупповой спектр менингококков: серогруппа А – 7 случаев, В – 33 случая, С – 21 случай, W – 11 случаев и X – 1 случай. Серогруппы выявлены с 2010 г. по 2018 г. у детей младше 5 лет [37].

Узбекистан: многолетняя динамика заболеваемости менингококковой инфекцией (с 1977 г. по 2018 г.) носит спорадический характер. С 2019 г. наблюдается тенденция к распространению и росту заболеваемости: если в предыдущие годы показатель заболеваемости МИ по Ташкенту составлял 0,08; 0,04; 0,13, то в 2019 г. 4,5 на 100 тыс. населения. Все случаи МИ в 2019 г. были вызваны *Neisseria meningitidis* серогруппы А и в 1 случае – менингококком серогруппы W, который оказался завозным из РФ [43].

Таджикистан: показатели смертности от инфекционных заболеваний находятся среди самых высоких в Европейском регионе (в 2012 г. показатель

смертности от инфекционных заболеваний – 147,7 на 100 тыс. населения при среднем по СНГ – 73,1). С начала 90-х годов работа по профилактике инфекционных заболеваний в значительной степени прекратилась, что привело к резкому росту заболеваемости дифтерией, малярией, брюшным тифом, сибирской язвой, острыми кишечными инфекциями, туберкулезом. Смертность от болезней органов дыхания продолжает оставаться на уровне самых высоких значений в регионе. Экономическая ситуация повлияла и на качество медико-демографической информации в стране (полнота регистрации и качество кодирования причин смерти, численность населения и пр.). Уровень младенческой и материнской смертности (40,9 на 1000 живорождений/44,0 на 100 тыс. живорождений) остается одним из самых высоких в Европейском регионе, несмотря на существенное его снижение по сравнению с 1992 г. В Европейской базе данных «Здоровье для всех», поддерживаемой ВОЗ, нет данных о смертности в Таджикистане по возрастным группам и причинам смерти после 2005 г. В этой связи не представляется возможным оценить динамику с течением времени по конкретным заболеваниям [43,44].

Кыргызстан: пик заболеваемости менингококковой инфекцией отмечен в 1997 г. – 12,5 на 100 тыс. населения; к 2010–2011 гг. заболеваемость МИ снизилась до 1,0 на 100 тыс. населения; очередной подъем имел место в 2015 г. – 6,6; в 2018 г., согласно данным Global Meningococcal Initiative, заболеваемость МИ вновь снизилась до 0,36 на 100 тыс. населения [36,45]. Заболеваемость МИ в 2011 г. была обусловлена *Neisseria meningitidis* серогруппы А – в 60,1% и В – в 27,2% случаях [46,47]. Данных для более поздних лет найти не удалось.

Как следует из полученной информации, несмотря на ее ограниченный объем, во всех регионах Средней Азии сохраняется значительная роль менингококка группы А при общей гетерогенности серотипов менингококков и зарегистрированной тенденции к росту заболеваемости МИ в регионе в течение 2016–2019 гг.. Уровень инфекционной заболеваемости в Таджикистане имеет одни из самых высоких показателей в Европейском регионе, однако сложная экономическая ситуация не позволяет проводить планомерный динамический мониторинг, в том числе, адекватный контроль и профилактику менингококковой инфекции.

Таким образом, на территории НСО продолжают циркулировать все три основные серогруппы менингококков – А, В, С, а также менингококки редких серогрупп (W, Y). Отсутствие систематического исследования антигенной структуры и субтипов выделенных на территории менингококков не позволяет оценить пути транзита этих возбудителей.

Иммуноэпидемиологическое исследование с оценкой коллективного иммунитета на основании

выявления доли в популяции серопозитивных к циркулирующим штаммам менингококка лиц выполнено в г. Новосибирске в течение 2012–2019 гг. Сыворотки для определения титров антител в РНГА к менингококкам эпидемических серогрупп А, В и С исследованы в эти годы у >2000 жителей Новосибирска в возрастных группах «7–14 лет», «15–17 лет», «18 лет и старше (взрослые)». Результаты этого серомониторинга представлены на рисунке 8. Полученные данные свидетельствуют, что в условиях устойчивой циркуляции на территории менингококка серогруппы А к 2018 г. сформирован высокий удельный вес иммунных к этому штамму лиц во всех возрастных категориях. Однако, несмотря на постоянное присутствие на территории всех трех основных серогрупп менингококка (рис.7), доля иммунных лиц среди населения НСО нестабильна, быстро формируются отрицательные тенденции популяционного иммунитета со снижением количества серопозитивных людей ко всем трем серогруппам, а в отношении менингококка С накопления иммунной прослойки нет вовсе (в то время как доля серогруппы С в серогрупповом спектре менингококка в НСО в течение 2016–2018 гг. оставалась весомой, 100% обследованных серонегативны). Даже в отношении лидирующего менингококка – серогруппы А, в 2019 г. из 240 обследованных людей – 199 человек (82,92%) оказались серонегативны (число серонегативных к MenA лиц по возрастам: 7–14 лет – 46 человек (76,7%), 15–17 лет – 46 (76,7%), 18 и старше – 107 (89,2%); высока

доля серонегативных лиц – 231 человек (96,25%) и в отношении менингококка группы В.

Следует отметить, что доля иммунных лиц неравномерна и в границах территории НСО; так в 2019 г. максимальное число серопозитивных людей было выявлено среди жителей Мошковского района (33,3%), что свидетельствует о формировании иммунитета у населения к менингококку серогруппы А и об интенсивности циркуляции менингококка данной серогруппы в этом районе.

Так как для проведенного серологического исследования применили выборку населения слепым случайным методом по принципу проживания в районе обслуживания конкретных поликлиник, деления на постоянно проживающих на территории людей и приезжих не было, что, возможно, повлияло на величину иммунной прослойки.

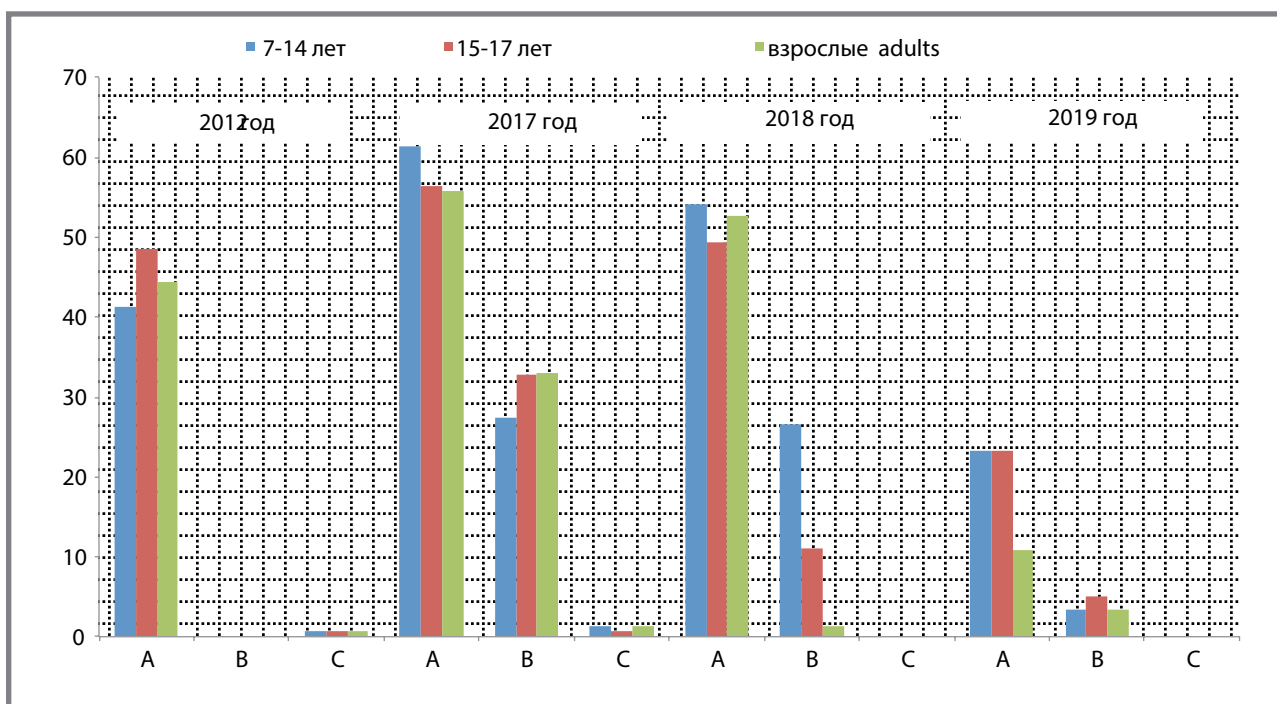
Клиническая картина МИ в НСО в 2019 г.

МИ у взрослых пациентов была диагностирована преимущественно в виде генерализованных форм (87,5% случаев МИ); у детей до 14 лет – ГФМИ в 100% случаев (2018 г. – 100%, 2017 г. – 100%). ГФМИ и у детей, и у взрослых протекала чаще в виде смешанной формы (менингит/менингоэнцефалит + менингококцемия – в 62,5% среди взрослых пациентов, в 50% у детей). Изолированные формы встречались реже: менингит – у 11,5% детей и у 12,5% взрослых; менингококцемия – у 20% детей и у 12,5% взрослых пациентов с ГФМИ.

Умерли трое пациентов с ГФМИ, осложненными септическим шоком: 1 взрослый (70 лет) и двое

Рисунок 8. Удельный вес серопозитивных лиц к менингококкам А, В, С в различных возрастных группах в г. Новосибирске, 2012–2019 гг.

Figure 8. The proportion of seropositive individuals to meningococcus A, B, C in different age groups in Novosibirsk, 2012–2019



детей (в том числе ребенок в возрасте 3 года 11 месяцев умер на дому в результате молниеносной менингококковой инфекции). Этиология летальных случаев расшифрована: менингококк серогруппы В – в случае смерти на дому; менингококки серогруппы А – в остальных случаях. Летальность в 2019 г. составила 3,3% против 11,1% в 2018 г.

ГФМИ представляет собой проблему для клиницистов из-за непредсказуемости течения, сложности ранней диагностики и дифференциальной диагностики, необходимости своевременной госпитализации и срочной противошоковой и антибактериальной терапии в ранние часы болезни в наиболее тяжелых случаях.

Своевременность госпитализации (в первый день обращения) при ГФМИ в 2019 г. составила 96,5% (2018 г. – 100%, в 2017 г. – 90,9%), на второй день обращения госпитализировано – 2,3% (2018 г. – 0, 2017 г. – 0), на третий день госпитализировано 1,2% заболевших (2018 г. – 0, 2017 г. – 9,1%).

Первичный диагноз «менингококковая инфекция» в 2019 г. был поставлен в 91,1% (в 2018 г. – 66,7%, в 2017 г. – 92,8%) случаев, «серозный менингит» – 3,3% (2018 г. – 5,5%, 2017 г. – 7,1%), «ОРВИ + грипп» – 1,1% (2018 г. – 11,1%, 2017 г. – 0%), прочие диагнозы – 4,4%.

Результаты анализа клинической картины и летальности при МИ (ГФМИ) свидетельствуют об адекватной организации догоспитальной и госпитальной помощи пациентам с МИ.

Противоэпидемические мероприятия

Вакцинация населения из групп высокого риска в отношении штамма, ответственного за вспышку, является лучшим рекомендуемым методом обеспечения индивидуальной защиты в период вспышки. Развитие иммунитета после вакцинации занимает обычно до двух недель, поэтому даже вакцинированные люди в течение этого срока подвержены риску заболевания МИ. Химиопрофилактика антибиотиками – обоснованная мера борьбы со вспышкой в дополнение к вакцинации или в качестве независимой тактики, если вакцинация невозможна [28,32,48,49], ее проводят преимущественно лицам из круга тесных контактов с больными МИ. Цель такой химиопрофилактики – устранение колонизации *Neisseria meningitidis*, прежде чем она вызовет инвазивное заболевание или будет распространена в очаге. Однако ключевой характеристикой вспышек МИ является то, что не все случаи напрямую связаны с тесным контактом. Более того, вспышка возникает, когда в популяции продолжается распространение *N. meningitidis* при бессимптомном носительстве. Снижение числа носителей среди населения – одна из задач профилактики МИ во время осложнения эпидемиологической ситуации. Теоретически расширение химиопрофилактики за пределы тесных контактов с проведением массовой химиопрофилактики

может снизить передачу штамма, вызвавшего вспышку, и предотвратить дополнительные случаи заболевания. В то же время массовая антибиотикопрофилактика имеет и негативные последствия, включая развитие устойчивости к антибиотикам и возникновение побочных лекарственных реакций. Тактика проведения массовой профилактики антибиотиками в разных странах отличается [49]. Если же популяция риска полностью не охвачена, то не исключается дальнейшее распространение патогенных менингококков и возникновение дополнительных случаев менингококковой инфекции. Антибиотикопрофилактика должна проводиться одновременно с вакцинацией соответствующей конъюгированной менингококковой вакциной, если таковая имеется в отношении значимых штаммов, для обеспечения долгосрочной защиты целевой группы населения. С полисахаридными вакцинами, в свою очередь, сегодня связывают серьезные ограничения профилактической эффективности, включая недостаточную защиту детей младше двух лет, неспособность обеспечить длительный или существенный коллективный иммунитет, отсутствие эффекта в отношении носительства менингококка, возможность гипореактивности при повторных введениях [20,31,34,35,50].

В соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача по НСО от 14.06.2019 г. № 13 проведена иммунизация против МИ по эпидемическим показаниям детей в возрасте 1–8 лет, проживающих в Октябрьском и Дзержинском районах г. Новосибирска, а также трудовых мигрантов, проживающих в г. Новосибирске. Согласно данным статистической формы № 5 «Сведения о профилактических прививках», в 2019 г. по НСО привито против МИ 37 674 человека, в т. ч. 25 702 ребенка (2018 г. – 5058 человек, в т. ч. 307 детей; 2017 г. – 3077 человек, в т. ч. 125 детей). В очагах МИ с целью экстренной профилактики привито 719 контактных, что составило 73,7% от числа контактных лиц.

Для купирования вспышки МИ в НСО использовали четырехвалентную конъюгированную вакцину и полисахаридную моновалентную вакцину против менингококка серогруппы А. Соотношение вакцин в условиях эпидемической ситуации в 2019 г. в НСО (моновалентная менингококковая полисахаридная вакцина против менингококка серогруппы А – взрослым и детям старше 1 года, и поливалентная конъюгированная полисахаридная вакцина против 4 штаммов менингококка (A,C,W,Y) – детям в возрасте до 8 лет) составило 5:1. Согласно приказу МЗ НСО № 2569 от 09.08.2019, подлежали иммунизации 11 850 детей до 8 лет моновалентной вакциной, 4046 детей до 8 лет – конъюгированной вакциной.

Курс химиопрофилактики контактными лицами для предотвращения вторичных случаев МИ в 2019 г. в НСО был назначен 884 контактным, пролечено 91,7% (2018 г. – 54,4%, 2017 г. – 97,1%).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Об эффективности проведенных противоэпидемических мероприятий свидетельствует резкое снижение вторичной заболеваемости МИ в НСО в течение последующих месяцев.

Резюме основного результата исследования

Эпидемиологический анализ ситуации по менингококковой инфекции в НСО свидетельствует об актуальности для нашего региона всех современных общемировых проблем эпиднадзора и профилактики МИ: динамические изменения циркулирующих серогрупп менингококка в течение периода наблюдений, наличие беженцев и мигрантов с высоким риском инфицирования местными штаммами и заноса новых, в том числе гипервирулентных, штаммов из регионов на пути транзита; высокий риск повторных вспышек и дальнейшего осложнения эпидемической ситуации; потребность в региональных программах вакцинопрофилактики с учетом изменчивости этиологии МИ и наиболее эффективных стратегиях профилактики.

Интерпретация результатов исследования

Вспышка любой инфекции всегда предполагает проверку работоспособности системы здравоохранения в регионе, ее способности защитить уязвимые слои населения, предотвратить распространение опасного для жизни заболевания, реализовать на практике современные стратегии лечения и профилактики.

Эпидемиология МИ отличается динамичностью, непредсказуемостью и требует бдительного эпиднадзора на каждой территории с применением геномного анализа перед угрозой появления и распространения новых гипервирулентных клонов; геномные преобразования могут изменять и эпидемический потенциал возбудителя, определяя циклический подъем заболеваемости с риском возникновения повторяющихся вспышек и эпидемий. Молниеносные формы МИ могут протекать беспрецедентно стремительно, приводя к смерти ранее здоровых людей в течение первых суток болезни, что делает ее малоправляемой и особенно устрашающей.

Быстрому распространению инфекции способствуют международные поездки и миграция населения при существенных различиях в распространенности и этиологии МИ на разных территориях. Особую опасность МИ может приобретать в условиях массовых мероприятий и большого скопления людей. Медицина массовых мероприятий как новая дисциплина была представлена на Всемирной ассамблее министров здравоохранения в Женеве в мае 2014 г. [51], обозначив, что массовые мероприятия могут превратить локальные вспышки в глобальные пандемии, распространяя инфекции за пределы самих собраний людей: инфекция может распространяться и от местного населения принимающей страны к участникам массовых встреч, и от участников к местному

населению или от участников, инфицированных в принимающей стране, привезена в другие страны [20,21]. Массовые мероприятия включают и запланированные (спортивные мероприятия, религиозные паломничества, музыкальные фестивали и пр.), и незапланированные (лагеря беженцев, акции протеста, ярмарки и пр.) мероприятия, сюда же могут относиться и встречи молодежи в свободное время (дискоотеки, концерты, вечеринки), и нахождение призывников в армии.

В регионах, принимающих мигрантов, или где происходят массовые мероприятия, органы здравоохранения должны сегодня уметь решать задачи по снижению эпидемического риска на основе четкого представления об инфекционной патологии на своей территории и современных принципах профилактических мероприятий; сотрудничать со всеми организациями и участниками противоэпидемического процесса, выстраивая эффективные междисциплинарные коммуникационные механизмы.

Вакцинация признана эффективной стратегией снижения заболеваемости МИ, однако региональные стратегии вакцинации принципиально отличаются в разных странах – от включения менингококковых вакцин в национальные календари и плановую вакцинацию до вакцинации групп высокого риска или только для борьбы со вспышками. В основе принятых программ вакцинации сегодня лежат, прежде всего, анализ экономической эффективности и данные локальной эпидемиологии МИ. В то же время приоритетными для вакцинопрофилактики МИ в настоящее время считаются конъюгированные вакцины, которые используются во многих странах, кроме Северной Африки, Ближнего Востока и Китая, где применяют полисахаридные вакцины [4,52,53].

К настоящему времени установлено, что полисахаридные вакцины не обеспечивают длительной адекватной защиты, т. к. их действие продолжается не более 3–5 лет; они не снижают уровень носительства и распространение менингококков [18]. Конъюгированные вакцины имеют преимущества перед полисахаридными, вызывая более сильный иммунный ответ и демонстрируя явный бустерный эффект при повторных введениях; конъюгированные вакцины уменьшают количество носителей и ограничивают распространение менингококков [54,55]. Три 4-валентных конъюгированных вакцины доступны сегодня в мире для профилактики МИ, вызванной серогруппами A, C, W и Y: MenACWY-DT (Menactra); MenACWY-CRM (Menveo); и MenACWY-TT (Nimenrix), а также моновалентные конъюгированные вакцины к менингококкам A и C. Несмотря на принципиальные различия в программах менингококковой вакцинации в разных странах, в случае локальной вспышки тактика едина: вакцинация подвергшегося воздействию населения по возможности вакциной, активной против носительства, в сочетании

с обязательной одновременной вакцинацией «субъектов высокого риска» [55], при этом четких официальных рекомендаций по вакцинации беженцев и мигрантов в настоящий момент в мире не существует.

Влияние вакцинации на заболеваемость ГФМИ при массовых мероприятиях было впервые продемонстрировано в Саудовской Аравии после вспышки МИ, вызванной менингококком серогруппы А в 1987 г., когда заболеваемость составила 12,8 на 100 тыс. населения. Обязательная вакцинация менингококковыми вакцинами А и С была введена для всех паломников и других участников и работников хаджа с 1988 г. С 1997 г. вакцинацию сочетали с антибиотикопрофилактикой у паломников, путешествующих из районов, эндемичных по МИ. В 1995–1999 гг. среднегодовая заболеваемость ГФМИ составила 0,20 на 100 тыс. человек (от 0,25 в 1995 г., до 0,06 на 100 тыс. в 1999 г.) [18,21]. Обязательная вакцинация паломников хаджа только против менингококка серогруппы А в конце 1990-х гг. привела к появлению ГФМИ, вызванных серогруппой W. В 2000 г. вспышка ГФМИ, вызванная серогруппой W, возникла среди паломников хаджа и их близких, в дальнейшем распространившись по всему миру и среди людей, не имеющих связи с паломниками; с марта по июль того же года было зарегистрировано 90 случаев в 9 странах. В мае 2001 г. прививка четырехвалентной полисахаридной или конъюгированной менингококковой вакциной против серогрупп А, С, Y и W стала обязательной для всех паломников хаджа.

МенаФриВак – конъюгированная вакцина против менингококка серогруппы А в рамках иницированного ВОЗ «Проекта по вакцинации против менингита» была успешно применена в кампании массовой вакцинации 2010–2011 гг. в виде разовой дозы у >250 млн человек в возрасте от 1 до 29 лет в 25 странах африканского пояса менингита. Вакцинация привела к значительному сокращению заболеваемости МИ, вызванной серогруппой А, в странах Африки к югу от Сахары. До введения

вакцинации заболеваемость приближалась к 1 случаю на 100 человек, а уровень смертности среди детей, подростков и молодых людей достигал 75%. После введения вакцинации МИ, вызываемая серогруппой А, была практически ликвидирована. В 2013 г. в Нигерии появился новый штамм *N. meningitidis* серогруппы С, что привело вначале к небольшим очаговым вспышкам в 2014–2016 гг. В 2015 г. этот штамм проник в соседний Нигер, вызвав крупнейшую в мире эпидемию менингита серогруппы С, а затем и эпидемию в Нигерии в 2016–2017 гг. [16].

Менингококки серогруппы А и, в меньшей степени, серогруппы С были основными причинами прошлых эпидемий. В последние годы эпидемическое значение приобретают и новые штаммы, прежде всего W135, нарастают и негативные тенденции, связанные с серогруппами X и Y. Эпидемиология МИ имеет значительные различия в разных странах. Современные стратегии вакцинации должны учитывать эти отличия, рекомендуя с целью профилактики широкий охват всех серогрупп, для которых в настоящее время доступны вакцины.

Заключение

Эпидемиологический анализ ситуации по менингококковой инфекции в НСО свидетельствует об актуальности для нашего региона всех современных общемировых проблем эпиднадзора и профилактики МИ: динамические изменения циркулирующих серогрупп менингококка в течение периода наблюдений, наличие беженцев и мигрантов с высоким риском инфицирования местными штаммами и заноса новых, в том числе гипervirulentных, штаммов из регионов на пути транзита; высокий риск повторных вспышек и дальнейшего осложнения эпидемической ситуации; потребность в региональных программах вакцинопрофилактики с учетом изменчивости этиологии. Полученные результаты могут быть использованы для выработки стратегии профилактики менингококковой инфекции в Новосибирской области и других регионах РФ.

Литература

1. Erickson LJ. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis.* 2001;33(5):737–739.
2. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 2):B3–9.
3. Maiden MC, Jansen van Rensburg MJ, Bray JE, et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(10):728–736.
4. Acevedo R, Bai X, Borrow R, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert review of vaccines.* 2019;18(1):15–30.
5. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev.* 2007; 31:52–63.
6. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. 2010;10:853–61.
7. Trotter CL, Gay N, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect.* 2006; 134:556–66.
8. Harrison LH, Shutt KA, Arnold KE, et al. Meningococcal carriage among Georgia and Maryland high school students. *J Infect Dis.* 2015; 211:1761–8.
9. Jeppesen CA, Snape MD, Robinson H, et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *J Infect.* 2015; 71:43–52.
10. Mandal S, Wu HM, MacNeil JR, et al. Prolonged university outbreak of meningococcal disease associated with a serogroup B strain rarely seen in the United States. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:344–8.
11. Белобородов В.Б. Нерешенные проблемы менингококковой инфекции. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2018;7(1):46–53.
12. Iser BP, Lima HC, de Moraes C, et al. Outbreak of *Neisseria meningitidis* C in workers at a large food-processing plant in Brazil: challenges of controlling disease spread to the larger community. *Epidemiology and Infection.* 2012;140(5):906–915.
13. Burman C, Serra L, Nuttens C, et al. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2018;15:2,459–469.
14. Sudbury EL, O'Sullivan S, Lister D, et al. Case Manifestations and Public Health Response for Outbreak of Meningococcal W Disease, Central Australia, 2017. *Emerging Infectious Diseases.* 2020;26(7):1355–1363.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

15. Skoczynska A, Wasko I, Kuch A, et al. (2013) A Decade of Invasive Meningococcal Disease Surveillance in Poland. *PLoS ONE*. 8(8):e71943.
16. Nnadi C, Oladejo J, Yennan S, Ogunleye A, Agbai C, Bakare L, et al. Large Outbreak of *Neisseria meningitidis* Serogroup C – Nigeria, December 2016–June 2017 *MMWR*. 2017;66(49):1352–6.
17. Yezli S, Bin Saeed AA, Assiri AM, et al. Prevention of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: past and current measures and future prospects. *Int J Infect Dis*. 2016;47:71–78.
18. Memish ZA, Steffen R, White P. Mass gatherings medicine: public health issues arising from mass gathering religious and sporting events. *Lancet*. 2019; 393:2073–84.
19. World Health Organization. Public health for mass gatherings: key considerations [Internet]. Доступно на: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162109/WHO_HSE_GCR_2015.5_eng.pdf?ссылка активна на 5 сентября 2020](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162109/WHO_HSE_GCR_2015.5_eng.pdf?ссылка%20активна%20на%205%20сентября%202020).
20. Muttalif AR, Presa JV, Haridy H, et al. Incidence and Prevention of Invasive Meningococcal Disease in Global Mass Gathering Events. *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):569–579.
21. Dinleyici EC, Borrow R. Meningococcal infections among refugees and immigrants: silent threats of past, present and future. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020.
22. Greenaway C, Castelli F. Infectious diseases at different stages of migration: an expert review. *J Travel Med*. 2019;26(2):taz007.
23. Cañardo G, Gálvez J, Jiménez J, et al. Health status of rescued people by the NGO Open Arms in response to the refugee crisis in the Mediterranean Sea. *Confl Health*, 2020;14–21.
24. Извекова И. Я., Краснова Е. И. Эпидемиология генерализованной менингококковой инфекции в Новосибирской области (1992–2015 гг.) // Журнал инфектологии. – 2016. – № 8 (3). С.99–106.
25. Беляков В. Д., Яфеев Р. Х. Эпидемиология. – М.: Медицина, 1989.
26. Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2005–2019 гг.». Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по НСО.
27. Nadel S, Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6:1–11.
28. Брико Н. И., Онищенко Г. Г., Покровский В. И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Медицинское информационное агентство. – М., 2019.
29. Скрипченко Н. В., Вильниц А. А. Менингококковая инфекция у детей. – СПб, 2015.
30. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*. 2005;54(RR-7):1–21.
31. Burman C, Serra L, Nuttens C, et al. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2019;15: 459–469.
32. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» от 20.12.2018г.
33. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2019 году».
34. Centers for Disease Control and Prevention. Travel to mass gatherings. Доступно на: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/advising-travelers-with-specific-needs/travel-to-mass-gatherings> ссылка активна на 5 сентября 2020
35. Badahdah AM, Rashid H, Khatami A, Booy R. Meningococcal disease burden and transmission in crowded settings and mass gatherings other than Hajj/Umrah: a systematic review. *Vaccine*. 2018;36:4593–4602.
36. Краева Л. А., Токаревич Н. К., Лаврентьева И. Н. и др. Инфицированность трудовых мигрантов из Средней Азии и постоянных жителей Санкт-Петербурга возбудителями различных инфекционных заболеваний и восприимчивость к ним. *Инфекция и иммунитет*. – 2018. № 8(1). С.61–70.
37. Bai X, Borrow R, Bukowski S, et al. Prevention and control of meningococcal disease: Updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *Journal of Infection*. 2019;79:528–541.
38. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»
39. Грицай М. И., Королева М. А., Фомкина Н. Н. и др. Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции в Москве. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):56–62.
40. Казахстан. Саудовская Аравия. Доступно на: <https://polpred.com/news/?cnt=135§or=7>. ссылка активна на 5 сентября 2020.
41. Kazakhstan. TMOHotRo. Department of public policy health statistics. Доступно на: http://dsm.gov.kz/ru/kategorii/statistika-0theme_version=mirm. ссылка активна на 5 сентября 2020.
42. Деловая Саудовская Аравия. Доступно на: <http://saudi.polpred.com/http://med.polpred.com/>. ссылка активна на 5 сентября 2020.
43. Муртазиев О. М., Матназарова Г. С., Брянцева Е. В. и др. Некоторые эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Узбекистане (на примере города Ташкента). *Журнал теоретической и клинической медицины*. – Ташкент, 2020. – С. 117–122.
44. Состояние здоровья и здравоохранение в Таджикистане. *Epidemiology, Statistics and Health Information Unit, WHO Regional Office for Europe*, 1999; C23. <http://www.who.dk>.
45. Европейская экономическая комиссия ООН. Обзоры результативности экологической деятельности. 2017;45:452.
46. Абдыкеримов А. Н., Ниязалиева М. С., Адымбеков Д. А. и др. Заболеваемость гнойными бактериальными менингитами детей дошкольного возраста в Кыргызской республике. // Вопросы педиатрии. – Бишкек, 2016. – № 4. – С. 41–44.
47. Джолбунова З. К. Клинико-эпидемиологическая характеристика энтеровирусных и менингококковых менингитов. // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2011. – № 4. – С. 6–9.
48. CDC. Guidance for the evaluation and public health management of suspected outbreaks of meningococcal disease. Доступно на: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/meningococcal-outbreak-guidance.pdf> ссылка активна на 5 сентября 2020.
49. McNamara LA, MacNeil JR. Mass chemoprophylaxis for control of outbreaks of meningococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):e272–e281.
50. Bröker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: Hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of co N°ugate vaccine or polysaccharide vaccine. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2010;8(1):47–50.
51. Karami M, Doosti-Irani A, et al. Public Health Threats in Mass Gatherings: A Systematic Review. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2019; 13 (5–6):1035–1046.
52. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 22: S103eS112.
53. Peterson ME, Li Y, Bita A. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J of Global Health*. 2019; 9(1):1–16.
54. Фридман И. В., Харуп С. М. Профилактика менингококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2017;4:16–18.
55. Taha M-K, Gaudelus J, et al. Recent changes of invasive meningococcal disease in France: arguments to revise the vaccination strategy in view of those of other countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2020.

Reference

1. Erickson LJ. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):737–739. doi: 10.1086/322587.
2. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 2):B3–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.062.
3. Maiden MC, Jansen van Rensburg MJ, Bray JE, et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(10):728–736. doi: 10.1038/nrmicro3093.
4. Acevedo R, Bai X, Borrow R, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. Expert review of vaccines. 2019;18(1): 15–30. doi: 10.1080/14760584.2019.1557520.
5. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev*. 2007; 31:52–63. doi: 10.1111/j.1574-6976.2006.00052.x.
6. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:853–61. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6.
7. Trotter CL, Gay N, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect*. 2006; 134:556–66. doi: 10.1017/S0950268805005339.
8. Harrison LH, Shutt KA, Arnold KE, et al. Meningococcal carriage among Georgia and Maryland high school students. *J Infect Dis*. 2015; 211:1761–8. doi: 10.1093/infdis/jiu679.
9. Jeppesen CA, Snape MD, Robinson H, et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *J Infect*. 2015; 71:43–52. doi: 10.1016/j.jinf.2015.02.006.
10. Mandal S, Wu HM, MacNeil JR, et al. Prolonged university outbreak of meningococcal disease associated with a serogroup B strain rarely seen in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013; 57:344–8. doi: 10.1093/cid/cit243.
11. Beloborodov VB. Meningococcal disease. *Infectious diseases*. 2018;7(1):46–53 (In Russ.). doi:10.24411/2305-3496-2018-00006
12. Iser BP, Lima HC, de Moraes C, et al. Outbreak of *Neisseria meningitidis* C in workers at a large food-processing plant in Brazil: challenges of controlling disease spread to the larger community. *Epidemiology and Infection*. 2012;140(5):906–915. doi: 10.1017/S0950268811001610.
13. Burman C, Serra L, Nuttens C, et al. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018; 15:2,459–469. doi: 10.1080/21645515.2018.1528831.
14. Sudbury EL, O'Sullivan S, Lister D, et al. Case Manifestations and Public Health Response for Outbreak of Meningococcal W Disease, Central Australia, 2017. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7):1355–1363. doi: 10.3201/eid2607.181941.
15. Skoczynska A, Wasko I, Kuch A, et al. (2013) A Decade of Invasive Meningococcal Disease Surveillance in Poland. *PLoS ONE*. 8(8):e71943. doi:10.1371/journal.pone.0071943.
16. Nnadi C, Oladejo J, Yennan S, et al. Large Outbreak of *Neisseria meningitidis* Serogroup C – Nigeria, December 2016–June 2017 *MMWR*. 2017;66(49):1352–6. doi: 10.15585/mmwr.mm6649a3.

17. Yezli S, Bin Saeed AA, Assiri AM, et al. Prevention of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: past and current measures and future prospects. *Int J Infect Dis*. 2016;47:71–78. doi: 10.1016/j.ijid.2015.12.010.
18. Memish ZA, Steffen R, White P. Mass gatherings medicine: public health issues arising from mass gathering religious and sporting events. *Lancet*. 2019; 393:2073–84. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30501-X.
19. World Health Organization. Public health for mass gatherings: key considerations. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162109/WHO_HSE_GCR_2015.5_eng.pdf Accessed 2020 Sept 5/
20. Muttalif AR, Presa JV, Haridy H, et al. Incidence and Prevention of Invasive Meningococcal Disease in Global Mass Gathering Events. *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):569–579. doi: 10.1007/s40121-019-00262-9.
21. Dinleyici EC, Borrow R. Meningococcal infections among refugees and immigrants: silent threats of past, present and future/ *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020. doi: 10.1080/21645515.2020.1744979.
22. Greenaway C, Castelli F. Infectious diseases at different stages of migration: an expert review. *J Travel Med*. 2019;26(2):taz007. doi:10.1093/jtm/taz007
23. Cañardo G, Gálvez J, Jiménez J, et al. Health status of rescued people by the NGO Open Arms in response to the refugee crisis in the Mediterranean Sea. *Confl Health*. 2020;14–21. doi: 10.1186/s13031-020-00275-z.
24. Izvekova IY, Krasnova EI. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Novosibirsk region during 1992–2015. *Journal Infectology*. 2016;8(3):99–106 (In Russ.).
25. Belyakov VD, Yafaev RH. *Epidemiologiya*. Moscow: Medicina; 1989 (In Russ.).
26. Gosudarstvennye doklady «O sostoyanii sanitarnoepidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Novosibirskoy oblasti v 2005–2019 gg.» *Upravlenie Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka po NSO* (In Russ.).
27. Nadel S, Ninis N. Invasive Meningococcal Disease in the Vaccine Era. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6:1–11. doi: 10.3389/fped.2018.00321
28. Briko NI, Onishchenko GG, Pokrovskiy VI. *Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnykh bolezney*. Medicinskoe informatsionnoe agentstvo. Moscow; 2019 (In Russ.).
29. Skripchenko NV, Vihnic AA. Meningokokkovaya infektsiya u detey. Sankt-Peterburg; 2015 (In Russ.).
30. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*. 2005;54(RR-7):1–21.
31. Burman C, Serra L, Nuttens C, et al. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15:459–469. doi: 10.1080/21645515.2018.1528831.
32. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.3542-18 «Profilaktika meningokokkovoy infektsii» ot 20.12.2018 (In Russ.).
33. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarnoepidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Novosibirskoy oblasti v 2019» (In Russ.).
34. Centers for Disease Control and Prevention. Travel to mass gatherings. [Internet]. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/advising-travelers-with-specific-needs/travel-to-mass-gatherings> Accessed 2020 Sept 5
35. Badahdah AM, Rashid H, Khatami A, et al. Meningococcal disease burden and transmission in crowded settings and mass gatherings other than Hajj/Umrah: a systematic review. *Vaccine*. 2018;36:4593–4602. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.027.
36. Kraeva LA, Tokarevich NK, Lavrent'eva IN. Inficirovannost' trudovykh migrantov iz Sredney Azii i postoyannykh zhiteley Sankt-Peterburga vzbuditel'yami razlichnykh infektsionnykh zabolevaniy i vospriimchivost' k nim. *Infektsiya i immunitet*. 2018;8(1):61–70 (In Russ.).
37. Bai X, Borrow R, Bukovski S, et al. Prevention and control of meningococcal disease: Updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *Journal of Infection*. 2019;79:528–541. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.018.
38. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarnoepidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019» (In Russ.).
39. Gricaj MI, Koroleva MA, Fomkina NN, et al. Epidemiologicheskaya harakteristika meningokokkovoy infektsii v Moskve. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. 2020;19(2):56–62 (In Russ.).
40. Kazakhstan. Saudovskaya Araviya (In Russ.). Available at: <https://polpred.com/news/?cnt=135§or=7>. Accessed 2020 Sept 5.
41. Kazakhstan. TMOHotRo. Department of public policy health statistics. Available at: http://dsm.gov.kz/ru/kategorii/statistika-0theme_version=mirm. Accessed 2020 Sept 5.
42. Delovaya Saudovskaya Araviya. Available at: <http://saudi.polpred.com/http://med.polpred.com/>. Accessed 2020 Sept 5.
43. Mirtazaev OM, Matnazarova GS, Bryanceva EV, et al. Nekotorye epidemiologicheskie osobennosti meningokokkovoy infektsii v Uzbekistane (na primere goroda Tashkenta). *Zurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. 2020;117–122 (In Russ.).
44. Health status and health care in Tajikistan. *Epidemiology, Statistics and Health Information Unit, WHO Regional Office for Europe*, 1999; C23. <http://www.who.dk>.
45. Evropeyskaya ekonomicheskaya komissiya OON. Obzory rezul'tativnosti ekologicheskoy deyatel'nosti. 2017;45:452 (In Russ.).
46. Abdykerimova NA, Niyazalieva MS, Adymbekov DA, et al. Zabolevaemost' gnojnymi bakterial'nymi meningitami detey doshkol'nogo vozrasta v Kyrgyzskoy respublike. *Voprosy pediatrii*. 2016;4:41–44 (In Russ.).
47. Dzholbunova ZK. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika enterovirusnykh i meningokokkovykh meningitov. *Vestnik KGMA im I.K. Ahunbaeva*. 2011;4:6–9 (In Russ.).
48. CDC. Guidance for the evaluation and public health management of suspected outbreaks of meningococcal disease. Available at: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/meningococcal-outbreak-guidance.pdf> Accessed 2020 Sept 5.
49. McNamara LA, MacNeil JR. Mass chemoprophylaxis for control of outbreaks of meningococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):e272–e281. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30124-5.
50. Bröker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: Hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of co N°ugate vaccine or polysaccharide vaccine. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2010;8(1):47–50. doi: 10.1016/j.tmaid.2009.12.001.
51. Karami M, Doosti-Irani A, et al. Public Health Threats in Mass Gatherings: A Systematic Review. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*. 2019;13(5–6):1035–1046. doi: 10.1017/dmp.2018.161.
52. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 22: S103eS112. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.006.
53. Peterson ME, Li Y, Bit A. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J. of Global Health*. 2019; 9(1):1–16. doi: 10.7189/jogh.09.010409.
54. Fridman IV, Harit SM. Profilaktika meningokokkovoy infektsii. *Meditsinskiy sovet*. 2017;4:16–18 (In Russ.).
55. Taha M-K, Gaudelus J, et al. Recent changes of invasive meningococcal disease in France: arguments to revise the vaccination strategy in view of those of other countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2020. doi: 10.1080/21645515.2020.1729030.

Об авторах

- **Ирина Яковлевна Извекова** – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет, +7 (383) 218-19-95, +7 (913) 709-70-91, izvekova@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8673-1952.
- **Лада Витальевна Самойлова** – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области, г. Новосибирск. lad_ka@rambler.ru.
- **Людмила Юрьевна Чернышева** – ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области», г. Новосибирск. zaverid@sn.ru.
- **Ольга Александровна Симкина** – ГБУЗ Новосибирской области «Детская городская клиническая больница № 3», г. Новосибирск. olgasimkina83@yandex.ru.
- **Татьяна Юрьевна Ивлева** – ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №2» г. Новосибирск. ivlevatiana@mail.ru.
- **Елена Игоревна Краснова** – Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск. krasnova-inf@list.ru.
- **Ульяна Алексеевна Архипова** – ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №2» г. Новосибирск. uliana.komor@gmail.com.

Поступила: 12.02.2021. Принята к печати: 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina Ya. Izvekova** – Dr. Sci. (Med.), Professor Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. +7 (383) 218-19-95, +7 (913) 709-70-91, izvekova@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8673-1952.
- **Lada V. Samoilova** – Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia. lad_ka@rambler.ru.
- **Lyudmila Yu. Chernyshova** – Center for Hygiene and Epidemiology in the Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russia. zaverid@cn.ru.
- **Olga A. Simkina** – Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia. olgasimkina83@yandex.ru.
- **Tatyana Yu. Ivleva** – City Clinical Polyclinic No. 2, Novosibirsk, Russia. ivlevatiana@mail.ru.
- **Elena I. Krasnova** – Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. krasnova-inf@list.ru.
- **Ulyana A. Arkhipova** – City Clinical Polyclinic No. 2, Novosibirsk, Russia. uliana.komor@gmail.com.

Received: 12.02.2021. Accepted: 20.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Информационное обеспечение мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы

О. М. Кудрявцева, В. А. Кожевников*, Ю. И. Яшечкин, С. А. Бугоркова

ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Россия, г. Саратов

Резюме

Актуальность. Широкое использование информационных технологий, как при создании базы данных по результатам мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы у лиц, привитых вакциной чумной живой, так и для прогнозирования эффективности мероприятий по специфической профилактики чумы на конкретной территории, направлено на обеспечение эпидемиологического надзора за чумой на территориях природных очагов инфекции. **Цель работы** – анализ эффективности применения созданной пополняемой базы данных, позволяющей проводить накопление, архивирование и систематизацию результатов иммунологического мониторинга для информационного обеспечения санитарно-эпидемиологического надзора за чумой на территориях природных очагов инфекции. **Материалы и методы.** В базу данных были включены результаты проспективного когортного наблюдательного исследования. База данных была создана на платформе Microsoft Access 8.0., интерактивной среды разработки программного обеспечения Visual Basic 6.0 с запросами VB (Visual Basic) и (или) SQL (structured query language). Для хранения данных использованы файлы формата TXT, подключенные к базе данных. **Результаты и обсуждение.** Архивированы постоянные (регион проживания, возраст, пол, группа крови, геноварианты человеческого лейкоцитарного антигена HLA) и вариативные (показатели клеточного и гуморального иммунитета) параметры, полученные в результате мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы у лиц, иммунизированных вакциной чумной живой по эпидемическим показаниям. С использованием информационного обеспечения Базы данных проведена оценка состояния противочумного иммунитета и определены скрининговые показатели иммунного статуса у контингента риска, характеризующие индивидуальную реакцию на прививку. **Выводы.** Внедрение информационных технологий, являющихся основой многофакторного управления рисками вакцинопрофилактики, основанных на использовании современных баз для сбора, хранения и анализа данных, позволяет принимать управленческие решения по оптимизации объема и сроков проведения мероприятий по специфической профилактике чумы на территориях природных очагов инфекции и в учреждениях, обеспечивающих выполнение работ с возбудителями особо опасных инфекций.

Ключевые слова: вакцина чумная живая, иммунологический мониторинг, база данных, прогнозирование, персонализированный подход

Конфликт интересов не заявлен.

Благодарность

Выражаем благодарность руководству и сотрудникам Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Калмыкия, ФКУЗ «Элистинская противочумная станция», ФКУЗ «Астраханская противочумная станция» за помощь в организации сбора клинического материала.

Для цитирования: Кудрявцева О. М., Кожевников В. А., Яшечкин Ю. И. и др. Информационное обеспечение мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 76–82. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-76-82>.

Information support for monitoring post-vaccination immunity against plague

OM Kudryavtseva, VA Kozhevnikov**, Yul Yashechkin, SA Bugorkova

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe" Rospotrebnadzor, Russia, Saratov

Abstract

Relevance. The widespread use of information technologies, both when creating a database based on the results of immunological monitoring of persons vaccinated with the live plague vaccine, and for predicting the effectiveness of measures for specific prevention of plague in a specific territory, is aimed at ensuring epidemiological surveillance of plague in the territories of

* Для переписки: Кожевников Виталий Александрович, младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46. +7 (8452) 26-21-31 (служебный), Факс +7 (8452) 51-52-12 (служебный). 787868@mail.ru. ©Кудрявцева О. М. и др.

** For correspondence: Kozhevnikov Vitaliy A., Junior Researcher, Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» of Rospotrebnadzor, 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia. +7 (8452) 26-21-31 (service), Fax +7 (8452) 51-52-12 (service). 787868@mail.ru. ©Kudryavtseva OM et al.

natural foci of infection. The aim of the work was to analyze the application of the created replenished database, which allows accumulating, archiving and systematizing the results of immunological monitoring of persons vaccinated against plague for informational support of sanitary and epidemiological surveillance of plague in the territories of natural foci of infection. **Materials and methods.** The database included the results of a prospective cohort observational study. The database was created on the Microsoft Access 8.0 platform, an interactive software development environment for Visual Basic 6.0 with VB (Visual Basic) and / or SQL (structured query language) queries. To store the data, TXT files connected to the database were used. **Results.** Permanent (region of residence, age, sex, blood group, genovariants of the human leukocyte antigen HLA) and variable (indicators of cellular and humoral immunity) parameters obtained as a result of long-term immunological monitoring of persons vaccinated with the live plague vaccine according to epidemic indications have been archived. Using the information support of the Database, an assessment of the state of anti-plague immunity was carried out and screening indicators of the immune status of the contingent at risk were determined, characterizing the individual response to vaccination. **Conclusions.** The introduction of information technologies, which are the basis for multifactorial risk management of vaccine prevention, based on the use of modern databases for collecting, storing and analyzing data, makes it possible to make management decisions to optimize the volume and timing of measures for specific prevention of plague in the territories of natural foci of infection and in institutions that ensure the implementation of work with pathogens of especially dangerous infections.

Keywords:

No conflict of interest to declare.

Acknowledgment

We would like to express our gratitude to the management and staff of the Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Kalmykia, Elista Anti-Plague Station, Astrakhan Anti-Plague Station for their help in organizing the collection of clinical material.

For citation: Kudryavtseva OM, Kozhevnikov VA, Yashechkin Yul et al. Information support for monitoring post-vaccination immunity against plague. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 76–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-76-82>.

Введение

В исторической ретроспективе и в современный период относительного благополучия эпидемиологической обстановки по чуме в России не проводилось широкомасштабных научных исследований по оценке иммунологической эффективности вакцины чумной живой (ВЧЖ). Однако обострение в последние годы эпидемиологической обстановки в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы с зарегистрированными эпидемическими осложнениями [1], всплеск эпизоотической активности в Прикаспийском песчаном природном очаге [2], обусловили расширение мероприятий по обеспечению проведения неспецифической и специфической профилактики чумы на территории данных природных очагов и способствовали активизации научных исследований по оценке поствакцинального иммунитета у контингента риска, прививаемого ВЧЖ по эпидемическим показаниям. Специфическую профилактику чумы проводят ВЧЖ на основе вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, производства ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. К сожалению, несмотря на более чем полувековой опыт применения вакцины, до настоящего времени не определены четкие иммунологические критерии эффективности ВЧЖ, коррелирующие с защитой от инфекции, так называемые «защитный титр», «защитные клеточные реакции». Хотя исследования в этом направлении ведутся постоянно [3–5], ключевая проблема – это отсутствие единого алгоритма для оценки иммунологической эффективности ВЧЖ. Проведение

масштабной вакцинации против чумы на территориях ряда природных очагов инфекции позволило не только охарактеризовать эффективность ранее разработанного алгоритма оценки иммунологической эффективности ВЧЖ [3], но и накопить пул первичных данных о динамике реакции иммунной системы привитых против чумы лиц по целому ряду параметров. С разработкой методического подхода к комплексной оценке иммунного ответа на вакцинацию против чумы остро возникла потребность в адекватном инструментарии для работы со значительным объемом данных, получаемых в процессе многолетнего иммунологического мониторинга контингента риска, вакцинируемого ВЧЖ. В настоящее время для накопления и анализа результатов скрининговых исследований широко используют базы данных, позволяющие унифицировать сбор и проводить разноплановый анализ собранных сведений с использованием методов статистической обработки [6–8].

Цель работы – анализ эффективности применения созданной пополняемой базы данных, позволяющей проводить накопление, архивирование и систематизацию результатов мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы у привитых лицами для информационного обеспечения санитарно-эпидемиологического надзора за чумой на территориях природных очагов инфекции.

Материалы и методы

Для формирования Базы данных были использованы результаты проспективного когортного наблюдательного исследования, проводимого на территории

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Прикаспийского песчаного природного очага чумы с 2016 г. по 2020 г.

В рамках исследования, утвержденного локальным Этическим комитетом ГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 5 от 02.02.2016г.; регистрационный номер IRB00005197 <https://ohrp.cit.nih.gov/search/irbsearch.aspx>), на основании письменного информированного согласия добровольцев проводились: анкетирование, анализ медицинской документации (форма № 025/у) и сбор клинического материала.

Среди участников исследования были лица, отнесенные к категории риска по заражению чумой (чабаны, охотники, работники сельского хозяйства), и специалисты специализированных противочумных учреждений, ежегодно прививаемые по эпидемическим показаниям против чумы.

Всего за указанный период был обследован 397 добровольцев. Среди вакцинируемых участников исследования (305 человек) были сотрудники противочумных учреждений г. Астрахань (139 человек: 82 мужчины и 57 женщин) и г. Элиста (74 человека: 35 мужчин и 39 женщин), а также жители Республики Калмыкия (92 человека). Возраст добровольцев – от 22 до 69 лет (Me 41 (34;49)).

Протокол исследования включал в себя анкетирование, работу с первичной медицинской документацией и забор крови до вакцинации, а также через 1, 6 и 12 месяцев после прививки ВЧЖ. Процедуру осмотра контингента риска, вакцинацию ВЧЖ и забор крови выполняли профильные специалисты медицинских организаций. Иммунологическую эффективность вакцинного препарата по анализу показателей состояния клеточного и гуморального иммунитета проводили специалисты противочумных учреждений.

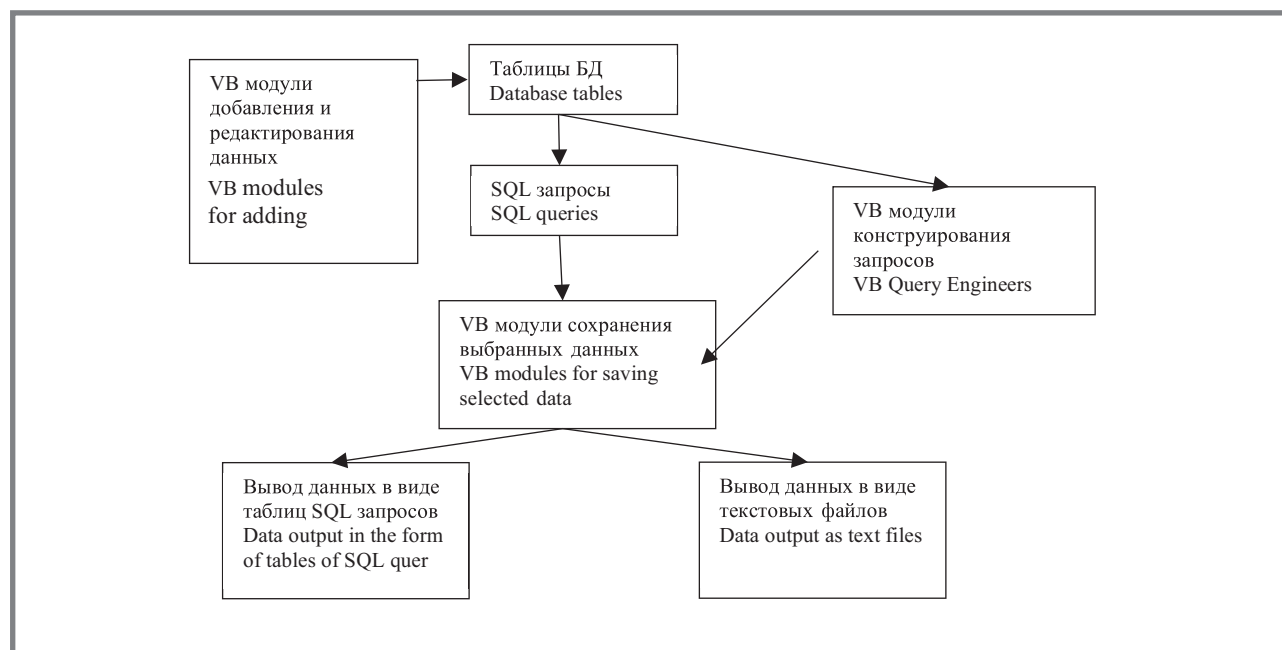
Маркерные показатели оценки уровня иммунитета у вакцинированных против чумы лиц включали в себя определение: функциональной активности лимфоцитов по спонтанной и индуцированной лигандом TLR2 Concanavalin A (ConA) продукции Th1- и Th2- ассоциированных цитокинов; определение концентрации иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM) и уровня общего IgE; титров специфических антител к капсульному антигену (F1) чумного микроба; иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и определение маркера раннего апоптоза (CD95+); циркулирующих иммунных комплексов (ИК); аллельных вариантов генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) II класса.

Для создания базы данных (БД) использовали интерактивную среду разработки программного обеспечения Visual Basic (VB) 6.0 [9] на основе запросов VB и (или) SQL, позволяющую хранить информацию на локальном компьютере или сервере с доступом из глобальной сети Internet. Программой для доступа к информации является Microsoft Access 8.0, входящая в состав Microsoft Office. Схема БД представлена на рисунке 1.

Таблицы БД содержат сведения о вакцинированных и показатели, позволяющие всесторонне характеризовать динамику реакции клеточного и гуморального ответа на вакцинацию против чумы. Каждая таблица также содержит модули сохранения данных и их вывод с помощью SQL – запросов или текстовых файлов.

Таблицы соединены между собой посредством уникальных кодов («ID»). Таким образом, все таблицы в БД связаны. Наличие ключевых полей в таблицах исключает дублирование записей. Таблицы

Рисунок 1. Структурно-логическая схема базы данных
Figure 1. Structural and logical diagram of the database



имеют подчиненную организацию. Главной по иерархии является таблица «Pasport», содержащая данные о вакцинируемых: идентификационный номер обследуемого (индексированное поле), фамилию, имя, отчество (Ф.И.О), пол, год рождения, социальное положение, проживание в районе (области) природного очага чумы, группу крови, пункт вакцинации, данные по типированию генов HLA II класса. Удаление записи из таблицы «Pasport» приводит к удалению соответствующих записей из таблицы «Data_VP» (данные обследования вакцинируемых по вариативным параметрам: количество предыдущих вакцинаций против чумы, год последней вакцинации, серия и номер вакцины; данные по продукции маркерных цитокинов *IFN-γ*, *TNF-α*, *IL-4*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-17*, как спонтанной, так и индуцированной ConA; титрам специфических антител к капсульному антигену (F1) чумного микроба; данных по иммунофенотипированию лимфоцитов, в том числе по маркерам *CD45/CD4/CD8/CD3*, *CD16*, *CD95*, *CD45/CD3/CD19/CD56*, *CD45/CDHLADR/CD69/CD4*; а также концентрации иммуноглобулинов (IgE, IgG, IgM и IgA). Добавление или удаление данных в таблице «VarParam» (характеристики вариативных параметров, название

параметра, вариант параметра, периодичность обследования по месяцам) приводит к увеличению/уменьшению количества полей в таблице «Data_VP». Изменение данных в подчиненных таблицах не влияет на другие данные.

Окно «Выбор данных» (рис. 2А) позволяет получить доступ к информации о вакцинированном. Для пополнения и редактирования БД используются формы, позволяющие получить доступ к SQL и VB запросам на добавление, редактирование и удаление данных.

Для выбора данных и получения таблицы из совокупности связанных таблиц БД используются формы, позволяющие создавать динамические запросы на объединение и логический отбор данных с использованием функций «И – ИЛИ» путем выбора полей, удовлетворяющих заданным условиям.

Поиск данных в БД представляет собой процедуру выделения подмножеств из множества записей, которые удовлетворяют заранее поставленному условию. Пример формы представлен на рисунке 2Б.

Результаты и обсуждение

Для разработки единого алгоритма оценки уровня противочумного иммунитета у людей,

Рисунок 2. Формы динамических запросов: А – форма просмотра, редактирования и добавления данных, Б – форма создания запросов для отбора данных по нескольким диагностическим показателям

Figure 2. Forms of dynamic queries: A – a form for viewing, editing and adding data, B – a form for creating queries for selecting data for several diagnostic indicators

А
Б

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

вакцинированных ВЧЖ, необходимо было упорядочить результаты тестов по их информационной значимости. Для решения этой задачи был систематизирован и переведен в унифицированную форму базы данных весь объем информации, полученный при поэтапной оценке показателей фактической привитости против чумы.

При создании базы данных была разработана иерархия информационных характеристик, в результате чего была сконструирована трехуровневая система, обеспечивающая возможность быстрого доступа к информации, ее хранение и добавление. Форма представления данных по созданному SQL запросу, открытая в табличном редакторе, например MS Excel, позволила анализировать данные согласно возможностям встроенных функций (рис. 3).

На сегодняшний день в БД накоплены сведения о 397 привитых против чумы добровольцах по 168 диагностическим показателям. В БД предусмотрена возможность добавления как новых участников, так и новых показателей для дальнейшего накопления и хранения информации.

Совокупный анализ косвенных иммунологических показателей безопасности ВЧЖ, представленных в БД (циркулирующие иммунные комплексы, маркер активации раннего апоптоза CD95+, динамика значений IgE и иммунорегуляторного индекса), не выявил статистически достоверных отличий от данных условно здорового донора [10]. При оценке динамики изменения показателей клеточного и гуморального иммунного ответа на ВЧЖ, представленных в БД, было выявлено, что среди 10–15% привитых добровольцев с высоким уровнем гуморального ответа были лица в возрасте до 25 лет и лица, привитые ВЧЖ неоднократно.

Доля лиц с положительной сероконверсией среди вакцинированных против чумы не достигла 100%. Анализ зависимости динамики титров специфических антител к белку F1 *Y. pestis* от кратности вакцинации показал, что у впервые вакцинированных через год после прививки доля лиц с выраженным гуморальным ответом (титр специфических антител к F1 чумного микроба 1:160 и выше) не превышала 53%. При повторной вакцинации диагностические титры наблюдали уже у 71%, а у привитых 5 и более раз титры антител на уровне 1:80 и выше регистрировали более чем у 80% вакцинированных независимо от срока наблюдения.

Иерархическая система представления данных в базе позволила выявить среди иммунокомпетентных клеток (лимфоциты, моноциты, гранулоциты, лейкоциты), несущих маркеры раннего апоптоза CD95, T- и B-лимфоцитов, NK-клеток, а также T-лимфоцитов хелперов (Th) и цитотоксических T-лимфоцитов (Tcyt) ключевые предикторы, наиболее информативно отражающие особенности формирования иммуногенеза на введение ВЧЖ (рис. 4).

Анализ данных по типированию генов главного комплекса гистосовместимости, II класса HLA-DQA1, HLA-DQB1 и HLA-DRB1, входящих в таблицу «Pasport» базы данных, позволил установить связь между продукцией Th1 (INF- γ , TNF- α) и Th2 (IL-4) ассоциированных цитокинов и аллельными вариантами генов DQB1*05:01, HLA-DQB1 *03:02, а также HLA-DQA1 *02:01 и HLA-DQA1 *05:01 [11].

Использование БД при планировании мероприятий по специфической профилактике чумы в конкретном природном очаге инфекции с учетом индивидуальных показателей иммунореактивности лиц, которым планируется проведение

Рисунок 3. Форма представления данных запроса, создания подзапросов и экспорта данных
Figure 3. Form for presenting query data, creating subqueries and exporting data

Выбор и экспорт данных.

Выбранные параметры: CD4 · CD56 · CD69R2 · Ig A · Ig GCD4 · CD56 · Ig A · Ig G

Выбранный логический запрос: AND sex = 'Жен' AND (Age >= 22 AND Age <= 69) AND (DQA1 >= 101 AND DQA1 <= 501) AND (DQB1 >= 2 AND DQB1 <= 602) AND (

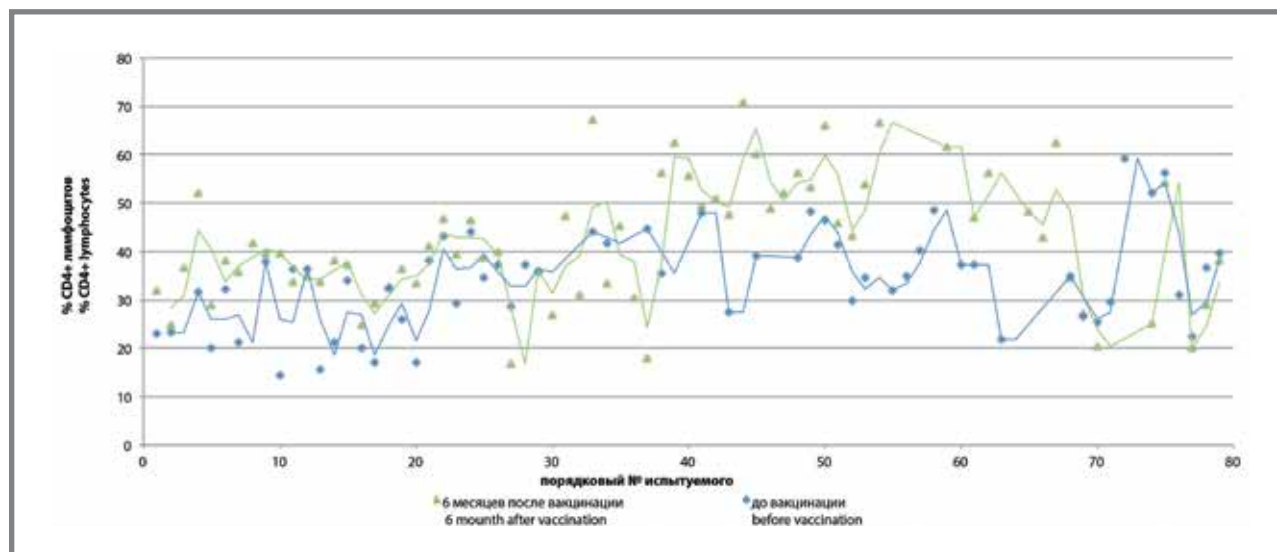
Инд. №	Пол	Лет	DQA1	DQB1	DRB1	Гр. кр.	Вакц.	CD4/0	CD4/1	CD4/6	CD4/12	Ig G/0	Ig G/1	Ig G/6	Ig G/12	Ig A/0	Ig A/1
1	Жен	50	301	301	4	II Rh+	2	23		32	40.3	2.4	19.9	17.69	2.09	4.85	6.47
2	Жен	42	101	302	4	II Rh+	2	23.3		24.9	36.6	9.58	6.4	11.84	3.24	7.43	7.55
3	Жен	44	102	401	4	I Rh+	2			36.7	43.4	28	19.89	14.32	5.19	6.14	6.71
4	Жен	48	102	602	13	IV Rh+	2	31.8		52	27	45.99	14.49	35.45	6.82	7.82	6.35
5	Жен	48	101	401	1	I Rh+	2	20		29.1	47.2	29.9	31.59	39.85	4.2	8.24	6.89
6	Жен	28	102	2	7	III Rh+	2	32.2		38.2	40.9	5.35	5.35	35.24	3.04	5.36	1.4
7	Жен	24	102	2	3	IV Rh+	2	21.4		35.8	33.5	5.32	5.96	22.33	2.94	2.21	2.9
8	Жен	28	103	601	8	II Rh+	2			41.6	42.6	13.23	7.45	27.47	8.23	3.74	3.2
9	Жен	51	103	301	4	III Rh+	2	37.8		39.8	43.1	7.56	6.58	42.03	7.42	4.52	5.18
11	Жен	53	103	202	3	II Rh+	2	36.3		33.7	44.7	8.96	39.33	16.25	11.32	3.32	6.5
12	Жен	45	102	602	14	II Rh+	2	36.5		34.8	45.7	31.95	2.44	37.24	12.11	4.73	5.81
13	Жен	48	201	202	3		2	15.7		33.8	36.2	1.92	7.76	7.23	6.61	6.02	2.81
15	Жен	22	101	301	1	I Rh+	2	34		37.3	46.2	5.32	5.38	17.42	3.44	2.81	4.31
16	Жен	51	103	303	7	I Rh+	2	20		24.9	42.2	7.33	2.47	16.86	4.47	4.34	5.3
17	Жен	51	101	2	7	III Rh+	2	17.1		29.3	35.7	2.47	10.45	17.26	4.75	6	0.62
18	Жен	40	102	302	4	II Rh+	2	32.5		32.6	45.6	22.59	8.64	8.49	2.32	7.97	5.15

Запись: 1 Всего: 114

Выделить Все | Выделить Меньше | Сохранить данные в текстовом файле

Рисунок 4 Сравнительный анализ изменения показателя CD4+ лимфоцитов, у людей, привитых против чумы, в зависимости от срока после вакцинации

Figure 4 Comparative analysis of changes in the CD4+ lymphocyte count in people vaccinated against plague, depending on the period after vaccination



вакцинации, открывает перспективы для персонализированного подхода к проведению специфической профилактики контингенту риска или персоналу противочумных учреждений.

Информационное обеспечение эпидемиологического надзора, включая и инструментарий для сбора и хранения данных в виде специализированных баз данных, направлено на повышение эффективности профилактических мероприятий на территориях природных очагов чумы. Сведения, аккумулированные в БД, обеспечивая быстрый доступ к информации о вакцинируемом против чумы контингенте, позволяют вести мониторинг реактивности иммунной системы, отслеживать плановые показатели прививочной работы, корректировать действия медицинских организаций с учетом установленных фактов неблагоприятного воздействия ВЧЖ на иммунную систему обследуемого или необходимости разработки комплекса мероприятий, направленных на повышение иммунологической компетентности либо составление индивидуального графика вакцинации.

Отличительными чертами современных баз данных (реестров), как и разработанной БД «Показатели мониторинга поствакцинального иммунитета против чумы [RU 2019620831], является возможность ввода данных в режиме реального времени, динамический мониторинг множества различных показателей на любом уровне (город, область, конкретная территория).

Разработанная БД облегчает отбор основных показателей, характеризующих выраженность иммунологического ответа на ВЧЖ, и позволяет проводить сравнительный анализ между индивидуальными показателями иммунных реакций у вакцинированных против чумы лиц, а также помогает выявлять косвенные признаки, определяющие риск

развития неадекватного иммунного ответа на прививку.

Использование БД позволяет решать и задачи научного плана, проводить многофакторный анализ и устанавливать зависимость индивидуальных показателей иммунного ответа на ВЧЖ и общих тенденций иммуногенеза от таких факторов, как пол, возраст, кратность предыдущих вакцинаций и HLA-гаплотип вакцинированных лиц [11]. Принято считать, что функционирование иммунной системы контролируется генетическими детерминантами, так или иначе связанными с генами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Исследования показали, что продукция TNF-α и IL-4 и IL-10 может быть ассоциирована с генами HLA [12], что и подтверждают наши данные по различиям продукции Th1- и Th2-ассоциированных цитокинов в зависимости от конкретного набора аллельных вариантов генов HLA у обследованных волонтеров. Такая зависимость объясняется тем, что гены цитокинов либо входят в локус главного комплекса гистосовместимости, либо являются индукторами экспрессии молекул HLA.

Зависимость динамики сероконверсии от кратности предыдущих вакцинаций против чумы, установленная в результате изучения показателей антительного ответа, согласуется с опубликованными результатами многофакторного анализа, согласно которым частота вакцинации является статистически значимым фактором, влияющим на уровень антител к белку F1 *Y. pestis* [13]. Так как прямая зависимость между серопозитивностью и защитой от чумы отсутствует, существует потребность в исследовании коррелятивной связи между ключевыми показателями иммунологической перестройки в динамике, когда множество параметров клеточных и гуморальных иммунных

ответов могут оцениваться с использованием возможностей современных компьютерных технологий. В решении этой задачи значимую роль играет четко структурированный массив информационных данных, представленный в БД.

Полученные в ходе иммунологического мониторинга данные по динамике иммуногенеза всех типов иммунокомпетентных клеток позволили выявить группы людей с нормальной, высокой и низкой иммунной реактивностью на антигены чумного микроба или выделить лиц, реагирующих на ВЧЖ

преимущественно по клеточному, гуморальному или смешанному типу [10].

Таким образом, внедрение информационных технологий, основанных на использовании современных баз для сбора, хранения и анализа данных, позволяет принимать управленческие решения по оптимизации объема и сроков проведения мероприятий по специфической профилактике чумы на территориях природных очагов инфекции и в учреждениях, обеспечивающих выполнение работ с возбудителями особо опасных инфекций.

Литература

1. Корзун В. М., Балахонов С. В., Косилко С. А. и др. Особенности эпизоотической и эпидемической активности Горно-Алтайского природного очага чумы в 2012–2016 годах. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 1 (92). – С. 36–38.
2. Попов Н. В., Карнаухова И. Г., Пакскина Н. Д. и др. Оценка современной эпидемиологической обстановки в природных очагах чумы мира. Повышение эффективности эпидемиологического надзора в природных очагах чумы Российской Федерации и прогноз их эпизоотической активности на 2019 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2019; 1:81–88. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-81-88.
3. Бугоркова С. А., Шуковская Т. Н., Микшис Н. И. и др. Научно-методическое обеспечение мероприятий по проведению иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов инфекции. Проблемы особо опасных инфекций. 2018;(2):6–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-6-13>
4. Дятлов И. И., Фирстова В. В., Бондаренко Н. Л. и др. Стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии. Аллергология и иммунология. 2016 Том 17 № 2. с. 112–114
5. Фирстова В. В., Калмантаева О. В., Горбатов А. А. и др. Оценка специфического гуморального и клеточного иммунитета у людей, периодически вакцинирующихся против чумы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015, №3:62–68. DOI: 10.14427/jipai.2015.3.62
6. Houe, H., Egenvall, A., Virtala, A.M., et al. Databases in veterinary medicine – validation, harmonisation and application: introduction. Acta Vet Scand 53, S1 (2011). <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-S1-51>
7. Norton Yu.A., Andersen V. Design of Applications on the base of Original Version of Access 97 Software. Translated from the English. SPb.; 2000. 656 p.
8. Корнеев В. В., Гарева А. Ф., Васютин С. В., Раих В. В. Базы данных. Интеллектуальная обработка информации. Нолидж. 2000. 352 с.
9. Visual Basic 6.0. Translated from the English. SPb.; 1998. 992 p.
10. Бугоркова С. А., Ключева С. Н., Кудрявцева О. М. и др. Иммунологический мониторинг вакцинированных против чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге для оценки и управления рисками здоровью населения // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14
11. Кудрявцева О. М., Гончарова А. Ю., Бугоркова С. А. и др. Анализ факторов, влияющих на иммунологическую реактивность лиц, вакцинированных живой чумной вакциной. Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 6 (327). С. 17–24. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-327-6-17-24
12. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B., et al. Vaccinomics and a new paradigm for the development of preventive vaccines against viral infections. // OMICS. – 2011. – V.15, № 9, P.625–636. DOI: 10.1089/omi.2011.0032
13. Sagiyev Z., Berdibekov A., Bolger T, et al. (2019) Human response to live plague vaccine EV, Almaty region, Kazakhstan, 2014–2015. PLoS ONE 14(6): e0218366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218366>

References

1. Korzun V.M., Balakhonov S.V., Kosilko S.A., et al Features of the epizootic and epidemic activity of the Gorno-Altai natural plague focus in 2012–2016 [Text] // Epidemiology and vaccine prevention. – 2017. – No. 1 (92). – S. 36–38.
2. Popov N.V., Karnaukhov I.G., Pakskina N.D., et al. Assessment of the current epidemiological situation in the natural foci of the plague of the world. Increasing the efficiency of epidemiological surveillance in natural plague foci in the Russian Federation and forecasting their epizootic activity for 2019. Problems of especially dangerous infections. 2019; 1: 81–88. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-81-88.
3. Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., et al Scientific and methodological support of measures for the immunological monitoring of persons vaccinated against plague living in the territories of natural foci of infection. Problems of especially dangerous infections. 2018; (2): 6–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-2-6-13>
4. Dyatlov I.I., Firstova V.V., Bondarenko N.L., et al A strategy for evaluating post-vaccination immunity against plague and tularemia. Allergology and Immunology. 2016 Volume 17 No. 2 p. 112–114
5. Firstova V. V., Kalmantaeva O. V., Gorbato A.A., et al. Evaluation of specific humoral and cellular immunity in people periodically vaccinated against plague. Immunopathology, allergology, infectology. 2015, no. 3: 62–68. DOI: 10.14427/jipai.2015.3.62
6. Houe, H., Egenvall, A., Virtala, A.M., et al. Databases in veterinary medicine – validation, harmonisation and application: introduction. Acta Vet Scand 53, S1 (2011). <https://doi.org/10.1186/1751-0147-53-S1-51>
7. Norton Yu.A., Andersen V. Design of Applications on the base of Original Version of Access 97 Software. Translated from the English. SPb.; 2000. 656 p.
8. Korneev V.V., Gareev A.F., Vasyutin S.V., Raikh V.V. Databases. Intelligent information processing. Knowledge. 2000. 352 p.
9. Visual Basic 6.0. Translated from the English. SPb.; 1998. 992 p.
10. Bugorkova S.A., Klyueva S.N., Kudryavtseva O. M., et al Immunological monitoring of vaccinated against plague in the Caspian sandy natural focus for the assessment and management of public health risks // Health risk analysis. – 2020. – No. 4. – P. 121–129. DOI: 10.21668/health.risk/2020.4.14
11. Kudryavtseva O.M., Goncharova A.Yu., Bugorkova S.A., et al Analysis factors influencing the immunological reactivity of persons vaccinated with a live plague vaccine print Public health and environment. 2020. No. 6 (327). S. 17–24. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-327-6-17-24
12. Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B., et al. Vaccinomics and a new paradigm for the development of preventive vaccines against viral infections. // OMICS. – 2011. – V. 15, № 9, P. 625–636. DOI: 10.1089/omi.2011.0032
13. Sagiyev Z., Berdibekov A., Bolger T, et al. Human response to live plague vaccine EV, Almaty region, Kazakhstan, 2014–2015. PLoS ONE 14(6): e0218366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218366>

Об авторах

- **Ольга Михайловна Кудрявцева** – к. б. н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, Российская Федерация. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-9894-3394.
- **Виталий Александрович Кожневиков** – младший научный сотрудник отдела иммунологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, Россия, Саратов, ул. Университетская, 46. +7 (8452) 26-21-31 (служебный). Факс +7 (8452) 51-52-12 (служебный). 787868@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7267-7027.
- **Юрий Иванович Яшечкин** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела микробиологии ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, Российская Федерация. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-8864-9466.
- **Светлана Александровна Бугоркова** – д. м. н., заведующая отделом иммунологии ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, Российская Федерация. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0001-7548-4845.

Поступила: 24.02.2021. Принята к печати: 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga M. Kudryavtseva** – Cand. Sci. (Bio.), Senior Researcher, Department of Immunology, Federal State Institution of Healthcare, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Rosпотребнадзор, 410005, Saratov, Russian Federation. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-9894-3394.
- **Vitaliy A. Kozhevnikov** – Junior Researcher, Immunology Department, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» of Rosпотребнадзор, 410005, Russia, Saratov, Universitetskaya str., 46. +7 (8452) 26-21-31 (service). Fax +7 (8452) 51-52-12 (service). 787868@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7267-7027.
- **Yuriy I. Yashchkin** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Microbiology, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Rosпотребнадзор, 410005, Saratov, Russian Federation. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0002-8864-9466.
- **Svetlana A. Bugorkova** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Immunology, Russian Research Anti-Plague Institute Microbe, Rosпотребнадзор, 410005, Saratov, Russian Federation. rusrapi@microbe.ru. ORCID: 0000-0001-7548-4845

Received: 24.02.2021. Accepted: 20.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Противовирусная активность бензидамина гидрохлорида в отношении SARS-CoV-2 на модели *in vitro*

В. В. Лебедева¹, И. Т. Федякина¹, О. Е. Латышев¹, Е. И. Бурцева¹, И. В. Кукес²,
Д. В. Блинов^{*3,4}, О. В. Елисеева¹, В. Ф. Ларичев¹, Т. М. Гараев¹, Т. В. Гребенникова¹

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

² АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»

³ Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва

⁴ Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область

Резюме

Актуальность. В связи с появлением новой коронавирусной инфекции ученые во всем мире активно работают над созданием вакцин против коронавируса SARS-CoV-2 и прорывных препаратов для ведения больных COVID-19. В то же время не исключено, что в борьбе с этим заболеванием могут помочь уже существующие препараты. В частности, местные антисептические средства, такие как бензидамина гидрохлорид, на ранних стадиях заболевания могут предотвратить проникновение вируса в нижние дыхательные пути и потенциально уменьшить количество случаев развития тяжелого течения. Это, в свою очередь, поможет снизить количество госпитализаций, связанных с COVID-19, что уменьшит нагрузку на систему здравоохранения.

Цель работы: оценка противовирусной активности бензидамина гидрохлорида в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*. **Материал и методы.** Противовирусные свойства бензидамина гидрохлорида были изучены *in vitro* в нетоксичных концентрациях на монослое клеток Vero-E6, инфицированных пандемическим штаммом коронавируса SARS-CoV-2 в лечебно-профилактической схеме введения исследуемого соединения и вируса. **Результаты.** Субстанция бензидамина гидрохлорида обладает противовирусной активностью (15,0 мкг/мл), эффективность ее противовирусного действия прямо пропорциональна концентрации субстанции. **Выводы.** Учитывая очень ограниченный спектр противовирусных препаратов с прямым действием на вирус SARS-CoV-2, изученный препарат может быть применен в комплексной терапии на ранних стадиях заболевания, что может предотвратить проникновение вируса в нижние дыхательные пути и потенциально снизить количество осложнений.

Ключевые слова: противовирусная активность, COVID-19, бензидамина гидрохлорид, SARS-CoV-2, VERO-E6, вирулицидная активность, CC₅₀, IC₅₀, SI

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Лебедева В. В., Федякина И. Т., Латышев О. Е. и др. Противовирусная активность бензидамина гидрохлорида в отношении SARS-CoV-2 на модели *in vitro*. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 83–89. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-83-90>.

Antiviral Activity of Benzydamine Hydrochloride against SARS-CoV-2 *in vitro* Model

VV Lebedeva¹, IT Fedyakina¹, OE Latyshev¹, EI Burtseva¹, VI Kukes², DV Blinov^{**2}, OV Eliseeva¹, VF Larichev¹,
TM Garaev¹, TV Grebennikova¹

¹ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russia

³ Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia

⁴ Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow, Russia

Abstract

Due to the emergence of a new coronavirus infection COVID-19, scientists around the world are actively working on a vaccine against the SARS-CoV-2 coronavirus. At the same time, it is possible that existing medications can help in the fight against this

* Для переписки: Блинов Дмитрий Владиславович, к. м. н., руководитель по медицинским и научным вопросам Института Превентивной и Социальной Медицины, г. Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия, 27006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10. +7 (495) 649-54-95. blinov@ipsom.ru. ©Лебедева В. В. и др.

** For correspondence: Dmitry V. Blinov, Cand. Sci. (Med.), Head of Medical and Scientific Affairs Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia, 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia. +7 (495) 649-54-95. blinov@ipsom.ru. ©Lebedeva VV, et al.

disease. The local antiseptic drug benzidamine hydrochloride in the early stages of illness can prevent the virus from entering the lower respiratory tract and potentially reduce the severe illness associated with pneumonia and, as a result, reduce COVID-19-related hospitalizations, which can significantly reduce the burden on the health care system. **The aim:** to evaluate the antiviral activity of benzidamine hydrochloride against SARS-CoV-2 in vitro. **Material and methods.** Antiviral properties of benzidamine hydrochloride were studied in vitro in non-toxic concentrations on monolayer of Vero-E6 cells infected with pandemic strain of SARS-CoV-2 coronavirus in treatment and prophylactic scheme of the compound and virus administration. **Results.** Benzidamine hydrochloride has antiviral activity (15,0 mcg/ml), the efficiency of its antiviral action is directly proportional to the concentration of the substance. **Conclusions.** Taking into account very limited range of antiviral drugs with direct action on SARS-CoV-2 virus, the studied preparation can be used in complex therapy at early stages of the disease, which can prevent virus penetration into lower respiratory tract and potentially reduce the number of complications.

Key words: antiviral activity, COVID-19, benzidamine hydrochloride, SARS-CoV-2, VERO-E6, virucidal activity

No conflict of interest to declare.

For citation: Lebedeva VV, Fedyakina IT, Latyshev OE et al. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(3): 83–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-83-90>.

Введение

Лекарственные средства (ЛС) с широким антимикробным спектром действия очень востребованы в практическом здравоохранении. При этом наличие у ЛС противовирусного действия также важно, как и наличие антибактериального и фунгицидного. Особенно когда речь идет об инфекционных заболеваниях респираторного тракта, имеющего большую площадь для адгезии возбудителей.

Наиболее распространенными фармакологическими группами лекарственных средств для местного применения являются антисептические ЛС (хлоргексидин, гексэтидин и др.), антимикробные ЛС (грамицидин, тиротрицин), а также ЛС с атипичным механизмом антимикробного действия – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – бензидамина гидрохлорид.

Молекула бензидамина гидрохлорида фактически состоит из двух компонентов – производного индазола, обеспечивающего противовоспалительное и обезболивающее действие, а также производного анестетика, с чем связано анестезирующее и антимикробное действие [1]. Местное антимикробное действие анестетиков давно изучено и описано [2], однако вопрос об их эффективной концентрации и возможности применения с позиций безопасности требует дальнейшего прояснения.

Фрагмент анестетика, присутствующий в молекуле бензидамина гидрохлорида, обеспечивает широкий антимикробный спектр действия в отношении бактерий, грибов и вирусов [3–6]. Антибактериальное и фунгицидное действие бензидамина гидрохлорида было подробно описано сразу в нескольких международных исследованиях. В России оценивалось антибактериальное и фунгицидное действие данного ЛС в отношении не только библиотечных (коллекционных) штаммов, но и мультирезистентных клинических изолятов, выделенных от российских пациентов из разных городов РФ [4].

Отдельного внимания заслуживает работа, связанная с изучением способности бензидамина подавлять клинически значимые патогены – грам-

положительные и грамотрицательные бактерии, а также грибы рода *Candida* [7]. Общим заключением для вышеперечисленных исследований является определение минимальной ингибирующей концентрации препарата для всех тестируемых в работах штаммов в пределах 1500 мкг/мл, что соответствует концентрации бензидамина в наиболее востребованной в РФ лекарственной форме: 0,15% раствор, оригинальный производитель Angelini Acraf S.p.A., Италия (торговое наименование в РФ – Тантум Верде 0,15%).

Исследования 2019–2020 гг. демонстрируют дополнительный противовирусный эффект бензидамина гидрохлорида в отношении вируса гриппа А(Н1N1) и вируса простого герпеса (ВПГ 1 и 2 типа). Данные об эффективности применения бензидамина гидрохлорида для профилактических и лечебных целей, приведенные в этих работах, также получены на бензидамине в готовой лекарственной форме Тантум Верде 0,15% раствор (спрей) [5,6]. Это повышает клиническое значение и актуальность применения данного ЛС практическими врачами при широком спектре инфекционных заболеваний в составе комплексной фармакотерапии.

Фармакодинамическое антимикробное действие скорее всего связано с прямым контактом бензидамина с поверхностью бактериальной или грибковой клетки [2], а также инфицированной вирусом клетки хозяина. Обратимое торможение трансмембранного потенциала нарушает процесс размножения патогенов и, как следствие, приводит к снижению новых копий патогенов. Также в ряде работ отмечается синергическое антимикробное действие данного ЛС с иммунными клетками, локально присутствующими в слизистом слое эпителия [8].

Несмотря на то, что антисептические и антимикробные препараты имеют традиционные механизмы антимикробного действия, они, тем не менее, имеют ряд фармакологических недостатков. В частности, по результатам изучения фармакокинетики, большинство ЛС, относящихся к этим группам, не проникают в слизистую оболочку, оставаясь

лишь на поверхности. Это имеет огромное клиническое значение, так как ряд бактерий могут находиться в подслизистом слое. Помимо этого, противовирусное действие ЛС должно сохраняться и на поздних этапах атаки вирусов – абсорбции и репликации, которая происходит также в клетках подслизистого слоя. Отсутствие способности проникать в этот слой, согласно имеющимся данным, делает невозможным влияние антисептических средств на размножение вируса [9,10]. Так как пациент приходит на консультацию к врачу с выраженными клиническими симптомами ОРВИ, то это означает, что подавление вируса на поверхности слизистой уже не имеет реального клинического эффекта [11].

Фармакокинетика бензидамина демонстрирует принципиально иные параметры. Препарат хорошо проникает в слизистую, в том числе в период активного воспалительного процесса, накапливаясь в эффективной концентрации. Поэтому, по имеющимся данным, бензидамин может работать как в рамках профилактической, так и лечебной схем [1].

Пандемия, вызванная новым коронавирусом (SARS-CoV-2), затронула миллионы людей: до появления вакцин единственными доступными средствами контроля COVID-19 являлись своевременное выявление инфицированных и крупномасштабные карантинные меры, затрагивающие все население [12–14]. Геном вируса и патогенез COVID-19 к настоящему времени продолжают изучаться. Продemonстрировано, что важную роль в патогенезе COVID-19 играют гиперкоагуляция, тромбовоспаления и «цитокиновый шторм» [15,16]. Воспалительный ответ, вызванный повышением провоспалительных цитокинов и хемокинов после инфицирования, вероятно, может способствовать усилению тяжести заболевания и проявлению различных респираторных симптомов.

Одним из распространенных респираторных симптомов является боль в горле. Согласно недавнему исследованию Родригеса-Моралеса, частота ангины у пациентов с COVID-19 может составлять более 11%. Для купирования данного симптома существует большое количество ЛС местного действия [17]. В настоящее время важной и актуальной задачей является поиск лекарственных средств, позволяющих подавлять активность вируса SARS-CoV-2.

Цель настоящей работы состояла в оценке противовирусной активности бензидамина гидрохлорида в концентрациях, не токсичных для культуры клеток, в отношении SARS-CoV-2 *in vitro*.

Материалы и методы

Культура клеток. Исследование проводили на перевиваемой линии клеток почки африканской зеленой мартишки (*Chlorocebus aethiops*) Vero-E6. В качестве ростовой среды для выращивания клеток использовали MEM с глутамином («Capricorn

Scientific GmbH», Германия), содержащую 10% и 2% эмбриональной телячьей сыворотки крови FBS («Biosera», США) соответственно и раствор гентамицина (конечная концентрация 50 мкг/мл) («Capricorn Scientific GmbH», Германия). Культуру клеток Vero-E6 выращивали в 96 луночных культуральных тест-планшетах в объеме 100 мкл ростовой среды в течение 24 ч при температуре 37 °C в атмосфере 5% CO₂. Посевная доза составляла – 18000 кл./лунку.

Вирус. В исследовании использовали штамм коронавируса человека SARS-CoV-2, пассаж 3, с инфекционной активностью 10^{7.5} 50% тканевых цитопатогенных доз (ТЦИД₅₀)/мл. Описание штамма: hCoV-19/Russia/Moscow-PMVL-12/2020 (EPI_ISL_572398) GISAD: PMVL-12. Номер бронирования EPI_ISL_572398. Вирус культивировали в культуре клеток Vero-E6 в течение 96 часов при 37 ± 0,5 °C в атмосфере 5% CO₂. Инфекционную активность определяли по методу Рида и Менча [18]. Лизат культуральной вируссодержащей жидкости разливали по аликвотам и сохраняли до проведения опытов при -70 ± 10,0 °C.

Объект исследования. Бензидамина гидрохлорид (*Benzidamine hydrochloride*, C₁₉H₂₃N₃O) производства Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F., S.p.A. (Италия), серия 04.2020, срок годности до 04.2021. Для приготовления стокового раствора бензидамина гидрохлорида навеску препарата растворяли в поддерживающей среде до концентрации 1 мг/мл.

Дизайн исследования. Исследование противовирусной активности бензидамина гидрохлорида проводили в соответствии с требованиями Фармакологического государственного комитета РФ по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [19,20]. Изучение предусматривало: определение и оценку цитотоксического действия бензидамина гидрохлорида на морфологию и жизнеспособность клеток Vero-E6, а также противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2.

Определение цитотоксического действия бензидамина гидрохлорида на культуру клеток Vero-E6

На первом этапе исследований оценивали цитотоксическое действие бензидамина гидрохлорида.

Для этого из планшетов с монослоем клеток удаляли среду, промывали культуру клеток средой MEM с антибиотиком по 100 мкл/лунку. Кратные разведения бензидамина гидрохлорида готовили в планшетах путем титрования на 8 лунках с шагом × 2 на поддерживающей среде, начиная с концентрации 400 мкг/мл до 3,125 мкг/мл.

Растворы бензидамина гидрохлорида переносили по 200 мкл в лунки тест-планшетов с клетками. Каждую точку тестировали в 4 параллельных лунках. В качестве контроля клеточной культуры использовали 200 мкл поддерживающей сре-

ды без препарата. Тест-планшеты с культурой клеток в присутствии бензидамина гидрохлорида и без него инкубировали в течение 96 часов при температуре $37 \pm 0,5$ °C в атмосфере 5% CO₂. Визуально, с использованием инвертированного микроскопа, в течение четырех дней оценивали состояние клеточного монослоя по выявлению деструктивных процессов и изменения морфологии клеточного монослоя. Затем удаляли культуральную среду из планшетов и в каждую лунку к монослою культуры клеток добавляли по 100 мкл поддерживающей среды и 20 мкл витального красителя (MTS) (раствор CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, «Promega», G3582). После инкубации в течение 3 часов при $37 \pm 0,5$ °C результаты учитывали на автоматическом ридере BIO-RAD при длине волны 490 нм, используя референс-фильтр 630 нм. Жизнеспособность клеток в популяции оценивали по количеству неокрашенных клеток в процентах от общего числа клеток. Концентрацию раствора бензидамина гидрохлорида, вызывающую уменьшение значения оптической плотности при длине волны 490 нм на 50% по сравнению с контролем клеток, принимали за 50% цитотоксическую дозу (CC₅₀).

Изучение действия бензидамина гидрохлорида на изменение инфекционного титра вируса SARS-CoV-2 при лечебно-профилактической схеме применения в культуре клеток Vero – E6

На втором этапе исследований изучали противовирусную активность бензидамина гидрохлорида в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* в культуре клеток Vero-E6 по лечебно-профилактической модельной схеме при одновременном внесении бензидамина гидрохлорида и вирусосодержащей суспензии к монослою клеточной культуры. Выбор концентраций бензидамина гидрохлорида для исследования противовирусной активности осуществляли по результатам исследования цитотоксичности в диапазоне концентраций, предположительно не токсичных для клеток (т.е. ниже, чем величина CC₅₀). Для изучения противовирусной активности максимальная концентрация бензидамина гидрохлорида соответствовала концентрации, которая не вызывала деструкцию клеток, – 20 мкг/мл. Двукратные растворы бензидамина гидрохлорида готовили стерильно на свежеприготовленной поддерживающей среде. Приготовленные растворы выдерживали при температуре 20–25 °C в течение 15 минут для контроля растворимости бензидамина гидрохлорида. В работе использовали однодневный монослой культуры клеток, предварительно промытый поддерживающей средой, по 100 мкл/лунку. Для контрольного титрования брали SARS-CoV-2 в разведении от 10⁻¹ до 10⁻⁷ без бензидамина гидрохлорида. В качестве контроля клеточной культуры использовали неинфицированную культуру клеток, к которой добавляли по 100 мкл поддерживающей среды без препарата. В качестве контроля цитотоксичности применя-

ли неинфицированную культуру клеток, в которую вносили по 100 мкл растворов бензидамина гидрохлорида в исследуемых концентрациях. Каждую концентрацию раствора бензидамина гидрохлорида исследовали в 4 параллельных лунках. Инкубацию тест-планшетов проводили в течение 96 часов при температуре $37 \pm 0,5$ °C в атмосфере 5% CO₂ до полного проявления цитопатического действия вируса (ЦПД) в вирусном контроле в ожидаемом диапазоне. Противовирусную активность бензидамина гидрохлорида оценивали визуально под микроскопом через 96 часов после инфицирования по ингибированию ЦПД вируса в культуре клеток Vero-E6. Результат оценивали по ΔIg_{max} – максимальному снижению значения заражающей вирусной дозы в опыте по сравнению с контролем, выраженному в десятичных логарифмах. Минимально эффективной вирусингибирующей концентрацией являлась концентрация бензидамина гидрохлорида, снижающая титр вируса не менее чем на 1,5 lg.

Статистическая обработка данных

Расчет значений 50% цитотоксической концентрации (CC₅₀) и 50% эффективной концентрации (IC₅₀) выполняли общепринятыми для биологических исследований методами при помощи пакета программ Microsoft Excel 5.0 и GraphPad Prism 6.01. За рабочую модель для анализа CC₅₀ принимали 4-параметрическое уравнение логистической кривой (пункты меню «Нелинейная регрессия» – «Sigmoidal dose-response (variable slope)»). Для анализа IC₅₀ принимали 4-параметрическое уравнение логистической кривой (пункты меню «Нелинейная регрессия» – «log (inhibitor) vs. response (variable slope)»). На основании полученных данных рассчитывали индекс селективности (SI) по уравнению: $SI = CC_{50}/IC_{50}$.

Результаты и обсуждение

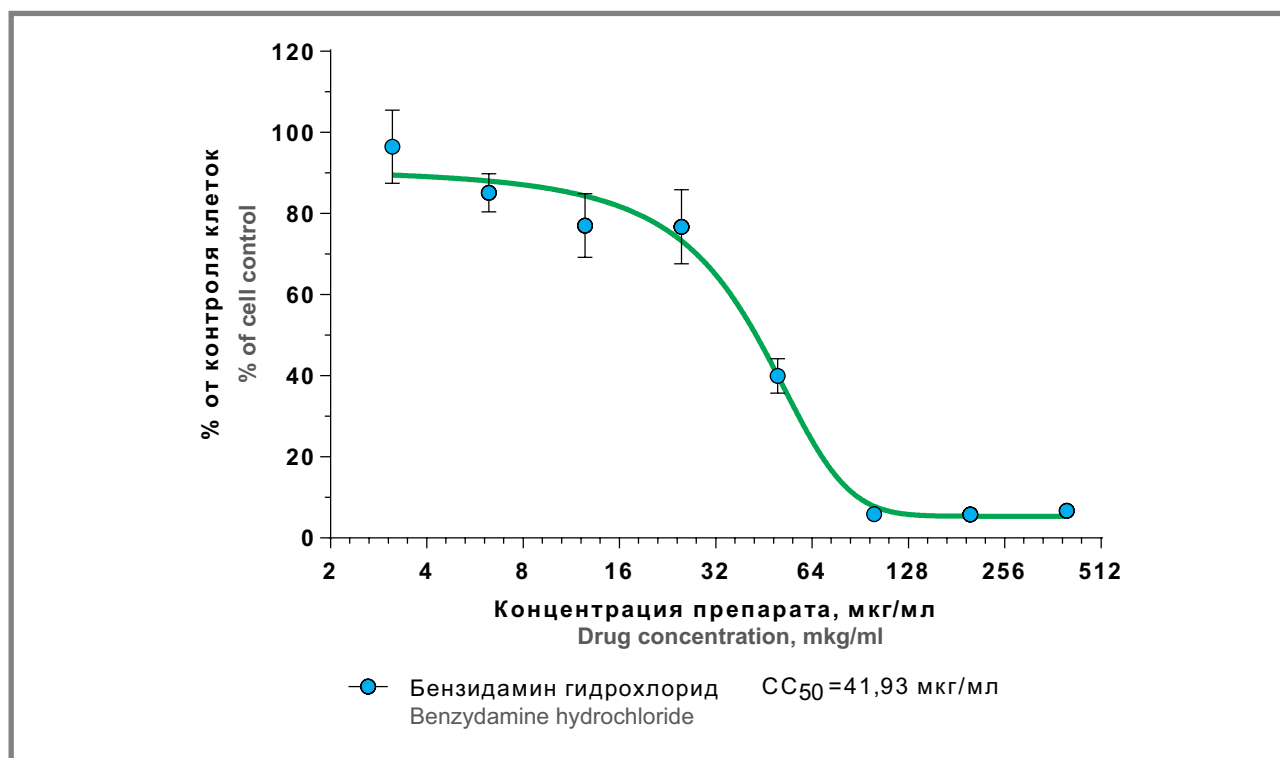
Цитотоксическое действие различных концентраций бензидамина гидрохлорида определяли при его инкубации с клетками Vero-E6 в течение 96 ч с использованием витального красителя MTS и визуальной оценки клеточного монослоя.

На основании данных, полученных при изучении цитотоксического действия бензидамина гидрохлорида на культуру клеток Vero-E6 с использованием витального красителя MTS, построили аналитическую кривую, из которой определили CC₅₀. Концентрация, уменьшающая значение оптической плотности на 50% по сравнению с контролем клеток, составила 41,93 мкг/мл (рис. 1).

При визуальной оценке состояния монослоя культуры клеток Vero-E6 под инвертированным микроскопом в концентрациях 50 мкг/мл и выше наблюдали лизис и значительные изменения в морфологии клеток. При этом результаты визуального определения цитотоксичности были сопоставимы с результатами определения цитотоксичности с использованием витального красителя MTS.

Рисунок 1. Определение цитотоксического действия через 96 часов после добавления бензидамина гидрохлорида на перевиваемую линию клеток почки африканской зеленой мартышки Vero-E6 (с использованием витального красителя MTS)

Figure 1. Determination of the cytotoxic effect 96 hours after the addition of benzydamine hydrochloride to the trans-planted African green monkey kidney cell line Vero-E6 (using Vital MTS dye)



На основании анализа полученных результатов исследования цитотоксичности для изучения противовирусной активности выбрали следующие концентрации бензидамина гидрохлорида – 20,0 мкг/мл; 15,0 мкг/мл; 10,0 мкг/мл; 5,0 мкг/мл; 2,5 мкг/мл.

Оценку противовирусной активности при лечебно-профилактической схеме добавления растворов бензидамина гидрохлорида одновременно с инфицированием учитывали по снижению инфекционного титра вируса в культуре клеток Vero-E6 по ЦПД. Полученные результаты представлены в таблице 1.

В результате проведенного исследования установили, что бензидамин гидрохлорид при лечебно-профилактической схеме введения ингибирует репликацию вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero-E6 в исследуемых концентрациях, снижая инфекционный титр вируса на 0,25~2,0 lg TCID₅₀. Противовирусная активность прямо пропорциональна его концентрации. При этом максимальную эффективность противовирусного действия отмечали в концентрации 15,0 мкг/мл. В наибольшей исследуемой концентрации 20,0 мкг/мл наблюдали

Таблица 1. Противовирусные свойства бензидамина гидрохлорида в отношении вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero-E6 (по результатам двух экспериментов)

Table 1. Antiviral activity of the benzydamine hydrochloride against SARS-CoV-2 virus in Vero-E6 cell culture (results of two experiments)

Концентрация препарата, мкг/мл Drug concentration, mkg/ml	ТЦИД ₅₀ , Lg TCID ₅₀ , lg	Контроль вируса, Lg Virus control, lg	$\Delta \lg_{\max}$ максимальное снижение значения заражающей вирусной дозы в опыте по сравнению с контролем, выраженное в десятичных логарифмах $\Delta \lg_{\max}$ – the maximum decrease in the value of the infectious viral dose in the experiment in comparison with the control
20,0	5,0	6,5	1,5
15,0	4,5	6,5	2,0
10,0	4,5	5,75	1,25
5,0	5,0	5,75	0,75
2,5	5,5	5,75	0,25

Рисунок 2. Определение IC_{50} субстанции бензидамина гидрохлорида против SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero E6
Figure 2. Determination of the IC_{50} of the substance of benzydamine hydrochloride against SARS-CoV-2 in a Vero E6 cell culture

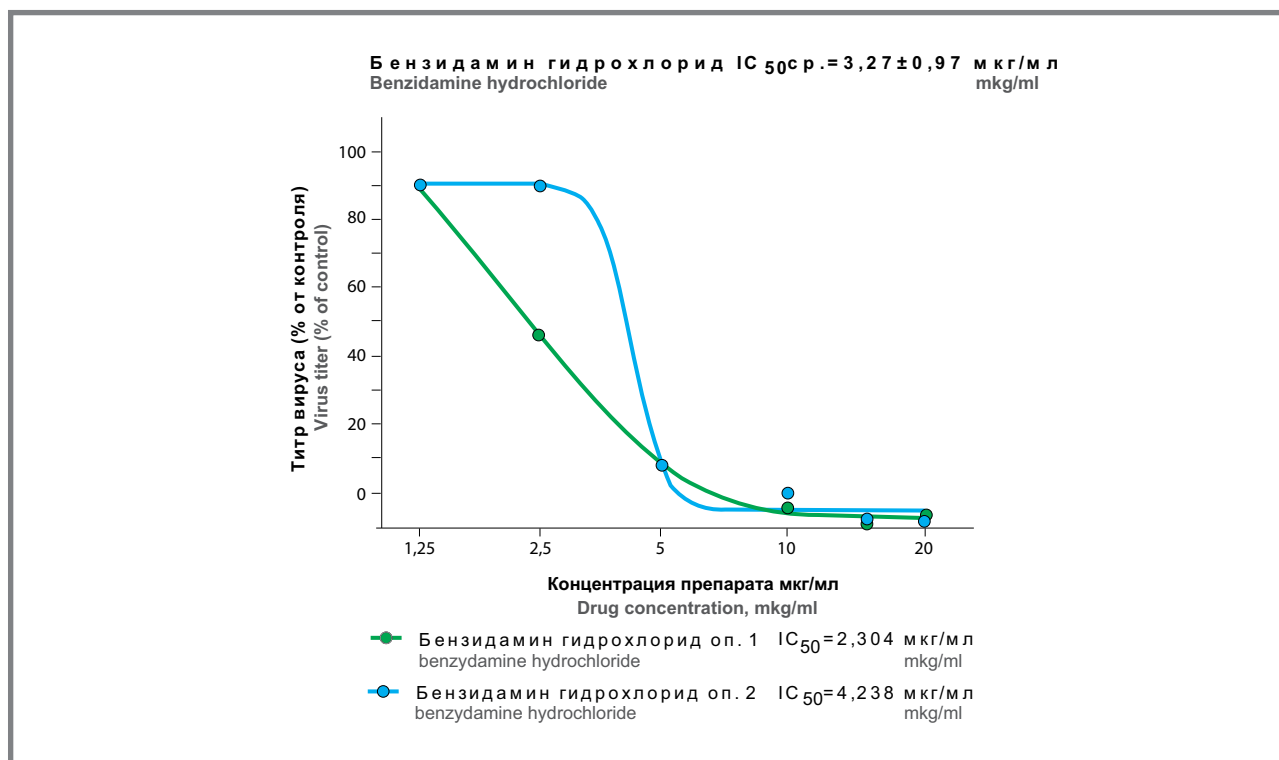


Таблица 2. Сводные данные по цитотоксической и противовирусной активности бензидамина гидрохлорида
Table 2. Summary data on the cytotoxic and antiviral activity of benzydamine hydrochloride

Индекс цитотоксичности Cytotoxicity index ($CC_{50\text{cp}} \pm \sigma^*$), мкг/мл $\mu\text{g} / \text{ml}$	Противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2 Antiviral activity against the SARS-CoV-2		
	$\Delta Ig_{\text{max cp.}}$	$IC_{50\text{cp}} \pm \sigma$, мкг/мл	SI
41,93	2,0	$3,27 \pm 0,96$	12,82

незначительное снижение противовирусного эффекта по сравнению с последующей концентрацией, вероятно ввиду цитотоксичности данной концентрации субстанции на культуру клеток Vero-E6.

На основании полученных первичных данных построили аналитические кривые, из которых определили 50% ингибирующую концентрацию (IC_{50}) бензидамина гидрохлорида для экспериментов 1 и 2 (рис. 2).

По результатам двух экспериментов среднearифметическое значение IC_{50} исследуемой субстанции в отношении SARS-CoV-2 составило $3,27 \pm 0,96$ мкг/мл. Величина химиотерапевтического индекса (SI), рассчитанная на основании данных CC_{50} и IC_{50} и наиболее достоверно характеризующая специфическую противовирусную эффективность исследуемой субстанции составила 12,82 (табл. 2).

Новый коронавирус SARS-CoV-2, вероятно, останется в человеческой популяции навсегда [21],

поэтому следует подготовиться к совместному существованию с SARS-CoV-2. Таким образом, комплексная фармацевтическая помощь на ранней стадии COVID-19 имеет неопределимое значение для поддержки пациентов, находящихся в условиях самоизоляции или карантина, для облегчения течения болезни, ускорения выздоровления и предотвращения развития тяжелого заболевания, требующего госпитализации. В недавней работе [22] представлен план фармацевтического лечения раннего COVID-19 в качестве альтернативного подхода к управлению пандемией в отсутствии «прорывного» препарата или широкого охвата вакцинацией против SARS-CoV-2. Учитывая пути распространения этой инфекции, антисептические жидкости, обладающие антимикробным действием широкого спектра действия против различных патогенных бактерий, дрожжей, грибов и вирусов, можно использовать и для полоскания горла и дезинфекции ротоглотки [23]. Кроме того,

ополаскиватель для полости рта и горла, содержащий бензидамина гидрохлорид, может обладать обезболивающими и противовоспалительными свойствами для облегчения симптомов фарингита путем ингибирования провоспалительных цитокинов [24]. Полоскание горла бензидамина гидрохлоридом может оказывать локализованный противовирусный эффект при ранних симптомах COVID-19.

Известно, что эффективность противовирусного действия препаратов обычно пропорциональна их концентрации.

Результаты изучения противовирусной активности показали, что субстанция бензидамина гидрохлорида в культуре клеток Vero-E6 в нетоксичных для клеток дозах подавляла репродукцию вируса SARS-CoV-2 при лечебно-профилактической схеме добавления препарата и ее противовирусное дей-

ствие прямо пропорционально концентрации субстанции.

В соответствии с руководством Минздрава России по доклиническим исследованиям, выраженную активность проявляют соединения, у которых снижение титра вируса в концентрациях, нетоксичных для культуры клеток, составляет не менее $1,5-2,0 \lg$ и $S \geq 8$. Полученные нами данные в опытах *in vitro* показали, что бензидамин гидрохлорид соответствует этим критериям.

Комплексная фармацевтическая помощь на ранних стадиях заболевания COVID-19, в том числе и использование бензидамина гидрохлорида, может предотвратить проникновение вируса SARS-CoV-2 в нижние дыхательные пути и потенциально снизить количество случаев тяжелого течения заболевания, связанного с пневмонией.

Литература

- Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. 1998;6(2):95–107. doi: 10.1007/s10787-998-0026-0. PMID: 17694367.
- Pina-Vaz C, et al. Antifungal Activity of local anaesthetic against *Candida* Species // *Infectious Diseases in obstetrics and gynecology*. 2000;8:124–37.
- Prats G. Study of Benzydamine-in-vitro Activity against different bacterial strains of clinical interest. – Servicio de Microbiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain, 2001.
- Слукин П. В., Фурсова Н. К., Брик Н. И. Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных от людей в России и Испании. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(6):11–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-11-18>.
- Алимбарова Л. М., Кукес И. В. Изучение противовирусной активности субстанции бензидамина гидрохлорида и ее готовой лекарственной формы Тантум® Верде в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. *Фарматека* 2020;27(9):68–74.
- Бреслав Н. В., Кириллова Е. С., Кукес И. В., Бурцева Е. И. Противовирусная активность Тантум Верде и его активного вещества бензидамина гидрохлорида в отношении вируса гриппа в опытах *in vitro*. *Фарматека* 2020;27(9):22–26.
- Слукин П. В., Фурсова Н. К., Кукес И. В., Брик Н. И. Оценка способности бензидамина гидрохлорида подавлять планктонные клетки, а также растущие и зрелые биопленки клинически значимых микроорганизмов. *Фарматека* 2021;28(1):102–107.
- Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н., Антонова Е. А., Порядин Г. В. Влияние препаратов местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета. *Медицинский Совет*. 2019;8(76–82). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>.
- Дерябин П. Г., Галегов Г. А., Андропова В. А., Ботиков А. Г. Изучение противовирусных свойств препарата Гексорал *in vitro* в отношении ряда вирусов, вызывающих острые респираторные инфекции и герпес. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(9):339.
- Азафонов А. П. Изучение *in vitro* антивирусных свойств Мирамистина в отношении вируса гриппа подтипов H3N2 и H5N1. *Антибиотики и химиотерапия*. 2005;12:9–11.
- Порядин Г. В., Салмаси Ж. М., Казимирский А. Н. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Медицинский Совет*. 2018;21(78–86). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>.
- Тамм М. В. Коронавирусная инфекция в Москве: прогнозы и сценарии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):43–51. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.43–51.
- Гончарова Е. В., Донников А. Е., Кадочникова В. В. и др. Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):52–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63>.
- Logunov D. Y., Dolzhikova I. V., Zubkova O. V., et al. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 396(10255), 887–897.
- Макацария А. Д., Григорьева К. Н., Мынгалмиев М. А. и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):123–131. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.132>.
- Хизроева Д. Х., Макацария А. Д., Бицадзе Б. О. и др. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):132–147. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>.
- Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Reed L., Muench H. A simple method of estimating 50% endpoints. *American Journal of Emergency*. 1938; 27:493–97.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» под общей редакцией Миронова А.Н., 2012.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева, 2005.
- Merchant H. Covid-19: What do we know so far about a vaccine? *BMJ*. 2020; 369: m1679 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1790> (Published 04 May 2020).
- Merchant H. COVID-19: An early intervention therapeutic strategy to prevent developing a severe disease as an alternative approach to control the pandemic. *ScienceOpen Preprints*. 2020 (npenum). doi: <https://doi.org/10.14293/S2199-1006.1.SOR-PPURWMT.v1>.
- Chen Y., Wong R.W.K., Seneviratne J.C., et al. Comparison of the antimicrobial activity of Listerine and Corsodyl on orthodontic brackets *in vitro*. *American Journal of Orthodontics and Dental Orthopedics*. 2011; 140(4): 537–542.
- Марушко Ю. В., Асонов А. А. Обобщение данных о применении бензидамина гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида в клинической практике. *Sovremennaya Pediatriya*. 2018; 83–87. DOI: 10.15574/SP.2018.95.83.

References

- Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. 1998;6(2):95–107. doi: 10.1007/s10787-998-0026-0. PMID: 17694367.
- Pina-Vaz C, et al. Antifungal Activity of local anaesthetic against *Candida* Species // *Infectious Diseases in obstetrics and gynecology*. 2000; 8: 124–37.
- Prats G. Study of Benzydamine-in-vitro Activity against different bacterial strains of clinical interest. – Servicio de Microbiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain, 2001.
- Слукин П. В., Фурсова Н. К., Брик Н. И. Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных от людей в России и Испании. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(6):11–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-11-18>
- Алимбарова ЛМ, Кукес ИВ. Изучение противовирусной активности субстанции бензидамина гидрохлорида и ее готовой лекарственной формы Тантум® Верде в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. *Farmateka* 2020;27(9):68–74 (In Russ.).
- Breslav NV, Kirillova ES, Kukes IV, Burceva EI. Protivovirusnaya aktivnost' Tantum Verde i ego aktivnogo veshchestva benzydamina gidrokhlorida v otnoshenii virusa grippa v opytah *in vitro*. *Farmateka* 2020;27(9):22–26 (In Russ.).
- Slukin PV, Fursova NK, Briko NI. Ocenka sposobnosti benzydamina gidrokhlorida podavlyat' planktonnye kletki, a takzhe rastushchie i zrelye bioplenki klinicheski znachimykh mikroorganizmov. *Farmateka* 2021;28(1):102–107 (In Russ.).
- Salmasi JM, Kazimirsky AN, Antonova EA, Poryadin GV. Evaluation of influence several drugs with local antimicrobial activity against local immunity cells. *Meditinskyi Sovet*. 2019; 8: 76–82 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-76-82>
- Deryabin P., Galegov GA, Andronova VA, Botikov AG. The study of antiviral properties *in vitro* Hexoral drug against a number of viruses that cause acute respiratory infections and herpes // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* (In Russ.). 2015; 160 (9): 339.
- Agafonov AP. Izuchenie *in vitro* antivirnykh svoystv Miramistina v otnoshenii virusa grippa podtipov H3N2 i H5N1. Antibiotiki i himioterapiya. 2005;12:9–11 (In Russ.).
- Poryadin GV, Salmasi JM, Kazimirsky AN. Mechanisms of benzydamine action against local inflammatory process. *Meditinskyi Sovet* 2018; 21: 78–86 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-78-86>

12. Tamm MV. COVID-19 in Moscow: prognoses and scenarios. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):43–51 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.43-51>
13. Goncharova EV, Donnikov AE, Kadochnikova VV, et al. Diagnostics of the virus that causes COVID-19 by real-time PCR. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):52–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63>
14. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 396(10255), 887–897.
15. Makatsariya AD, Grigoreva KN, Mingalimov MA, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):123–131 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.132>
16. Khizroeva JH, Makatsariya AD, Bitsadze VO, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):132–147 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>
17. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
18. Reed L, Muench H. A simple method of estimating 50% endpoints. *American Journal of Emergency*. 1938; 27:493–97.
19. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. CH.1. Ministerstvo zdravooohraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF. FGBU «Nauchnyy centr ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya» pod obshchey redaktsiei Mironova A.N., 2012. (In Russ.).
20. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Pod obshchey redaktsiei chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Habrieva, 2005 (In Russ.).
21. Merchant H. Covid-19: What do we know so far about a vaccine? *BMJ*. 2020; 369: m1679 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1790> (Published 04 May 2020).
22. Merchant H. COVID-19: An early intervention therapeutic strategy to prevent developing a severe disease as an alternative approach to control the pandemic. *Science Open Preprints*. 2020 (nprnprum). doi: <https://doi.org/10.14293/S2199-1006.1.SOR.PPWRWMT.v1>.
23. Chen Y, Wong R.W.K., Seneviratne J.C, et al. Comparison of the antimicrobial activity of Listerine and Corsodyl on orthodontic brackets in vitro. *American Journal of Orthodontics and Dental Orthopedics*. 2011; 140(4): 537–542.
24. Marushko YuV, Asonov AO. Summary of data on the use of benzydamine hydrochloride and cetylpyridinium chloride in clinical practice. *Sovremennaya Pediatriya*. 2018; 83–87 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15574/SP.2018.95.83>.

Об авторах

- **Варвара Викторовна Лебедева** – научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. +7 (908) 201-60-26, Lebedevavv@ya.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3088-0403>.
- **Ирина Тимофеевна Федякина** – заведующая лабораторией экологии вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. +7 (499) 190-30-52, irfed2@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6421-9632>.
- **Олег Евгеньевич Латышев** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. +7 (903) 617-43-96, oleglat8@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5757-3809>.
- **Елена Ивановна Бурцева** – д. м. н., руководитель лаборатории, Институт вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, elena-burtseva@yandex.ru, тел. +74991903046; +79161574814
- **Илья Владимирович Кукес** – к. м. н., врач-клинический фармаколог, врач-иммунолог, руководитель научно-клинического отдела Международной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>.
- **Дмитрий Владиславович Блинов** – к. м. н., руководитель по медицинским и научным вопросам Института Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. blinov@ipsom.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844> Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290
- **Олеся Васильевна Елисеева** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия. +7 (903) 669-22-69, olesenka80@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-9749>.
- **Виктор Филиппович Ларичев** – ведущий научный сотрудник, Институт вирусологии им. Д. И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. +7 (903) 586 20 22, vlaritchev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8262-5650>.
- **Тимур Мансурович Гараев** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. +7 (963) 631-61-70, tmgaraev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5142-4661>
- **Татьяна Владимировна Гребенникова** – д. б. н., профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией молекулярной диагностики ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва, Россия. +7 (916) 505-18-75, t_grebennikova@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6141-9361>

Поступила: 11.04.2021. Принята к печати: 20.05.2021.
Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Varvara V. Lebedeva** – researcher at the Laboratory of Molecular Diagnostics, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. + 7 (908) 201-60-26, Lebedevavv@ya.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3088-0403>
- **Irina T. Fedyakina** – PhD, Head of the Laboratory of Virus Ecology, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. +7 (499) 190-30-52, irfed2@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6421-9632>
- **Oleg E. Latyshev** – PhD, senior researcher at the Laboratory of Molecular Diagnostics, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. + 7(903) 617-43-96, oleglat8@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5757-3809>
- **Elena Burtseva** – Dr. Sci. (Med.), chief of laboratory of D. I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N. F. Gamaleya", Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>, elena-burtseva@yandex.ru, tel. +74991903046; +79161574814.
- **Ilya V. Kukes** – Cand. Sci. (Med.), PhD, Clinical pharmacologist, Immunologist, Head of Medical and Scientific Affairs, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>
- **Dmitry V. Blinov** – Cand. Sci. (Med.), PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia. blinov@ipsom.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844> Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290
- **Olesia V. Eliseeva** – Cand. Sci. (Bio.), PhD, senior researcher at the Laboratory of Molecular Diagnostics, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. +7 (903) 669-22-69, olesenka80@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-9749>
- **Viktor F. Larichev** – leading researcher, D. I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia. +7 (903) 586 20 22, vlaritchev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8262-5650>.
- **Timur M. Garaev** – Cand. Sci. (Bio.), PhD, leading researcher at the Laboratory of Molecular Diagnostics, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. +7 (963) 631-61-70, tmgaraev@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5142-4661>
- **Tatiana V. Grebennikova** – Dr. Sci. (Bio.), Professor, member of RAS, Head of Laboratory of Molecular Diagnostics, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. +7 (916) 505-18-75, t_grebennikova@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6141-9361>

Received: 11.04.2021. Accepted: 20.05.2021.
Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>

Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом

М. И. Кислова^{1,2}, А. А. Петренко^{3,4}, М. П. Костинов^{2,5}, Е. А. Никитин^{*3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

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

⁵ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

Резюме

Актуальность. Инфекции являются наиболее частым осложнением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), согласно регистровым исследованиям, они становятся причиной смерти у 10–20% больных. Благодаря новым методам лечения ХЛЛ смертность, обусловленная прогрессией, снижается, тогда как летальность от инфекций в последние десятилетия остается постоянной.

Цель – анализ эффективности вакцинопрофилактики у пациентов с ХЛЛ по опубликованным данным, изучение предикторов неэффективности вакцинации, анализ текущих рекомендаций. **Заключение.** Механизмы иммунной дисфункции при ХЛЛ различны и связаны как с собственно заболеванием, так и с проводимой терапией. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХЛЛ имеется неадекватный ответ на большинство вакцин, применяемых по стандартным схемам в общей популяции. Вакцинация у пациентов с ХЛЛ остается слабо разработанной темой. Необходимо проведение дополнительных клинических исследований с целью повышения эффективности вакцинации больных ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, вторичный иммунодефицит, вакцинация, пневмококковая вакцина, антигриппозная вакцина, недостаточность специфических антител

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Кислова М. И., Петренко А. А., Костинов М. П. и др. Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом: текущие проблемы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 91–106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>.

Vaccination in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Problems

MI Kislova^{1,2}, AA Petrenko^{3,4}, MP Kostinov^{2,5}, EA Nikitin^{*3,4}

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Infections are the most common complication of chronic lymphocytic leukemia (CLL). According to registry studies, infections are the cause of death in 10–20% of patients. The emergence of new therapies for CLL has led to a decrease in mortality due to CLL progression, while mortality from infections has remained constant in recent decades. **The aim** of this literature review is to analyze the effectiveness of vaccine prophylaxis in patients with CLL as well as predictors of vaccine inefficiency according to published data, to explore current guidelines. **Conclusions.** The mechanisms of immune dysfunction in CLL are complex and associated with both the disease itself and the therapy. Numerous studies have shown that patients with CLL have an inadequate

* Для переписки: Никитин Евгений Александрович, д. м. н., профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125284, г.Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5. +7 (916) 572-06-44, eugene_nikitin@mail.ru. ©Кислова М. И. и др.

** For correspondence: Nikitin Eugene A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the day hospital of hematology, oncology and chemotherapy of the city hematological center of Botkin City Clinical Hospital; Head of the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5, 2-nd Botkinskiy Drive, Moscow, 125284, Russia. +7 (916) 572-06-44, eugene_nikitin@mail.ru. ©Kislova MI et al.

response to most vaccines given routinely in the general population. Vaccination in CLL patients remains a poorly developed topic. Additional clinical trials are needed to improve the effectiveness of vaccination in patients with CLL.

Keyword: chronic lymphocytic leukemia, secondary immunodeficiency, vaccination, pneumococcal vaccination, influenza vaccination, antibody failure

No conflict of interest to declare.

For citation: Kislova MI, Petrenko AA, Kostinov MP et al. Vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia: current problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 91–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>.

Введение

Инфекции являются наиболее частым осложнением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) [1]. Согласно данным Датского регистра, инфекции служат причиной смерти у 10–20% больных. Если летальность, обусловленная прогрессией и гистологической трансформацией ХЛЛ снижается, то смертность от инфекций в последние десятилетия остается постоянной [2]. Более того, было продемонстрировано двукратное увеличение риска смерти от инфекций в качестве сопутствующей или основной причины по сравнению с соответствующими контрольными группами [1].

Наиболее часто выявляемыми инфекциями у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, являются инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, обусловленные преимущественно бактериальными (72,5%) и вирусными (22%) возбудителями. Грибковые инфекции выявляются у 5,5% больных [3]. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* лежат в основе большинства случаев инфекций дыхательных путей, в то время как инфекции мочевыводящих путей чаще всего вызваны *Escherichia coli* [4]. Несмотря на очень высокую распространенность герпетических инфекций среди населения в целом, у больных ХЛЛ они имеют особое значение [5]. Реактивация широко распространенного в популяции вируса ветряной оспы составляет 17,4% в структуре всех вирусных инфекций у пациентов с ХЛЛ. Доминирующее положение занимают инфекции, вызванные *Herpes simplex* (38%) [3].

В Российской Федерации вакцинация больным ХЛЛ практически не проводится. За рубежом она также выполняется нечасто. Так, по данным Датского исследования, прививают менее 2% пациентов с онкогематологическими новообразованиями и менее 1% пациентов с другими типами злокачественных новообразований [6].

Цель обзора – анализ доступных данных по вакцинации больных с ХЛЛ.

Иммунодефицит у больных с хроническим лимфолейкозом

Хронический лимфолейкоз характеризуется экспансией моноклональных зрелых В-клеток в крови, костном мозге и вторичных лимфоидных органах. Клетки ХЛЛ сохраняют функциональные свойства нормальных В-клеток, в том числе

ключевые сигнальные пути, такие как сигнальный путь В-клеточного рецептора (BCR), который в норме определяет селекцию и пролиферацию В-клеток в ходе приобретенного иммунного ответа [7,8].

Природа иммунодефицита при ХЛЛ носит комплексный характер и обусловлена воздействием клеток ХЛЛ на микроокружение. Клетки ХЛЛ перестраивают микроокружение под себя, так что многие клеточные популяции становятся «соучастниками» в развитии опухоли и в ходе этого процесса теряют иммунные функции. Так, клетки макрофагального ряда приобретают проопухолевый фенотип и частично утрачивают способность к распознаванию Toll-подобных рецепторов, снижают фагоцитарную активность [9–11]. Изменения Т-клеточного звена иммунитета выражаются в нарушении формирования иммунологических синапсов, в увеличении экспрессии белков иммунных свержочных точек, PD-1 и CTLA-4, в нарушении соотношения фракций Т-клеток с увеличением Т-регуляторных клеток, обладающих иммуносупрессивными свойствами [12]. Такая дисфункция Т-клеток оказывает влияние на формирование поствакцинального иммунитета при использовании вакцин, основанных на Т-зависимых антигенах. Определен ряд качественных нарушений функций клеточного звена врожденного иммунитета, а именно нейтрофилов, моноцитов, NK-клеток [13–15]. В миелоидных клетках снижается активность лизосомальных ферментов и фагоцитоз. Клетки микроокружения обеспечивают пролиферацию клеток ХЛЛ и устойчивость к апоптозу [16–18].

Классическим осложнением ХЛЛ является гипогаммаглобулинемия, а также качественное перераспределение репертуара антител в сторону низкоаффинных и полиреактивных [20,21]. В мета-анализе результатов профилактического применения внутривенных иммуноглобулинов у больных с ХЛЛ и гипогаммаглобулинемией показано снижение частоты инфекций, в т.ч. тяжелых [22].

Механизмы, лежащие в основе развития гипогаммаглобулинемии с ранних стадий ХЛЛ, полностью не выяснены. Однако такое проявление нарушений функций В-клеток может иметь предиктивное значение в отношении антительного ответа на вакцинацию.

У 44–49% пациентов наблюдалось падение уровня С1 и С4 белков системы комплемента, что приводило к повышенной восприимчивости

к инфекциям [23]. Нарушение работы системы комплемента ведет к снижению комплемент-зависимой цитотоксичности при терапии анти-CD20 моноклональными антителами [24].

В подавляющем большинстве случаев ХЛЛ предшествует состояние предрасположенности, так называемый моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ). Носители МВКЛ подвержены более высокому риску развития серьезных инфекций. В ретроспективном исследовании в клинике Мейо показано, что в течение 4 лет после установления диагноза «МВКЛ» частота госпитализаций по поводу тяжелых инфекции составляла примерно 16%, что в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. Таким образом, иммунодефицит при ХЛЛ выявляется на самых ранних стадиях развития болезни, еще на этапе МВКЛ [25,26] прогрессирует по мере развития и усугубляется лечением. При солидных опухолях такая закономерность выражена в меньшей степени [27,28].

Многие препараты, применяемые в лечении ХЛЛ, вызывают иммунодефицит. Так, показано, что флударабин и бендамустин определяют гипогаммаглобулинемию и риск инфекций [29,30]. Моноклональные антитела к CD20 – ритуксимаб и обинутумаб – повышают частоту инфекций, поскольку вызывают выраженную лимфодеплецию более 95% CD20-позитивных лимфоцитов [31]. Это отразилось в рекомендациях по ограничению применения препаратов для онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 [32]. В эру применения таргетных агентов в лечении ХЛЛ, препаратов ибрутиниба и венетоклакса, инфекции занимают одну из ведущих позиций в структуре нежелательных явлений и причин смертности [33,34].

Наконец, иммунодефицит может быть связан с возрастом. В большинстве случаев ХЛЛ выявляется у лиц старше 60 лет. Ответ на вакцинацию снижается с возрастом. Так, показано, что у пожилых отмечается более низкий уровень антительного ответа на вакцины от дифтерии [35], гепатита А (НерА), гепатита В [36,37], гриппа [38,39], столбняка [40,41] на пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23) [42,43]. С возрастом происходит значительное снижение ресурсов приобретенной иммунной системы, снижается количество В- и Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов. Напротив, механизмы врожденного иммунитета становятся более активными. Это выражается в увеличении количества NK-клеток, усиленной выработке провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-10 (IL-10). Хроническая активация врожденной иммунной системы эндогенными сигналами может приводить к развитию хронического системного воспаления у пожилых людей (inflammaging), реализуемого, прежде всего, IL-6, TNF α . Повышение IL-10 и снижение количества CD8+ Т-клеток могут ослаблять иммунный

ответ против вируса гриппа и антигриппозной вакцины [44].

Пневмококковая вакцинация

Инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ) занимают значительное место в структуре инфекционных осложнений у больных с ХЛЛ. С появлением таргетных препаратов, ибрутиниба и венетоклакса, их частота не снижается [11,45–48]. ИПИ вообще более распространены у онкогематологических пациентов по сравнению с группой больных с солидными опухолями [6]. Так, в 2010 г. частота пневмококковой инфекции в группе онкогематологических больных составляла 186 на 100 тыс. [49]. По данным шведского исследования, проведенного Backhaus E. с соавт., показано, что у пациентов с ХЛЛ частота пневмококковых инфекций составляет 429 на 100 тыс. [50]. По данным Датского регистра, охватывающего 16-летний период, риск ИПИ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями оказался до 39 раз выше, по сравнению с фоновой популяцией и был самым высоким у больных с множественной миеломой (1857 на 100 тыс.), острым лимфобластным лейкозом (591 на 100 тыс.) и ХЛЛ (444 на 100 тыс.). В отличие от других злокачественных новообразований высокий риск ИПИ не уменьшался со временем после постановки диагноза онкогематологического заболевания. Пневмококковая вакцинация могла бы быть решением проблемы ИПИ, но ее эффективность у больных ХЛЛ, к сожалению, невысока (табл. 1).

Пневмококковые вакцины представляют собой наборы антигенов различных серотипов *S. pneumoniae*. Вакцины, состоящие из очищенных капсульных полисахаридов, доступны уже более 50 лет, но мало иммуногенны у детей раннего возраста и пожилых людей. Более того, капсульные полисахариды не вызывают анамнестического иммунного ответа при многократном воздействии, так что концентрации антител не повышаются сверх исходного уровня после первичной иммунизации. Это обусловлено неспособностью полисахаридных антигенов стимулировать Т-зависимый ответ, который может быть реализован только через презентацию белковых антигенов. С другой стороны, за счет многократно повторяющихся антигенных эпитопов полисахариды кластеризуют в одном участке мембраны В-лимфоцита большое количество поверхностных иммуноглобулинов, формируя «кэп» и обуславливая выраженный пролиферативный и секреторный ответ. Он не может быть длительным без надлежащей помощи Т-клеток и не вызывает хорошей иммунологической памяти, что приводит к снижению и субоптимальному последующему иммунному ответу. Доступная в настоящее время пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23) пневмовакс содержат 23 очищенных капсульных полисахаридных антигена серотипов *S. pneumoniae* (серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F,

Review

33F). Эти штаммы вызывают до 90% инвазивных пневмококковых инфекций. В этом ее большое преимущество.

Отсутствие анамнестического иммунного ответа на капсульные полисахариды можно преодолеть с помощью конъюгированных вакцин,

Таблица 1. Исследования пневмококковой вакцинации при ХЛЛ
Table 1. Studies of pneumococcal vaccination in CLL

Публикация Publication	Характеристика пациентов Patients characteristics	Вакцина Vaccine	Оценка антительного ответа Antibody response evaluation	Результаты Results
Larson, 1953 [103]	n = 9	С III и С VII – полисахариды пневмококка типа III и типа VII; S I и S II – капсульные полисахариды, полученные из пневмококков I и II типов C III and C VII – polysaccharide of pneumococcus type III and type VII; S I and S II – capsule polysaccharides obtained from pneumococcus types I and II	До и после иммунизации Before and after immunization	У пациентов с ХЛЛ наблюдалась незначительная реакция антител или ее отсутствие Patients with CLL showed minor or no antibody response
Hartkamp, 2001 [106]	n = 25; Rai-0 10; Rai-I 5; Rai-II 6; Rai-IV 4. гипогамаглобулинемия – 20% ($< 6,2$ г/л) hypogamma-globulinemia – 20% (< 6.2 g/l)	ППВ23 PPSV23	на 0, 21, дни at days 0, 21	Серопротективный титр антител отмечен у 50% пациентов (исходно – 38%) The seroprotective antibody titer was achieved in 50% of patients (38% at baseline)
Sinisalo, 2001 [107]	n = 31; Binet A – 14, B – 8, C – 9; гипогамаглобулинемия – 42% (S-IgG < 6.7 г/л) hypogamma-globulinemia – 42% (S-IgG < 6.7 g/l)	ППВ23 PPSV23	на 0, 30 дни at days 0, 30	У пациентов с ХЛЛ антительный ответ на вакцинацию снижен по сравнению с контрольной группой The antibody response to vaccination is reduced in patients with CLL compared to the control group
Van der Velden, 2007 [108]	ППВ23 PPSV23	ППВ23 + раниитидин PPSV23 + ratitidine	на 0, 28, 49 дни at days 0, 28, 49	Сероконверсия не была достигнута в обеих группах Seroconversion was not achieved in both groups
	n = 25; Rai, n (%) 0 – 14 (56%) I – 5 (20%) II – 6 (24%) гипогамаглобулинемия – 12% ($< 6,2$ г/л) hypogamma-globulinemia – 12% (< 6.2 g/l)	n = 25; Rai, n (%) 0 – 14 (56%) I – 5 (20%) II – 6 (24%) гипогамаглобулинемия – 12% ($< 6,2$ г/л) hypogamma-globulinemia – 12% (< 6.2 g/l)		
Safdar, 2008 [109]	ППВ23 PPSV23	ППВ23+ ГМ-КСФ PPSV23+ GM-CSF	на 0, 30, 84 дни at days 0, 30, 84	Сероконверсия наблюдалась менее чем у 10% пациентов в каждой из групп Seroconversion was observed in less than 10% of patients in each group
	n = 7; Rai, n (%) 0 – 10 (31%) I – 2 (6%) II – 1 (3%) IV – 1 (3%) гипогамаглобулинемия – 13% (< 350 мг/дл) hypogamma-globulinemia – 13% (350 mg/dL)	ППВ23 +/- ГМ-КСФ PPSV23 GM-CSF		

Публикация Publication	Характеристика пациентов Patients characteristics		Вакцина Vaccine	Оценка антительного ответа Antibody response evalu- ation	Результаты Results
Sinisalo, 2007 [110]	n = 52; Binet A – 39, B – 9, C – 1; гипогаммаглобулинемия – 27% (S-IgG < 6.77 г/л) hypogammaglobulinemia – 27% (S-IgG < 6.77 g/l)		ПКВ7 pcv7	на 0 и 30 дни at days 0 and 30	Серопротекция (> 0,35 нг/мл) ниже у пациентов с ХЛЛ по сравнению с контрольной группой. Вакцинация на ранней стадии заболевания значительно улучшает серопротекцию (40%). Seroprotection (> 0.35 ng / ml) is lower in patients with CLL compared to the control group. Vaccination at an early stage of the disease significantly improves seroprotection (40%)
Pasiarski, 2014 [111]	n = 24; Rai-0 50%; Rai-I 16,7%; Rai-II 33,3%. гипогаммаглобулинемия – 20,8% (< 7 г/л) hypogammaglobulinemia – 20,8% (< 7 g/l)		ПКВ13 PCV13	на 0 и 30 дни at days 0 and 30	Двукратная сероконверсия наблюдалось у 58% пациентов Double seroconversion was observed in 58% of patients
Svensson, 2018 [112]	ПКВ13 PCV13	ППВ23 PPSV23	ПКВ13 ППВ23 PCV13 PPSV23	на 0, 30, 180 дни at days 0, 30, 180	ПКВ13 вызывал более высокий иммунный ответ, чем ППВ23, у 10/12 серотипов через месяц после вакцинации и у 5/12 серотипов через шесть месяцев после вакцинации PCV13 determined a higher immune response than PPSV23 in 10/12 serotypes one month after vaccination and in 5/12 serotypes six months after vaccination
	n = 63; Rai-0 82,5%; Rai-I-II 15,8%; Rai-III-IV 1,5%	n = 65; Rai-0 72,3%; Rai-I-II 20%; Rai-III-IV 1,5%			
	гипогаммаглобулинемия – 27% (<5 г/л) hypogammaglobulinemia – 27% (<5 g/l)				
Mauro, 2020 [113]	n = 112; гипогаммаглобулинемия – 12,5% (<400 мг/дл) hypogammaglobulinemia – 12,5% (<400 mg/dl)		ПКВ13 PCV13	на 0, 30, 180 дни at days 0, 30, 180	Двукратная сероконверсия после 6 месяцев наблюдения сохранялась у 8% пациентов Double seroconversion after 6 months of follow-up was maintained in 8% of patients

которые в настоящее время активно применяются. Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) состоят из протеин-полисахаридных комбинаций и могут содержать различное количество капсульных полисахаридных антигенов (7, 10 или 13). В качестве белка-носителя используются нетоксичный дифтерийный токсин CRM₁₉₇ или D-белок *H. influenzae*. Конъюгированные вакцины вызывают более сильный иммунный ответ, поскольку полисахариды, коэкспрессируемые с белками-носителями взаимодействуют с основным комплексом гистосовместимости и вызывают активацию CD4⁺-клеток, вследствие чего формируется устойчивый длительный иммунитет.

Одной из первых публикаций, в которой описана проблема низкого антительного ответа у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями была работа Larson D. и Tomlinson L. (1953). После иммунизации капсульным пневмококковым полисахаридом I и II серотипов у восьми из девяти пациентов выработка антител была слабой или не определялась [51]. В исследовании Shildt R. с соавт. (1983) оценивался ответ на 23-валентную

пневмококковую полисахаридную вакцину у пациентов с солидными опухолями и лимфомами. В группе ХЛЛ титры антител после иммунизации оказались ниже, чем у пациентов с лимфомой Ходжкина или неходжкинскими лимфомами [52]. В других исследованиях 1960–1980-х гг. были получены сходные результаты. У пациентов с ХЛЛ иммунный ответ на пневмококковые полисахариды слабее, в особенности при длительном сроке болезни [52,53].

Тема вакцинации у онкологических пациентов начала более активно развиваться в 2000-х гг. Hartkamp A. с соавт. (2001) представили результаты изучения гуморального ответа на ППВ23 у 25 пациентов с ХЛЛ. После вакцинации число пациентов с протективным уровнем антител против пневмококковых серотипов увеличилось с 9 (38%) до 12 (50%). Пациенты с адекватным антительным ответом имели более ранние стадии ХЛЛ, более высокие уровни гамма-глобулинов, более высокие уровни IgG, в том числе субклассов IgG2 и IgG4, а также более низкий уровень CD23⁺-клеток. Авторы сделали вывод, что вакцинацию следует

проводить сразу после установления диагноза «ХЛЛ» – на ранней стадии заболевания, с определением уровней антител после вакцинации для оценки ответа [54]. В том же году группой финских исследователей показано, что ППВ23 мало эффективна у больных с ХЛЛ [55]. За этим исследованием последовал целый ряд других, в которых предпринимались попытки улучшить антителы ответ путем добавления к пневмококковой вакцине адьювантов или применения конъюгированных вакцин.

Velden A.M.T. с соавт. (2007) опубликовали работу, в которой описали попытку усилить специфический антителы ответ у пациентов с ХЛЛ одновременным использованием ранитидина. Пятьдесят пациентов с ХЛЛ были вакцинированы ППВ23 одновременно с приемом ранитидина или без него. Параллельно прививали против гемофильной инфекции типа b, на ее введение ранитидин улучшал ответ, но не влиял на эффективность ППВ23 [56].

В 2008 г. появились результаты другого исследования, в котором изучалась эффективность ППВ23 при одновременном назначении гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). В исследовании приняли участие 32 пациента, которые были разделены на две группы. Первой группе больных ($n = 7$) вводилась только вакцина, во второй группе ($n = 25$) до или после вакцинации – ГМ-КСФ. Повышение уровня IgG к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* более чем в 4 раза наблюдалось менее чем у 10% пациентов в каждой из групп. Авторы сделали вывод, что ГМ-КСФ не повышает эффективность пневмококковой вакцины [57]. В совокупности все эти исследования позволили достигнуть консенсуса о том, что полисахаридные пневмококковые вакцины слабо иммуногенны у больных с ХЛЛ.

Sinisalo M. с соавт. (2007) была исследована иммуногенность конъюгированной вакцины (7-валентной конъюгированной вакцины – ПКВ7). В исследовании приняли участие 52 пациента с ХЛЛ и 25 пациентов контрольной группы того же возраста и пола. В контрольной группе ответ был значим у всех испытуемых. У пациентов с ХЛЛ частота иммунного ответа была ниже, но если вакцина вводилась на ранних стадиях болезни до начала химиотерапии и развития гипогаммаглобулинемии, значимый ответ, по крайней мере, к шести антигенам был получен почти у 40% больных. Авторы подчеркнули, что срок начала вакцинации имеет значение: более раннее введение конъюгированной вакцины эффективно у половины больных [58]. Это исследование является одним из ключевых в доказательной базе по эффективности вакцинации у больных с ХЛЛ.

Другое исследование было проведено в 2014 г. группой польских ученых. В нем использовалась конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13). Обязательным условием было отсутствие вакцинации в анамнезе. В основную группу вошли

24 пациента, в контрольную – 15 здоровых лиц. Двухкратный прирост титра антител в группе ХЛЛ составил 58,2%, в контроле – 100%. Иными словами, эти данные также свидетельствовали о том, что для достижения оптимального ответа необходимо проведение вакцинации как можно раньше [59].

Шведские исследователи провели сравнительное рандомизированное исследование эффективности ПКВ13 и ППВ23 с участием 128 первичных больных ХЛЛ; 63 пациента получили ПКВ13 и 65 – ППВ23. ПКВ13 вызывала более сильный иммунный ответ по сравнению с ППВ23. Через месяц после вакцинации протективный уровень антител сохранялся к 10 из 12 серотипов, через 6 месяцев – к 5 из 12 серотипов. ППВ23 не превосходила ПКВ13 ни по одному из серотипов. Предикторами безуспешной вакцинации были гипогаммаглобулинемия и давность болезни. Обе вакцины хорошо переносились. Авторы сделали вывод, что ПКВ13 должна быть включена в программу вакцинации больных ХЛЛ и проводиться как можно раньше [60].

В нескольких работах последних лет изучалась эффективность вакцинации в условиях иммунохимиотерапии и таргетной терапии. В исследовании Mauro F. с соавт. было включено 112 больных ХЛЛ, из которых 90 (80,4%) пациентов ранее получали лечение, а 22 были первичными пациентами (19,6%). Иммунохимиотерапия в качестве первой линии лечения проводилась у 40,2% пациентов; ибрутиниб (в качестве первой линии) получали 9,8% пациентов, ибрутиниб по поводу рецидива – 21,4%; иделалисиб (первая линия) – 8,9%. Иммунизация проводилась ПКВ13. Ответ, определяемый методом ИФА как двухкратное повышение титра антител класса IgG, развился у 9 больных (8%). Из них восемь ранее не получали лечения, одному пациенту был назначен ибрутиниб в качестве первой линии лечения. Ни у кого из пациентов, ранее получавших иммунохимиотерапию, ответа на иммунизацию не было. Факторами, определявшими более низкий уровень ответа, были возраст ≥ 60 лет, IgG < 400 мг/л, предлеченность и признаки прогрессии болезни [61].

В исследовании Andrick V. с соавт. оценивалась эффективность иммунизации ПКВ13 в 2 когортах (ибрутиниб и контроль). Было показано, что у всех пациентов, получавших ибрутиниб, адекватный иммунный ответ на вакцинацию отсутствовал [62].

Несмотря на невысокую эффективность и отсутствие весомой доказательной базы пневмококковая вакцинация включена в Европейские и Российские рекомендации по ведению больных ХЛЛ [63].

В настоящее время вакцинацию пневмококковыми вакцинами у лиц с иммунодефицитами независимо от возраста рекомендуется проводить в два этапа [64]. На первом этапе вводится 13-валентная конъюгированная вакцина, на втором – 23-валентная полисахаридная вакцина. Второй

этап вакцинации проводится не ранее, чем через 8 недель, но если он был пропущен, допустимо провести вакцинацию ППВ23 в течение нескольких месяцев (до года). Ревакцинация ППВ23 проводится через 5 лет. Рекомендация обусловлена, с одной стороны, более высокой эффективностью конъюгированных вакцин, с другой – необходимостью расширения используемых в вакцине серотипов, поскольку до 38% ИПИ у лиц старше 65 лет вызывается серотипами, входящими только в ППВ23 [65]. Конечно, эта рекомендация основывается на совокупности исследований, проведенных преимущественно у иммунокомпетентных лиц. Нам не удалось найти специальных работ, изучающих эту схему вакцинации у больных ХЛЛ и миеломой. Этот вопрос значительно лучше изучен у реципиентов трансплантата аллогенных кроветворных стволовых клеток. Так, в соответствии с Российскими рекомендациями «пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизаций, состоящая из 4 доз ПКВ13. Первая серия иммунизации состоит из введения 3 доз вакцины с интервалом 1 мес., причем 1-я доза вводится с 3-го по 6-й месяц после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 12 мес.: при отсутствии хронического синдрома отторжения трансплантата вводится 1-я доза ППВ23, а при наличии этого синдрома – 4-я доза ПКВ13» [Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей, 2015.]. Такая схема иммунизации не изучалась у больных ХЛЛ. Очевидно, что такое исследование должно проводиться с учетом состояния клеточного и гуморального иммунитета. Так, у пациентов с ВИЧ-инфекцией срок вакцинации определяется по количеству CD4⁺ клеток. У пациентов с ХЛЛ нередко выявляется глубокая Т-лимфопения, причем необязательно после содержащих лударабин и бендамустин схем лечения.

Доказательная база целесообразности проведения ревакцинации пациентов с ХЛЛ не достаточна. В работе Lindstrom V. с соавт. изучались титры антител после прививки ПКВ7 пациентам с ХЛЛ. В исследовании участвовали 24 пациента с ХЛЛ, в группу контроля вошли 8 здоровых лиц. Средняя концентрация антител через пять лет после введения ПКВ7 были ниже для шести серотипов пневмококка у пациентов с ХЛЛ по сравнению с привитыми контрольной группой, но разница не была статистически значимой. В зависимости от серотипа процент больных ХЛЛ с уровнем антител, предположительно обеспечивающим защиту от ИПИ, через пять лет после вакцинации колебался в пределах от 29 до 71%. Можно предположить, что после прививки ПКВ7 антитела у пациентов с ХЛЛ сохраняются в течение по крайней мере пяти лет [65]. В другом исследовании оценивалась эффективность вакцинации ППВ23, вводимой через пять лет после ПКВ7. Двадцать четыре пациента

с ХЛЛ и восемь пациентов контрольной группы были вакцинированы ППВ23 через 5 лет после ПКВ7. Концентрация антител после ППВ23 была значительно ниже у пациентов с ХЛЛ для шести серотипов ПКВ7. Только у 10–15% пациентов с ХЛЛ был предположительно протективный уровень антител. Таким образом, ревакцинация ППВ23 после ПКВ7 не имеет большого значения в профилактике ИПИ у пациентов с ХЛЛ [66].

Ответ на вакцинацию у пациентов со вторичными иммунодефицитами представляет собой высокоинформативный инструмент для оценки остаточной функции В-лимфоцитов. Пневмококковая вакцинация в настоящее время используется для оценки иммунной несостоятельности у больных ХЛЛ и миеломой. В частности, в соответствии с рекомендациями европейского медицинского агентства (ЕМА), постоянная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином показана больным «страдающим тяжелыми или рецидивирующими инфекциями, в случае неэффективности противомикробной терапии или с доказанной недостаточностью продукции специфических антител (proven specific antibody failure, PSFA) или уровнем сывороточного IgG < 4 г/л» [67]. Недостаточность продукции специфических антител определяется как отсутствие, по крайней мере, двукратного прироста титра IgG после вакцинации против пневмококковых полисахаридов и полипептидных антигенов». Рекомендации ЕМА опубликованы в 2018 г. и действительны по настоящее время, а сама по себе тема использования вакцинации для оценки иммунной недостаточности обсуждается более 20 лет. К сожалению, оценка функции В-клеток по их ответу на пневмококковые антигены трудно сопоставима в разных исследованиях. Тесты для оценки антител (в частности опсонофагоцитарный тест) не все стандартизированы. Для единообразной оценки необходим стандартизированный набор серотипов пневмококковых антигенов. Эффективность выработки антиполисахаридных антител зависит от серотипа, а кратность увеличения – от исходного уровня антител до вакцинации. Таким образом, высокая или очень низкая концентрация антител может дать ложное представление об адекватности иммунного ответа [68]. В этом смысле примечательной является работа Pulvirenti F. с соавт., в которой показано, что оценка титра специфических пневмококковых IgA с помощью стандартизированного теста значительно точнее отражает ответ на вакцинацию, чем IgG [69]. Несостоятельность продукции IgA имеет четкую корреляцию с риском пневмококковых инфекций. Стандартизация методов оценки продукции специфических антител приведет к более широкому использованию этого теста.

Вирус гриппа

В кохрейновском исследовании была доказана целесообразность применения вакцинации против

Review

гриппа у лиц старше 65 лет в эпидсезон гриппа. Учитывая, что медиана возраста пациентов с ХЛЛ 70–72 года [70] вакцинопрофилактика может положительно сказаться на лицах не только этой возрастной группы, но и на всех больных с онкогематологическими заболеваниями.

В мета-анализе показан более низкий риск развития инфекций нижних дыхательных путей и госпитализации у реципиентов вакцины [71]. В отношении пациентов с хроническими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями и хроническим лимфолейкозом

Таблица 2. Исследования вакцинации против гриппа при ХЛЛ
Table 2. Studies of influenza vaccination in CLL

Публикация Publication	Характеристика пациентов Patients characteristics	Вакцина Vaccine	Оценка антительного ответа Antibody response evaluation	Результаты Results
Gribabis, 1994 [122]	n = 43; Binet A – 65%, B – 21%, C – 14%; гипогамма- глобулинемия – 51%; терапия хлорамбуцилом – 40%, без терапии – 60% hypogamma- globulinemia – 51% chlorambucil therapy – 40% treatment naïve – 60%	A/Guizhou/54/89 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1), B/Yamagata/16/88	на 0, 15, 30, 60 дни at days 0, 15, 30, 60	У пациентов с ХЛЛ антительный ответ на вакцинацию снижен по сравнению со здоровой группой. Гипогаммаглобулинемия и терапия хлорамбуцилом снижают серопroteкцию (титр >1:20). The antibody response to vaccination is reduced in patients with CLL compared to the healthy group. Hypogammaglobulinemia and chlorambucil therapy reduce seroprotection (titer >1:20).
Bucalossi, 1995 [123]	n = 30; Binet A – 30%, B – 40%, C – 30%	A/Beijing/32/92 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1), B/Panama/45/90	на 0, 21, 42 дни at days 0, 21, 42	У пациентов с ХЛЛ антительный ответ на вакцинацию снижен по сравнению со здоровой группой. Продвинутой стадии заболевания и гипогаммаглобулинемия снижают серопroteкцию (титр >1:10). The antibody response to vaccination is reduced in patients with CLL compared to the healthy group. Advanced stages of the disease and hypogammaglobulinemia reduce seroprotection (titer >1:10).
Marotta, 1998 [124]	n = 18; Binet A – 50%, B – 22%, C – 28%; гипогамма- глобулинемия – 22% hypogamma- globulinemia – 22%	A/Shangdong/9/93 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1), B/Panama/45/90	на 0, 30, 60 дни at days 0, 30, 60	Низкое число CD4+/CD45RA+ наивных Т-клеток и CD5+ В-клеток снижают серопroteкцию (титр > 1:10). Low numbers of CD4+/CD45RA+ naïve T-cells and CD5+ B-cells reduce seroprotection (titer > 1:10).
Velden, 2001 [125]	n = 20; Rai 0 – 20%, I/II – 40%, III/ IV – 40%; гипогамма- глобулинемия – 15% hypogamma- globulinemia – 15%	A/Bayern/7/95 (H1N1), A/Wuhan/359/95 (H3N2), B/Beying/184/93	на 0, 30, 60 дни at days 0, 30, 60	Бустерная вакцинация не оказала влияния. При гриппе В более высокие уровни иммуноглобулинов коррелировали с сероконверсией. Booster vaccination had no effect. Higher levels of immunoglobulins were correlated with seroconversion with regards to influenza B.
Sun, 2016 [126]	n = 19; терапия ибрутинибом ibrutinib therapy	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Texas/50/2012 (H3N2), B/Massachusetts/2/2012	на 0 и 90 дни at days 0 and 90	74% пациентов достигли серопротекторных титров (1:40), у 26% пациентов наблюдалась сероконверсия (четырёхкратное увеличение титра антител). 74% of patients achieved seroprotective titers (1:40), 26% of patients had seroconversion (a fourfold increase in the antibody titer).
Douglas, 2017 [127]	n = 14; терапия ибрутинибом ibrutinib therapy	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata)	на 0 и 30 дни at days 0 and 30	Отсутствие серологического ответа на вакцинацию. The lack of serological response to vaccination.

в частности данный вопрос остается открытым (табл. 2).

Исследовательской группой D. Gribabis было показано, что характер ответа на вакцинацию различными антигенами вируса гриппа у больных ХЛЛ и общей популяции сходен, однако частота достижения специфического антительного ответа (титр $>1:20$) снижена. Только у 53–56% больных антительный ответ сохранялся до 30–60 дней. Отмечена зависимость выработки специфических антител от исходного уровня IgG. У пациентов с ХЛЛ чаще возникают побочные реакции на вакцинацию против вируса гриппа: местные реакции (7%), ринорея (5%), лихорадка (23%), озноб (5%) и желудочно-кишечные расстройства (2%), а также отсроченные по времени реакции, в том числе развернутая картина гриппоподобного синдрома (12%). Все представленные поствакцинальные реакции купировались приемом парацетамола [72].

Ответ на вакцинацию значительно различается у пациентов с уровнем IgG ниже 7 г/л по сравнению со здоровыми донорами и пациентами с уровнем IgG >7 г/л. В этой связи необходим контроль уровня иммуноглобулинов. Bucalossi A. с соавт. показали, что предиктивное значение в отношении эффективности вакцинации имеет стадия по Binet. Другие лабораторные и клинические параметры (инфильтрация костного мозга, время удвоения лимфоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, уровень лактатдегидрогеназы, возраст, количественные показатели различных фракций лимфоцитов) значения не имели [73]. Уровень IgG – не единственный параметр, предсказывающий ответ на вакцинацию. Адекватный ответ был зарегистрирован у некоторых пациентов с тяжелой гипогаммаглобулинемией, в то время как случаи с отсутствием ответа на вакцинопрофилактику были отмечены среди пациентов с исходно нормальным сывороточным IgG.

При рассмотрении влияния химиотерапии на эффективность вакцинопрофилактики против гриппа было отмечено, что у пациентов, которым проводилась терапия хлорамбуцилом, по сравнению с не лечеными больными, антительный ответ был значительно снижен (41% против 80% соответственно). Возможно, это связано с исходно низким уровнем антител у группы пациентов, получающих терапию [72].

Относительно вопроса клеточного ответа на вакцинопрофилактику, продемонстрирована строгая корреляция между процентным и абсолютным числом субпопуляций Т-хелперов (CD4⁺/CD45RA⁺) и антительным ответом на вакцинацию (выработкой антител в титре $>1:10$). Кроме того, показано значительное увеличение CD5⁺– В-клеток (предположительно нормальных поликлональных) у пациентов, ответивших на вакцинацию при отсутствии корреляции с уровнем IgG до иммунизации [24]. Таким образом, нормальное или повышенное количество Т- и В-клеток определяет возможность

адекватного специфического антительного ответа у пациентов с ХЛЛ. Следовательно, данные параметры являются предиктивными в отношении ответа на вакцинацию против вируса гриппа выработкой значимого уровня антител.

В 2000-х годах широко исследовалась бустерная противогриппозная вакцинация в группах пациентов с отягощенным соматическим статусом. Velden A. с соавт. провели подобное исследование среди больных ХЛЛ. Ответ на вакцинацию, определяемый как четырехкратное увеличение титра антител и протективного титра >100 , как при однократной, так и при бустерной вакцинации был значительно снижен. Из этого последовал вывод, что бустерная вакцинация не улучшает показатели иммунного ответа по сравнению с однократной вакцинацией, а низкий уровень антител ставит под сомнение целесообразность вакцинации против гриппа пациентов с ХЛЛ [75].

Учитывая решающее значение тирозинкиназы Брутона (ВТК) в созревании В-клеток, можно предположить, что длительная терапия ибрутинибом снижает вероятность выработки иммунного ответа при вакцинации и инфекции. Однако в исследовании C. Sun (2016), применявшего ибрутиниб, при сопоставимом с исследованием A. Velden критерием сероконверсии (четыrehкратное увеличение титра антител, по крайней мере, для одного штамма вируса гриппа) было доказано значимое увеличение титра антител по сравнению с исходным, 74% пациентов достигли серопротекторных титров (1:40) против гриппа А (H1N1 и H3N2) и В после вакцинации. Полученные результаты не были связаны с более высокими титрами антител до вакцинации или с проведением вакцинации в предыдущем году. Ответ на вакцинацию в данном исследовании впервые был описан с использованием показателя заболеваемости гриппом: грипп 3-степени тяжести течения была у 1 пациента (5%), у остальных – гриппоподобная болезнь 1-й–2-й степени [76].

Эти данные не были подтверждены в исследовании Douglas A. с соавт., которые выявили отсутствие серологического ответа на вакцинацию против гриппа у пациентов, находившихся на терапии ибрутинибом. Среднее геометрическое значение титра антител после вакцинации было значительно ниже у пациентов, получавших ибрутиниб, по всем компонентам трехвалентного антигена гриппа. Клинически у одного пациента развился подтвержденный грипп В, а у четырех – инфекции верхних дыхательных путей невыявленной этиологии [76,77]. Одним из возможных объяснений отличающихся результатов может быть различие в числе предшествующих линий терапии. Так, в исследовании Douglas A. пациенты получили в среднем 2 линии терапии, тогда как в исследовании Sun C. были включены пациенты из крупного интервенционного исследования I. Ahn с участием пожилых пациентов и пациентов с делецией/

мутацией TP53, среди которых 62% получали ибрутиниб в качестве первой линии.

Изучение иммуноадьювантных противогриппозных вакцин у больных ХЛЛ не проводилось. Интраназальные препараты для профилактики гриппа пациентам с ХЛЛ противопоказаны, поскольку представляют собой цельновирионные инаktivированные вакцины.

Вакцинация против *Varicella zoster*

Риск опоясывающего лишая увеличивается с возрастом, особенно после 50 лет, из-за ослабления клеточного звена иммунитета [78]. У пациентов с ослабленным клеточным звеном иммунитета из-за основного заболевания или иммуносупрессивной терапии имеется особенно высокий риск реактивации *H. zoster* [29,79–82]. Заболеваемость опоясывающим лишаем у лиц с онкогематологическими заболеваниями в 10 раз выше, чем в общей популяции (31 на 1000 человеко-лет против 3,2 на 1000 человеко-лет) [83,84]. Эта инфекция развивается примерно у каждого четвертого пациента с множественной миеломой [85,86], лимфомой Ходжкина [87,88] и ХЛЛ [29,88].

В октябре 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США лицензировало адьювантную рекомбинантную вакцину против опоясывающего лишая Shingrix. Исследование фазы 1/2a, в которое вошли пациенты со вторичными иммунодефицитами, включая реципиентов трансплантата аутологичных кроветворных клеток и с ВИЧ-инфекцией, подтвердило, что данная вакцина является иммуногенной и безопасной, без документально подтвержденных случаев инфекции ветряной оспы [89]. Однако после анализа данных результата двух исследований III фазы, в которых изучалась эффективность вакцины в нескольких группах больных (ауто-ТГСК, солидные опухоли, онкогематологические заболевания), оказалось, что несмотря на хорошую иммуногенность рекомбинантной вакцины, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и, прежде всего, у больных ХЛЛ прививка не снижала частоты случаев опоясывающего лишая [90].

В настоящее время применение адьювантной рекомбинантной вакцины против опоясывающего лишая у иммунокомпрометированных пациентов находится на рассмотрении CDC (центр по контролю и профилактике заболеваний США) [91]. Pleyer C. с соавт. (2021) представили новые данные об эффективности вакцинации пациентов с ХЛЛ при профиле безопасности идентичному в контрольной группе. Сероконверсия составила 41,5% у пациентов, получающих терапию ингибиторами ВТК, и 59,1% – у ранее нелеченных больных. Антительный ответ у пациентов, получающих ингибиторы ВТК в первой линии и в рецидиве, статистически не различался [92].

Вакцинация против *Haemophilus influenza* и *Neisseria meningitides*

Вакцинация против инкапсулированных бактерий, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitides*, может рекомендоваться пациентам с ХЛЛ, если польза от прививки превышает риск возможных осложнений. Для пациентов, которым планируется проведение спленэктомии, эта вакцинация обязательна [93]. В других случаях решение принимает лечащий врач. Болезни, вызванные *Haemophilus influenzae*, занимают довольно скромное место в структуре инфекций у пациентов с ХЛЛ, вызываемые *Neisseria meningitides* заболевания встречаются еще реже. Вакцинировать больных можно до начала терапии (чем раньше, тем лучше), не менее чем за 2 недели до химиотерапии или после лечения, когда восстановится иммунная система, но не ранее, чем через 3 месяца после химиотерапии и не ранее, чем через 6–12 месяцев после терапии моноклональными антителами против В-клеточных антигенов [94]. Ответ на конъюгированную (с столбнячным анатоксином) вакцину *Haemophilus influenzae* типа b невелик и колеблется в пределах 21–48% у больных с ХЛЛ [54,55].

Вакцинация против *Neisseria meningitides* проводится менингококковой полисахаридной вакциной серогрупп А, С, Y и W-135, конъюгированной с дифтерийным анатоксином (менактра).

Гепатит В

Гепатит В (ГВ) у пациентов с ХЛЛ и с другими лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) имеет свои особенности. Среди бессимптомных носителей вируса ГВ (ВГВ) инфекция хорошо контролируется иммунной системой, что позволяет пациенту дожить до глубокой старости. Назначение иммуносупрессивной терапии и, прежде всего, антител к CD20 и стероидных гормонов, устраняет этот контроль и может привести к реактивации ВГВ, которая отмечается после проведения химиотерапии у 21–53% больных с хронической или латентной инфекцией [95]. Если не предпринимать никаких мер по предупреждению этого осложнения, оно может закончиться развитием тяжелого гепатита и фульминантной печеночной недостаточности. Пациенты с ХЛЛ относятся к группе риска по инфицированию вирусом гепатита В. Поэтому, если у пациента не выявляются признаков хронической и латентной инфекции, показано проведение вакцинации. Всем пациентам с ХЛЛ (и другими ЛПЗ) на момент установления диагноза должен проводиться расширенный скрининг на маркеры ГВ, включающий определение 4 маркеров: анти-HBcor, HBs-антиген, анти-HBs и ДНК ВГВ. Если все маркеры отрицательны и пациент не контактировал с ВГВ, целесообразно

Таблица 3. Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом
Table 3. Vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia

Инфекция Infection	График проведения вакцинации Vaccination schedule
Рекомендуются Recommended	
Пневмококковая инфекция Pneumococcal infection	1 доза ПКВ13 → 1 доза ППВ23 (через ≥ 8 недель) → 1 доза ППВ23 (через ≥ 5 лет) → 1 доза ППВ23 (каждые 5 лет) 1 dose of PCV13 → 1 dose of PPV23 (after ≥ 8 weeks) → 1 dose of PPV23 (after ≥ 5 years) → 1 dose of PPV23 (every 5 years)
Грипп Influenza	Ежегодно с применением сплит-, субъединичной вакцины штаммов данного сезона Annually using split subunit vaccine of the strains of this season
Показаны, если польза от вакцинации превышает риск возможных осложнений Indicated if the benefit of vaccination exceeds the risk of possible complications	
Опоясывающий лишай Shingles	2 дозы RZV (с интервалом 2–6 месяцев)* 2 doses of RZV (at intervals of 2–6 months)*
Гемофильная инфекция Haemophilic infection	1 доза гемофильной вакцины (Акт-Хиб, Хиберикс, ≥ 5 лет с момента последней вакцина- ции) → 1 доза (если уровень антител не является защитным) 1 dose of hemophilic vaccine (Akt-Hib, Hiberix, ≥ 5 years since the last vaccination) → 1 dose (if the antibody level is not protective)
Менингококковая инфекция Meningococcal infection	2 дозы Менактра (с интервалом ≥ 8 недель) → 1 доза Менактра (каждые 5 лет по необходимости) 2 doses of Menactra (at intervals of ≥ 8 weeks) → 1 dose of Menactra (every 5 years as needed)
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	4 дозы по стандартной схеме (0 – 1 – 2 – 12 месяцев). Целесообразно до начала химиоте- рапии. После химиотерапии с учетом уровня антител. 4 doses according to the standard scheme (0 – 1 – 2 – 12 months). It is advisable before the start of chemotherapy. Vaccination after chemotherapy is carried out according to the antibody level.
Рутинная вакцинация Routine vaccination	
Столбняк Дифтерия Коклюш Tetanus Diphtheria Whooping cough	АДС каждые 10 лет. Возможно использование вакцин с ацеллюлярным коклюшным компонентом (адасель, инфанрикс). DPT vaccine every 10 years. It is possible to use vaccines with an acellular pertussis component (adacel, infanrix).

Примечание: Целесообразно мониторингирование титров поствакцинальных антител для решения вопроса о повторном введении бустер-доз соответствующих вакцин.

Note: It is advisable to monitor the titers of post-vaccination antibodies for the issue of re-administration of booster doses of appropriate vaccines.

проведение вакцинации. Чем она раньше будет проведена, тем лучше. Pleyer C. с соавт. (2021) показали, что ответ на адьювантную рекомбинантную выакцину против гепатита В (Hepelisav-B) у пациентов на фоне терапии ибрутинибом значительно ниже, чем у больных, ранее не получавших лечения (3,8%; 95% ДИ 0,7–18,9, против 28,1%; 95% ДИ 15,6–45,4. $p = 0,017$) [92].

Вакцинация против COVID-19

В настоящее время в мире проходит вакцинация против COVID-19. Однако эффективность иммунизации против COVID-19 онкогематологических пациентов еще окончательно не подтверждена. Результаты недавнего исследования, в которое вошли 76 пациентов, из них 41 перенесли COVID-19 (23 больных с солидными опухолями

и 18 – с онкогематологическими заболеваниями), показали, что пациенты с онкогематологическими диагнозами тяжелее переносили инфекцию. В то же время у этой группы больных сероконверсия обнаруживалась позже, нежели в группе пациентов с солидными опухолями. Также в данном исследовании у онкогематологических пациентов, особенно с В-клеточными опухолями, отмечен слабый иммунный ответ, что в целом снижает эффективность вакцинации у этой категории больных [96].

Рекомендации по иммунизации иммунокомпрометированных пациентов

Эффективность вакцинации принципиально зависит от степени и характера вторичного иммунодефицита. В этой связи, количество прививок и график вакцинации для здоровых людей могут

быть неприменимы для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Национальный календарь профилактических прививок объединяет в одну группу всех иммунокомпрометированных пациентов независимо от того, солидные опухоли у них или гемобласты. Такого же принципа придерживаются Американское общество инфекционных болезней (IDSA ASM) и Консультативный комитет по иммунизации (ACIP CDC).

В таблице 3 представлена схема вакцинации пациентов с ХЛЛ по результатам изучения рекомендаций США и Европейских стран с учетом вакцин, которые доступны в России. Национальные рекомендации в значительной степени совпадают.

В дополнение к описанной выше вакцинации рассматриваемой категории пациентов им показана рутинная вакцинация против столбняка и дифтерии (каждые 10 лет) [97–99]. Проведение вакцинации с бесклеточным коклюшным компонентом (инфанрикс) рекомендуется для ранее не вакцинированных лиц в возрасте 11 лет и старше. Вакцина эта относительно новая и, с учетом возраста большинства пациентов с ХЛЛ, они не получали ее в нормативные сроки. Таким образом, инфанрикс рекомендован всем пациентам с ХЛЛ. Данные о реакции на эту вакцину при ХЛЛ отсутствуют. В одном исследовании отмечено снижение антительного ответа на столбнячный анатоксин у пациентов с ХЛЛ по сравнению с контрольной группой [55]. Более высокие уровни антител отмечены у пациентов на более ранних стадиях болезни, с нормальным уровнем сывороточного Ig.

Живые аттенуированные вирусные вакцины, включая интраназальную вакцину против вируса гриппа, вакцину против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита, противопоказаны пациентам с ослабленным иммунитетом и/или получающим химиотерапию, вне зависимости от стадии, иммунного статуса, фазы заболевания и проводимой терапии, поскольку это связано с риском развития соответствующей инфекции [100,101]. Противопоказаны и живые аттенуированные бактериальные вакцины (БЦЖ и пероральная брюшнотифозная вакцина).

Рекомендации по вакцинации пациентов с ХЛЛ Национальной службы здравоохранения Великобритании, обновленные в 2018 г., определяют обязательной вакцинацию против гемофильной палочки, пневмококка с ревакцинацией каждые 5 лет и сезонного гриппа. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции и опоясывающего лишая в настоящее время считается необязательной. Оптимально проводить вакцинацию до начала терапии. У пациентов, получающих химиотерапию, вакцинопрофилактика может быть проведена либо за две недели до, либо через шесть месяцев после проведения курсов химиотерапии. При

необходимости проведения химиотерапии в течение двух недель после вакцинации стоит рассмотреть вопрос о повторной вакцинации после ее завершения [102].

Заключение

Пациенты с ХЛЛ имеют высокий риск развития бактериальных и вирусных инфекций [1]. Согласно данным регистровых исследований, инфекции являются одной из преобладающих причин смертности пациентов с ХЛЛ [2]. Летальность, обусловленная основным заболеванием, в последние годы снижается благодаря новым препаратам, частота инфекций находится на неизменном уровне.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХЛЛ имеется неадекватный ответ на большинство вакцин, применяемых в общей популяции. Механизмы иммунной дисфункции при ХЛЛ различны и связаны как с собственно заболеванием, так и с проводимой терапией. Дефицит, по крайней мере, одной фракции иммуноглобулинов выявляется у половины пациентов с ХЛЛ. Для пациентов со сниженным иммунным статусом тактика вакцинации не определена.

Несмотря на более чем двухвековой опыт применения вакцинации как метода профилактики инфекций, у больных с иммунодефицитами ее роль до сих пор изучена очень слабо. Кроме неопределенности с дозами и режимом введения, важной проблемой является определение времени вакцинации и ревакцинации, поскольку лечение таргетными препаратами может применяться на протяжении длительного периода. Исследование антительного ответа недостаточно раскрывает реальный процесс формирования иммунологической памяти, определяющей заболеваемость и тяжесть течения инфекции. Необходим поиск иных маркеров иммунного ответа на вакцинацию для определения стандартизированных критериев оценки эффективности иммунизации. Вакцинация против природно-очаговых инфекций у больных с ХЛЛ не изучалась.

В большинстве представленных в обзоре исследований из четырех основных конечных точек, а именно сероконверсии, профилактики инфекций, профилактики прогрессии заболевания и профилактики смерти, оценивается только первый аспект. Профилактика инфекций, как правило, исследуется в течение непродолжительного промежутка времени. Что касается новых таргетных препаратов, таких исследований почти нет. Скудная доказательная база не позволяет однозначно судить о преимуществах вакцинации в увеличении продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ. Необходимо проведение крупных клинических исследований для оценки роли вакцинопрофилактики в снижении случаев смерти от инфекций у больных ХЛЛ.

Литература

1. Molica S. Infections in Chronic Lymphocytic Leukemia: Risk Factors, and Impact on Survival, and Treatment. *Leuk Lymphoma*. 1994;13:203–14. DOI:10.3109/10428199409056283.
2. da Cunha-Bang C., Simonsen J., Rostgaard K., et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J*. 2016;6(11):e499. DOI:10.1038/bcj.2016.105.
3. Димитриева Е.А., Никитин Е.А., Маркова Е.Е., et al. Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(4):438–48. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-4-438-448.
4. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Hematol Educ Progr*. 2008;(Crmv):450–6. DOI:10.1182/asheducation-2008.1.450.
5. Steininger C., Rässenti L.Z., Vanura K., et al. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(6):497–506. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02131.x.
6. Andersen M.A., Niemann C.U., Rostgaard K., et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;(Xx):1–9. DOI:10.1093/cid/ciaa090.
7. Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. *New English J Med*. 2005;352:804–15. DOI:10.1002/9781444300857.ch36.
8. Seifert M., Sellmann L., Bloehdorn J., et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. 2012;209(12):2183–98. DOI:10.1084/jem.20120833.
9. ten Hacken E., Burger J.A. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2016;1863(3):401–13. DOI:10.1016/j.bbmr.2015.07.009.
10. Lagneaux L., Delforge A., Bron D., et al. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) B-lymphocytes but not normal B-lymphocytes are rescued from apoptosis by contact with bone marrow stromal cells. *Blood*. 1998;91(7):2387–96.
11. Morrison V.A. Infectious Complications in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Pathogenesis, Spectrum of Infection, and Approaches to Prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2009;9(5):365–70. DOI:10.3816/CLM.2009.n.071.
12. Palma M., Gentilecore G., Heimerson K., et al. T cells in chronic lymphocytic leukemia display dysregulated expression of immune checkpoints and activation markers. *Haematologica*. 2017;102(3):562–72. DOI:10.3324/haematol.2016.151100.
13. Kontoyannis D.P., Georgiadou S.P., Wierda W.G., et al. Impaired bactericidal but not fungicidal activity of polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1730–3. DOI:10.3109/10428194.2012.750723.
14. Maffei R., Bulgarelli J., Fioriari S., et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica*. 2013;98(7):1115–23. DOI:10.3324/haematol.2012.073080.
15. Huergo-Zapico L., Acebes-Huerta A., Gonzalez-Rodriguez A.P., et al. Expansion of NK cells and reduction of NKG2D expression in chronic lymphocytic leukemia. Correlation with progressive disease. *PLoS One*. 2014;9(10). DOI:10.1371/journal.pone.0108326.
16. Panayiotidis P., Jones D., Ganeshaguru K., et al. Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol*. 1996;92(1):97–103. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.00305.x.
17. Pedersen I.M., Kitada S., Leoni L.M., et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood*. 2002;100(5):1795–801. DOI:10.1182/blood.v100.5.1795.h81702001795_1795_1801.
18. Herishanu Y., Pérez-Galán P., Liu D., et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-κB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(2):563–74. DOI:10.1182/blood-2010-05-284984.
19. Kurtova A.V., Balakrishnan K., Chen R., et al. Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: Development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance. *Blood*. 2009;114(20):4441–50. DOI:10.1182/blood-2009-07-233718.
20. Moreira J., Rabe K.G., Cerhan J.R., et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia*. 2013;27(1):136–41. DOI:10.1038/leu.2012.187.
21. Agency E.M. Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVlg): EMA (2018) [Internet]. 2018.
22. Raanani P.I.A., Gafter-Gvili A., Paul M., et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. 2009;50(May):764–72. DOI:10.1080/10428190902856824.
23. Füst G., Miszlai Z., Czink E., et al. C1 and C4 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia and their significance. *Immunol Lett*. 1987;14(3):255–9. DOI:10.1016/0165-2478(87)90110-6.
24. Middleton O., Cosimo E., Dobbin E., et al. Complement deficiencies limit CD20 monoclonal antibody treatment efficacy in CLL. *Leukemia*. 2015;29(1):107–14. DOI:10.1038/leu.2014.146.
25. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015;125(5). DOI:10.1182/blood-2015-03.
26. Rossi D., Sozzi E., Puma A., et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol*. 2009;146(1):64–75. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07711.x.
27. Andersen M.A., Eriksen C.T., Brieghel C., et al. Incidence and predictors of infection among patients prior to treatment of chronic lymphocytic leukemia: A danish nationwide cohort study. *Haematologica*. 2018;103(7):e300–3. DOI:10.3324/haematol.2017.182006.
28. Rozman C., Montserrat E., Vinolas N. Serum Immunoglobulins in B-Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 1988;61:279–83.
29. Anaissie E.J., Kontoyannis D.P., O'Brien S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med*. 1998;129(7):559–66. DOI:10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00010.
30. Gafter-Gvili A., Pollick A., Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):512–9. DOI:10.3109/10428194.2015.1110748.
31. McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2825–33. DOI:10.1200/JCO.1998.16.8.2825.
32. Rossi D., Shadmeh M., Condoluci A., et al. How We Manage Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia During the SARS-CoV-2 Pandemic. *HemaSphere*. 2020;4(4):e432. DOI:10.1097/hs9.0000000000000432.
33. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63. DOI:10.1002/ajh.25638.
34. Davids M.S., Hallek M., Wierda W., et al. Comprehensive safety analysis of Venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4371–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
35. Bayas J.M., Vilella A., Bertran M.J., et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect*. 2001;127(3):451–60. DOI:10.1017/s095026880100629x.
36. Van der Wielen M., Van Damme P., Chlibek R., et al. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*. 2006;24(26):5509–15. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.04.016.
37. Wolters B., Junge U., Dziuba S., et al. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine*. 2003;21(25):3623–8. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00392-2.
38. McElhaney J.E., Upshaw C.M., Hooton J.W., et al. Responses to influenza vaccination in different T-cell subsets: a comparison of healthy young and older adults. *Vaccine*. 1998;16(18):1742–7. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00133-9.
39. Bernstein E.D., Gardner E.M., Abrutyn E., et al. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine*. 1998;16(18):1722–31. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00140-6.
40. Hainz U., Jenewein B., Asch E., et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*. 2005;23(25):3232–5. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.085.
41. Gergen P.J., McQuillan G.M., Kiely M., et al. A Population-Based Serologic Survey of Immunity to Tetanus in the United States. *N Engl J Med*. 1995;332(12):761–7. DOI:10.1056/NEJM19950323321201.
42. Rubins J.B., Puri A.K.G., Loch J., et al. Magnitude, Duration, Quality, and Function of Pneumococcal Vaccine Responses in Elderly Adults. *J Infect Dis*. 1998;178(2):431–40. DOI:10.1086/515644.
43. Konradsen H., Henriksen J. Antibody Response to Pneumococcal Vaccination in the Elderly. *Zentralblatt für Bakteriologie*. 1991;275(1):94–9. DOI:https://doi.org/10.1016/S0934-8840(11)80772-3.
44. McElhaney J.E., Zhou X., Talbot H.K., et al. The unmet need in the elderly: How immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine*. 2012;30(12):2060–7. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.015.
45. Pleyer C., Wiestner A., Sun C. Immunological changes with kinase inhibitor therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(12):2792–800. DOI:10.1080/10428194.2018.1457147.
46. Varughese T., Taur V., Cohen N., et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Malignancies. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):687–692. DOI:10.1093/cid/ciy175.
47. Williams A.L.M., Baran A.M., Meacham P.J., et al. Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(3):625–32. DOI:10.1080/10428194.2017.1347931.
48. Teh B.W., Tam C.S., Handunneti S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev*. 2018;0–1. DOI:10.1016/j.blre.2018.04.007.
49. Matanock A., Lee G., Gierke R., et al. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Am J Transplant*. 2013;13(1):232–5. DOI:10.1111/ajt.12073.
50. Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: Manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–12. DOI:10.1186/s12879-016-1648-2.
51. Larson D.L., Tomlinson L.J. Quantitative antibody studies in man. III. Antibody response in leukemia and other malignant lymphomata. *J Clin Invest*. 1952;32(4):317–21. DOI:10.1172/JCI102741.
52. Shildt R.A., Boyd J.F., McCracken J.D., et al. Antibody Response to Pneumococcal Vaccine in Patients With Solid Tumors and Lymphomas. *Med Pediatr Oncol*. 1983;11:305–9.
53. Shaw R.K., Szewc D., Boggs D.R., et al. Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Arch Intern Med*. 1960;106:467–78. DOI:10.1001/archinte.1960.03820040005002.

54. Hartkamp A., Mulder A.H.L., Rijkers G.T., et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. 2001;19:1671–7.
55. Sinisalo M., Aittoniemi J., Oivanen P., et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001.
56. Velden A.M.T., Van Der, Velzen-blad H., Van, Claessen A.M.E. The effect of ranitidine on antibody responses to polysaccharide vaccines in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2007;10:47–52. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00862.x.
57. Safdar A., Rodriguez G.H., Rueda A.M., et al. Multiple-dose Granulocyte-Macrophage-Colony-stimulating Factor Plus 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015;113(2):383–7. DOI:10.1002/cncr.23561.Multiple-dose.
58. Sinisalo M., Vilpo J., It M., et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia akev. 2007;82–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.10.053.
59. Pasiarski M., Rolinski J., Grywalska E. Antibody and Plasmablast Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients – Preliminary Report. 2014;1–14. DOI:10.1371/journal.pone.0114966.
60. Svensson T., Kättström M., Hammarlund Y., et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine.* 2018;1–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.05.012.
61. Mauro F.R., Diana G., Galluzzo C.M., et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia.* 2020; DOI:10.1038/s41375-020-0884-z.
62. Andrick B., Alwhaibi A., DeRemer D., et al. Lack of adequate pneumococcal vaccination response in chronic lymphocytic leukaemia patients receiving ibrutinib. *Br J Haematol.* 2018;182(5):712–4. DOI:10.1111/bjh.14855.
63. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22 (3): 24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385
64. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
65. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody persistence after pneumococcal conjugate vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(6):1471–4. DOI:10.1080/21645515.2018.1436424.
66. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine after conjugate vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;0(0):1–4. DOI:10.1080/21645515.2019.1627160.
67. Ochoa-Grullón J., Benavente Cuesta C., Pérez López C., et al. Evaluation of Polysaccharide Typhim Vi Antibody Response as a predictor of Humoral Immunodeficiency in Haematological Malignancies. *Clin Immunol.* 2020;210:108307. DOI:10.1016/j.clim.2019.108307.
68. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1178–86. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.049.
69. Pulvirenti F., Milito C., Cavaliere F.M., et al. IGA Antibody Induced by Immunization With Pneumococcal Polysaccharides Is a Prognostic Tool in Common Variable Immune Deficiencies. *Front Immunol.* 2020;11:1283. DOI:10.3389/fimmu.2020.01283.
70. Kipps T.J., Stevenson F.K., Wu C.J., et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(Cll). DOI:10.1038/nrdp.2016.96.
71. Cheuk D.K.L., Chiang A.K.S., Lee T.L., et al. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2). DOI:10.1002/14651858.CD006505.
72. Gribabis D. Influenza virus vaccine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Acta Haematol.* 1994;
73. Bucalossi A., Giuseppe M. Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients. *Acta Haematol.* 1995;53100.
74. Marotta G., Bucalossi A., Egisto P. CD4 + / CD45RA + 'Naive' T Cells and Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic. *Acta Haematol.* 1998;18–21.
75. Velden A.M.T., Van Der, Mulder A.H.L., Hartkamp A., et al. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med.* 2001;12:420–4.
76. Sun C. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1656–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.2437.Seasonal.
77. Douglas A.P., A. J., Trubiano, et al. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica.* 2017;397–9.
78. Yawn B.P., Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2014;81(10):928–30. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a3516e.
79. Dagnaw A.F., Ilhan O., Lee W., et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet.* 2019;3099(19):1–13. DOI:10.1016/S1473-3099(19)30163-X.
80. Guinee V.F., Guido J.J., Pfalzgraf K.A., et al. The incidence of herpes zoster in patients with Hodgkin's disease an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1985;56(3):642–8. DOI:10.1002/1097-0142(19850801)56:3<642::AID-CNCR2820560334>3.0.CO;2-N.
81. Nucci M., Anaisie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211–25. DOI:10.1086/605664.
82. Hata a., asanuma h., rinki m., et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants a bstract Background The reactivation of varicella-zoster. *N Engl J Med.* 2002;347(1):26–34.
83. Insinga R.P., Itzler R.F., Pellissier J.M., et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748–53. DOI:10.1111/j.1525-1497.2005.0150.x.
84. Habel L.A., Ray G.T., Silverberg M.J., et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(1):82–90. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.
85. Chanan-Khan A., Sonneveld P., Schuster M.W., et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784–90. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9641.
86. Yi Y.-S., Chung J.-S., Song M.-K., et al. The risk factors for herpes zoster in bortezomib treatment in patients with multiple myeloma. *Korean J Hematol.* 2010;45(3):188. DOI:10.5045/kjh.2010.45.3.188.
87. Rusthove J.J., Ahlgren P., Elhakim T., et al. Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1561–6. DOI:10.1001/archinte.148.7.1561.
88. Wade J.S. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2006;368–74. DOI:10.1007/978-3-319-64263-5_51.
89. Bharucha T., Ming D., Breuer J. A critical appraisal of 'Shingrix', a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(8):1–9. DOI:10.1080/21645515.2017.1317410.
90. Boeckh M.J., Arvin A.M., Mullane K.M., et al. Immunogenicity of inactivated varicella zoster vaccine in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with solid or hematologic cancer. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):1–10. DOI:10.1093/ofid/ofaa172.
91. Kim D.K., Hunter P., Woods L.D., et al. Recommended adult immunization schedule, United States, 2019. *Ann Intern Med.* 2019;170(3):182–92. DOI:10.7326/M18-3600.
92. Pleyer C., Ali M.A., Cohen J.L., et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood.* 2021;137(2):185–9. DOI:10.1182/blood.202008758.
93. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3). DOI:10.1093/cid/cit684.
94. Tsigrelis C., Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev.* 2016;30(2):139–47. DOI:10.1016/j.blre.2015.10.001.
95. Yeo W., Chan P.K.S., Ho W.M., et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):927–34. DOI:10.1200/JCO.2004.05.161.
96. Abdul-Jawad S., Bai L., Alaguthurai T., et al. Acute immune signatures and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. *Cancer Cell.* 2021; DOI:10.1016/j.ccell.2021.01.001.
97. Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям."
98. Freedman M.S., Hunter P., Ault K., et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep Advis.* 2020;69(5):133–5. DOI:10.1111/ajt.14244.
99. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. 2014;58. DOI:10.1093/cid/cit684.
100. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL. 5):93–9. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03971.x.
101. Hilal T., Gea-Banacloche J.C., Leis J.F. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood Rev.* 2018;32(5):387–99. DOI:10.1016/j.blre.2018.03.004.
102. Vaccinations Recommended for Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). NHS HDT intranet. September 2018. Available at: <https://www.hdtf.nhs.uk/services/pathology/clinical-haematology/>.

References

1. Molica S. Infections in Chronic Lymphocytic Leukemia: Risk Factors, and Impact on Survival, and Treatment. *Leuk Lymphoma.* 1994;13:203–14. DOI:10.3109/10428199409056283.
2. da Cunha-Bang C., Simonsen J., Rostgaard K., et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J.* 2016;6(11):e499. DOI:10.1038/bcj.2016.105.
3. Dmitrieva E.A., Nikitin E.A., Markova E.E. et al. Frequency and factors predisposing to infections in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib. *Clinical hematology oncology.* 2019; 12 (4): 438–48. DOI: 10.21320 / 2500-2139-2019-12-4-438-448.
4. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Hematol Educ Progr.* 2008;(Cmv):450–6. DOI:10.1182/asheducation-2008.1.450.
5. Steininger C., Rassenti L.Z., Vanura K., et al. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(6):497–506. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02131.x.
6. Andersen M.A., Niemann C.U., Rostgaard K., et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nation-wide 16-Year Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;(Xx):1–9. DOI:10.1093/cid/ciaa090.
7. Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. *New English J Med.* 2005;352:804–15. DOI:10.1002/9781444300857.ch36.
8. Seifert M., Sellmann L., Bloehdorn J., et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med.* 2012;209(12):2183–98. DOI:10.1084/jem.20120833.

9. ten Hacken E, Burger J.A. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2016;1863(3):401–13. DOI:10.1016/j.bbamcr.2015.07.009.
10. Lagneaux L, Delforge A, Bron D, et al. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) B-lymphocytes but not normal B-lymphocytes are rescued from apoptosis by contact with bone marrow stromal cells. *Blood.* 1998;91(7):2387–96.
11. Morrison V.A. Infectious Complications in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia : Pathogenesis , Spectrum of Infection , and Approaches to Prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2009;9(5):365–70. DOI:10.3816/CLM.2009.n.071.
12. Palma M., Gentilcore G., Heimersson K., et al. T cells in chronic lymphocytic leukemia display dysregulated expression of immune checkpoints and activation markers. *Haematologica.* 2017;102(3):562–72. DOI:10.3324/haematol.2016.151100.
13. Kontoyannis D.P., Georgiadou S.P., Wierda W.G., et al. Impaired bactericidal but not fungicidal activity of polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(8):1730–3. DOI:10.3109/10428194.2012.750723.
14. Maffei R., Bulgarelli J., Fioriari S., et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica.* 2013;98(7):1115–23. DOI:10.3324/haematol.2012.073080.
15. Huergo-Zapico L., Acebes-Huerta A., Gonzalez-Rodriguez A.P., et al. Expansion of NK cells and reduction of NKG2D expression in chronic lymphocytic leukemia. Correlation with progressive disease. *PLoS One.* 2014;9(10). DOI:10.1371/journal.pone.0108326.
16. Panayiotidis P., Jones D., Ganeshaguru K., et al. Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol.* 1996;92(1):97–103. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.00305.x.
17. Pedersen I.M., Kitada S., Leoni L.M., et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood.* 2002;100(5):1795–801. DOI:10.1182/blood.v100.5.1795.h81702001795_1795_1801.
18. Herishanu Y., Pérez-Galán P., Liu D., et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- κ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;117(2):563–74. DOI:10.1182/blood-2010-05-284984.
19. Kurtova A. V., Balakrishnan K., Chen R., et al. Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: Development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance. *Blood.* 2009;114(20):4441–50. DOI:10.1182/blood-2009-07-233718.
20. Moreira J., Rabe K.G., Cerhan J.R., et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia.* 2013;27(1):136–41. DOI:10.1038/leu.2012.187.
21. Agency E.M. Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg): EMA (2018) [Internet]. 2018.
22. Raanani P.I.A., Gafter-gvili A., Paul M., et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma : systematic review and meta-analysis. 2009;50(May):764–72. DOI:10.1080/10428190902856824.
23. Füst G., Miszlai Z., Czink E., et al. C1 and C4 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia and their significance. *Immunol Lett.* 1987;14(3):255–9. DOI:10.1016/0165-2478(87)90110-6.
24. Middleton O., Cosimo E., Dobbin E., et al. Complement deficiencies limit CD20 monoclonal antibody treatment efficacy in CLL. *Leukemia.* 2015;29(1):107–14. DOI:10.1038/leu.2014.146.
25. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood.* 2015;125(5). DOI:10.1182/blood-2015-03.
26. Rossi D., Sozzi E., Puma A., et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol.* 2009;146(1):64–75. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07711.x.
27. Andersen M.A., Eriksen C.T., Brieghel C., et al. Incidence and predictors of infection among patients prior to treatment of chronic lymphocytic leukemia: A danish nationwide cohort study. *Haematologica.* 2018;103(7):e300–3. DOI:10.3324/haematol.2017.182006.
28. Rozman C., Montserrat E., Vinolas N. Serum Immunoglobulins in B-Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer.* 1988;61:279–83.
29. Anassiss E.J., Kontoyannis D.P., O'Brien S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):559–66. DOI:10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00010.
30. Gafter-Gvili A., Polliack A. Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(3):512–9. DOI:10.3109/10428194.2015.1110748.
31. McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825–33. DOI:10.1200/JCO.1998.16.8.2825.
32. Rossi D., Shadman M., Condoluci A., et al. How We Manage Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia During the SARS-CoV-2 Pandemic. *HemaSphere.* 2020;4(4):e432. DOI:10.1097/hs9.0000000000000432.
33. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353–63. DOI:10.1002/ajh.25638.
34. Davids M.S., Hallek M., Wierda W., et al. Comprehensive safety analysis of Venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4371–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
35. Bayas J.M., Vilella A., Bertran M.J., et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect.* 2001;127(3):451–60. DOI:10.1017/s095026880100629x.
36. Van der Wielen M., Van Damme P., Chlibek R., et al. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine.* 2006;24(26):5509–15. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.04.016.
37. Wolters B., Junge U., Dziuba S., et al. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine.* 2003;21(25):3623–8. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00399-2.
38. McElhaney J.E., Upshaw C.M., Hooton J.W., et al. Responses to influenza vaccination in different T-cell subsets: a comparison of healthy young and older adults. *Vaccine.* 1998;16(18):1742–7. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00133-9.
39. Bernstein E.D., Gardner E.M., Abrutyn E., et al. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine.* 1998;16(18):1722–31. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00140-6.
40. Hainz U., Jenewein B., Asch E., et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine.* 2005;23(25):3232–5. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.085.
41. Gergen P.J., McQuillan G.M., Kiely M., et al. A Population-Based Serologic Survey of Immunity to Tetanus in the United States. *N Engl J Med.* 1995;332(12):761–7. DOI:10.1056/NEJM199503233321201.
42. Rubins J.B., Puri A.K.G., Loch J., et al. Magnitude, Duration, Quality, and Function of Pneumococcal Vaccine Responses in Elderly Adults. *J Infect Dis.* 1998;178(2):431–40. DOI:10.1086/515644.
43. Konradsen H., Henriksen J. Antibody Response to Pneumococcal Vaccination in the Elderly. *Zentralblatt für Bakteriologie.* 1991;275(1):94–9. DOI:https://doi.org/10.1016/S0934-8840(11)80772-3.
44. McElhaney J.E., Zhou X., Talbot H.K., et al. The unmet need in the elderly: How immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine.* 2012;30(12):2060–7. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.015.
45. Pleyer C., Wiestner A., Sun C. Immunological changes with kinase inhibitor therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(12):2792–800. DOI:10.1080/10428194.2018.1457147.
46. Varughese T., Taur Y., Cohen N., et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Malignancies. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):687–692. DOI:10.1093/cid/ciy175.
47. Williams A.L.M., Baran A.M., Meacham P.J., et al. Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(3):625–32. DOI:10.1080/10428194.2017.1347931.
48. Teh B.W., Tam C.S., Handunnetti S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia : Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev.* 2018;0–1. DOI:10.1016/j.blre.2018.04.007.
49. Matanock A., Lee G., Gierke R., et al. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Am J Transplant.* 2013;13(1):232–5. DOI:10.1111/ajt.12073.
50. Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: Manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):1–12. DOI:10.1186/s12879-016-1648-2.
51. Larson D.L., Tomlinson L.J. Quantitative antibody studies in man. Iii. Antibody response in leukemia and other malignant lymphomata. *J Clin Invest.* 1952;32(4):317–21. DOI:10.1172/JCI102741.
52. Shildt R.A., Boyd J.F., McCracken J.D., et al. Antibody Response to Pneumococcal Vaccine in Patients With Solid Tumors and Lymphomas. *Med Pediatr Oncol.* 1983;11:305–9.
53. Shaw R.K., Szwed C., Boggs D.R., et al. Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Arch Intern Med.* 1960;106:467–78. DOI:10.1001/archinte.1960.03820040005002.
54. Hartkamp A., Mulder A.H.L., Rijkers G.T., et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. 2001;19:1671–7.
55. Sinisalo M., Aittoniemi J., Oivanen P., et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001;110(4):1011–17.
56. Velden A.M.T. Van Der, Velzen-blad H. Van, Claessen A.M.E. The effect of ranitidine on antibody responses to polysaccharide vaccines in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2007;100(1):47–52. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00862.x.
57. Safdar A., Rodriguez G.H., Rueda A.M., et al. Multiple-dose Granulocyte-Macrophage-Colony-stimulating Factor Plus 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015;113(2):383–7. DOI:10.1002/cncr.23561.Multiple-dose.
58. Sinisalo M., Vilpo J., It M., et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia akev . 2007;82–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.10.053.
59. Pasiarski M., Rolinski J., Grywalska E. Antibody and Plasmablast Response to 13- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients – Preliminary Report. 2014;1–14. DOI:10.1371/journal.pone.0114966.
60. Svensson T., Kättström M., Hammarlund Y., et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine.* 2018;1–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.05.012.
61. Mauro F.R., Diana G., Galluzzo C.M., et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia.* 2020; DOI:10.1038/s41375-020-0884-z.

62. Andrick B., Alwhaibi A., DeRemer D., et al. Lack of adequate pneumococcal vaccination response in chronic lymphocytic leukaemia patients receiving ibrutinib. *Br J Haematol.* 2018;182(5):712–4. DOI:10.1111/bjh.14855.
63. Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritskii A.L., et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Mod Oncol.* 2020;22(3):24–44. DOI:10.26444/18151434.2020.3.200385.
64. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Pulmonologiya.* 2019;29(1):19–34. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
65. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody persistence after pneumococcal conjugate vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(6):1471–4. DOI:10.1080/21645515.2018.1436424.
66. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine after conjugate vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;0(0):1–4. DOI:10.1080/21645515.2019.1627160.
67. Ochoa-Grullón J., Benavente Cuesta C., Pérez López C., et al. Evaluation of Polysaccharide Typhim Vi Antibody Response as a predictor of Humoral Immunodeficiency in Haematological Malignancies. *Clin Immunol.* 2020;210:108307. DOI:10.1016/j.clim.2019.108307.
68. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1178–86. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.049.
69. Pulvirenti F., Milito C., Cavaliere F.M., et al. IGA Antibody Induced by Immunization With Pneumococcal Polysaccharides Is a Prognostic Tool in Common Variable Immune Deficiencies. *Front Immunol.* 2020;11:1283. DOI:10.3389/fimmu.2020.01283.
70. Kipps T.J., Stevenson F.K., Wu C.J., et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(Cll). DOI:10.1038/nrdp.2016.96.
71. Cheuk D.K.L., Chiang A.K.S., Lee T.L., et al. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2). DOI:10.1002/14651858.CD006505.
72. Gribabis D. Influenza virus vaccine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Acta Haematol.* 1994;
73. Bucalossi A., Giuseppe M. Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients. *Acta Haematol.* 1995;53100.
74. Marotta G., Bucalossi A., Egisto P. CD4 + / CD45RA + 'Naive' T Cells and Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic. *Acta Haematol.* 1998;18–21.
75. Velden A.M.T. Van Der, Mulder A.H.L., Hartkamp A., et al. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med.* 2001;12:420–4.
76. Sun C. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1656–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.2437.Seasonal.
77. Douglas A.P. A. J., Trubiano, et al. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica.* 2017;397–9.
78. Yawn B.P., Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2014;81(10):928–30. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a3516e.
79. Dagnew A.F., Ilhan O., Lee W., et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet.* 2019;3099(19):1–13. DOI:10.1016/S1473-3099(19)30163-X.
80. Guinee V.F., Guido J.J., Pfalzgraf K.A., et al. The incidence of herpes zoster in patients with Hodgkin's disease an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1985;56(3):642–8. DOI:10.1002/1097-0142(19850801)56:3<642::AID-CNCR2820560334>3.0.CO;2-N.
81. Nucci M., Anaisie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211–25. DOI:10.1086/605664.
82. Hata A., Asanuma H., Rinki M., et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants a bstract Background The reactivation of varicella-zoster. *N Engl J Med.* 2002;347(1):26–34.
83. Ininga R.P., Itzler R.F., Pellissier J.M., et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748–53. DOI:10.1111/j.1525-1497.2005.0150.x.
84. Habel L.A., Ray G.T., Silverberg M.J., et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(1):82–90. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.
85. Chanan-Khan A., Sonneveld P., Schuster M.W., et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784–90. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9641.
86. Yi Y.-S., Chung J.-S., Song M.-K., et al. The risk factors for herpes zoster in bortezomib treatment in patients with multiple myeloma. *Korean J Hematol.* 2010;45(3):188. DOI:10.5045/kjh.2010.45.3.188.
87. Rusthoven J.J., Ahlgren P., Elhakim T., et al. Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1561–6. DOI:10.1001/archinte.148.7.1561.
88. Wade J.S. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2006;368–74. DOI:10.1007/978-3-319-64263-5_51.
89. Bharucha T., Ming D., Breuer J. A critical appraisal of 'Shingrix', a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(8):1–9. DOI:10.1080/21645515.2017.1317410.
90. Boeckh M.J., Arvin A.M., Mullane K.M., et al. Immunogenicity of inactivated varicella zoster vaccine in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with solid or hematologic cancer. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):1–10. DOI:10.1093/ofid/ofaa172.
91. Kim D.K., Hunter P., Woods L.D., et al. Recommended adult immunization schedule, United States, 2019. *Ann Intern Med.* 2019;170(3):182–92. DOI:10.7326/M18-3600.
92. Pleyer C., Ali M.A., Cohen J.L., et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood.* 2021;137(2):185–9. DOI:10.1182/blood.202008758.
93. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3). DOI:10.1093/cid/cit684.
94. Tsigrelis C., Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev.* 2016;30(2):139–47. DOI:10.1016/j.blre.2015.10.001.
95. Yeo W., Chan P.K.S., Ho W.M., et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):927–34. DOI:10.1200/JCO.2004.05.161.
96. Abdul-Jawad S., Bai L., Alaguthurai T., et al. Acute immune signatures and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. *Cancer Cell.* 2021; DOI:10.1016/j.ccell.2021.01.001.
97. Appendix No. 1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 No. 125n «On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications.»
98. Freedman M.S., Hunter P., Ault K., et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep Advis.* 2020;69(5):133–5. DOI:10.1111/ajit.14244.
99. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. 2014;58. DOI:10.1093/cid/cit684.
100. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL. 5):93–9. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03971.x.
101. Hilal T., Gea-Banacloche J.C., Leis J.F. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood Rev.* 2018;32(5):387–99. DOI:10.1016/j.blre.2018.03.004.
102. Vaccinations Recommended for Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). NHS HDTF intranet. September 2018. Available at: <https://www.hdtf.nhs.uk/services/pathology/clinical-haematology/>.

Об авторах

- **Мария Игоревна Кислова** – студент, Сеченовский Университет; сотрудник лаборатории кариологии Национального медицинского исследовательского центра гематологии. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>.
- **Андрей Анатольевич Петренко** – врач Городской клинической больницы имени С.П. Боткина; аспирант, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>.
- **Михаил Петрович Костин** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммуноterapiи аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Сеченовского Университета. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>.
- **Евгений Александрович Никитин** – д. м. н., профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГКБ им. С. П. Боткина; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>.

Поступила: 4.02.2021. **Принята к печати:** 20.05.2021. **Received:** 4.02.2021. **Accepted:** 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Maria I. Kislova** – student of Sechenov University; karyology laboratory of National Research Center for Hematology, Moscow. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>.
- **Andrei A. Petrenko** – doctor of Botkin City Clinical Hospital; graduate student of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>.
- **Mikhail P. Kostinov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Professor of the Department of Epidemiology and Modern Technologies of Vaccination of Sechenov University. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>.
- **Eugene A. Nikitin** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the day hospital of hematology, oncology and chemotherapy of the city hematological center of Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Head of the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-107-117>

Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика

Л. И. Гоманова*, А. Ю. Бражников

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

Резюме

Актуальность. Третьим Международным Консенсусом (Sepsis-3) было принято современное определение сепсиса: «Сепсис – это жизнеугрожающая дисфункция органов, являющаяся следствием дисрегулируемого ответа человека на инфекцию». По оценкам, ежегодное число случаев сепсиса во всем мире может достигать 48 млн. Увеличение доли внутрибольничных инфекций, рост сопутствующей патологии, быстрое развитие осложнений приводит к негативной динамике в возникновении случаев сепсиса и смерти от него. **Цель.** Обзор эпидемиологических характеристик сепсиса в мире и РФ, изучение этиологии, факторов риска, осложнений и профилактики сепсиса. **Выводы.** Сепсис остается нерешенной проблемой здравоохранения многих стран мира. По оценкам экспертов, ежегодная заболеваемость сепсисом (Классы МКБ-10: A00-B99, A30-A49, A41) в соответствии с критериями «Sepsis-3» составляет 838 на 100 тыс. Анализируя заболеваемость сепсисом и смертность от него, можно выявить негативную динамику последних лет, которая характерна для США, большинства стран Европы и Азии. Заболеваемость всеми формами сепсиса варьирует от 25 на 100 тыс. в Италии (2006) до 883 на 100 тыс. в Швеции (2019). Каждый четвертый случай сепсиса (24,4%) в мире возникает во время пребывания в ОРИТ. Госпитальная летальность от всех форм сепсиса в различных странах составляет от 17,5% в Испании (2013) до 46,3% в целом и 64,5% при госпитализации в ОРИТ в Бразилии (2006–2015). В РФ отсутствуют крупные исследования, направленные на оценку заболеваемости сепсисом и смертности от него. По результатам исследований, проведенных на базе ОРИТ стационаров Санкт-Петербурга, частота встречаемости сепсиса составляла 35 на 100 больных ОРИТ в 2006–2007 гг. и 15 – в 2015 г. При изучении эпидемиологических особенностей сепсиса можно выявить изменение критериев диагностики сепсиса; сложности в сопоставлении данных о сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке, а также в оценке данных о внебольничном и внутрибольничном сепсисе. Профилактика сепсиса играет важную роль. Среди основных профилактических стратегий по снижению заболеваемости сепсисом можно выделить повышение осведомленности о сепсисе; определение лиц, находящихся в группах риска развития сепсиса; своевременную диагностику сепсиса; лечение сопутствующей патологии, приводящей к потенциальному развитию сепсиса и прогрессированию его осложнений. Эпидемиологическая ситуация по сепсису продолжает ухудшаться в связи с ростом антибиотикорезистентных штаммов бактерий, увеличением доли фунгальных агентов, несвоевременно начатой антибактериальной терапией, неблагоприятным коморбидным фоном пациента и другими факторами. Для повышения качества жизни пациентов большое значение имеют ранняя диагностика и своевременное лечение сепсиса. Лечение хронических инфекционных заболеваний, сведение к минимуму управляемых факторов риска, разработка популяционных скрининговых программ позволят в дальнейшем снизить уровень заболеваемости сепсисом и смертности от него.

Ключевые слова: сепсис, эпидемиология, этиология, факторы риска, осложнения, профилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Гоманова Л. И., Бражников А. Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 107–117. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-107-117>.

Sepsis in the XXI Century: Etiology, Risk Factors, Epidemiological Features, Complications, Prevention

LI Gomanova**, AY Brazhnikov

Sechenov University, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of the body's response to infection. It is estimated that the annual number of sepsis cases worldwide could be 48 million. An increase in the role of nosocomial infections, an increase

* Для переписки: Гоманова Лилия Ильинична, студентка Института общественного здоровья имени Ф. Ф. Эрисмана (Сеченовский Университет), 141205, Московская обл., г. Пушкино, ул. 50 лет Комсомола, д. 15, кв. 49. +7 (919) 109-95-90. gomanova_liliya@mail.ru. ©Гоманова Л. И. и др.

** For correspondence: Liliya I. Gomanova, Student of Institute of Public Health (Sechenov University), +7 (919) 109-95-90. gomanova_liliya@mail.ru. ©Gomanova LI et al.

in concomitant pathology, and the rapid development of complications lead to negative dynamics in the sepsis incidence and mortality. **Aims.** Review of the epidemiological characteristics of sepsis in the world and the Russian Federation, study of the etiology, risk factors, complications and prevention of sepsis. **Conclusions.** The data obtained indicate that sepsis remains an unsolved public health problem in many countries of the world. According to modern data, the annual sepsis (ICD-10: A00-B99, A30-A49, A41) incidence among the adult population in accordance with «Sepsis-3» is 838 per 100 ths. So, assessing the incidence of sepsis and mortality from it, we can identify the negative dynamics of recent years, which is typical for the United States of America, Europe and Asia. For example, the incidence of all forms of sepsis ranges from 25 per 100 ths in Italy (2006) to 883 per 100 ths in Sweden (2019). Moreover, every fourth case of sepsis (24.4%) in the world was acquired during a stay in an ICU. Hospital mortality from all forms of sepsis in various countries ranged from 17.5% in Spain (2013) to 46.3% as a whole and 64.5% with admission to ICU in Brazil (2006–2015). Unfortunately, in the Russian Federation, there are no large studies aimed at assessing sepsis incidence and mortality. According to the results of studies conducted on the basis of ICU in hospitals of St. Petersburg, sepsis incidence was 35 per 100 ICU patients (2006–2007) and 15 per 100 ICU patients (2015). When studying the epidemiological features of sepsis, the following difficulties can be identified: changing the criteria for diagnosing sepsis, comparing data on sepsis, severe sepsis and septic shock, evaluating data on community-acquired and in-hospital sepsis. So, sepsis prevention plays an important role in the public health of many countries. Major preventive strategies to reduce sepsis incidence include raising awareness of sepsis; identification of persons at risk; early diagnosis of sepsis; treatment of comorbid pathology leading to the potential development of sepsis and progression of its complications. The epidemiological status continues to deteriorate due to the growth of antibiotic-resistant strains, an increase in the proportion of fungal agents, late antibiotic therapy, an unfavorable comorbid status and other factors. Early diagnosis and timely clinical management of sepsis play the main role in the improvement in the quality of life. For example, treatment of chronic infectious diseases, minimization of manageable risk factors, and development of population screening programs will further reduce sepsis incidence and mortality.

Keywords: sepsis, epidemiology, etiology, risk factors, complications, prevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Gomanova LI, Brazhnikov AY. Sepsis in the XXI century: etiology, risk factors, epidemiological features, complications, prevention. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 107–117 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-107-117>.

Введение

На сегодняшний день в мире сепсис является серьезной проблемой здравоохранения, приводящей к значительному социально-экономическому ущербу. В 2011 г. в США на лечение пациентов с сепсисом было потрачено свыше 20 млрд долларов, что составляет 5,2% от общих расходов в клиниках США. Согласно данным ВОЗ, по всему миру ежегодно сепсис развивается более чем у 48 млн человек, у 10 млн человек он приводит к летальному исходу [1,2].

Начиная с 1991 г., постоянно пересматриваются критерии диагностики и определения сепсиса. Также идет актуализация некоторых терминов, связанных с описанием сепсиса. В 1991 г. в Чикаго на Международной согласительной конференции были предложены определения сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), а также определены физиологические параметры, по которым можно классифицировать сепсис у заболевшего. Акцент был сделан на то, что сепсис является результатом ССВР хозяина на инфекцию. Также были предложены определения тяжелого сепсиса, септического шока и синдрома полиорганной недостаточности. Использование методов определения степени тяжести сепсиса у пациентов рекомендовалось в качестве дополнительного инструмента для оценки смертности. В 2001 г. специалисты расширили и дополнили критерии диагностики сепсиса. Позднее, в 2014–2015 гг. была создана экспертная группа из 19 специалистов

в разных областях медицины, целью которой стало внедрение в клиническую практику новых определений и диагностических критериев сепсиса и септического шока. Затем, в 2016 г., по результатам Третьего международного консенсуса (The Third International Consensus – Sepsis-3) было принято современное определение сепсиса: «Сепсис – это жизнеугрожающая дисфункция органов, являющаяся следствием дисрегулированного ответа человека на инфекцию». Были исключены понятия «тяжелый сепсис». Также экспертами Консенсуса Sepsis-3 были введены параметры быстрой оценки сепсиса (quickSOFA, или qSOFA) в виде упрощенной версии шкалы SOFA (Sepsis organ failure assessment – Оценка органной недостаточности при сепсисе). Такая шкала позволяет незамедлительно идентифицировать сепсис уже у постели больного. Впервые экспертами было отмечено, что сепсис активизирует не только воспалительный, но и противовоспалительный ответ организма. Задействуются не только иммунологические, но и другие механизмы (гормональные, метаболические, коагуляционные и др.), что имеет высокую прогностическую значимость [3,4].

Этиология сепсиса

Среди возбудителей, ответственных за развитие сепсиса, принято выделять грам-положительные и грам-отрицательные бактерии; простейшие; паразиты; грибы, а также вирусы. Исследование на международном уровне Yasser Sakr с соавт.

(2012) продемонстрировало, что госпитальная смертность от сепсиса, вызванного *Pseudomonas spp.* (ОШ = 1,28, ДИ 95% 1,01–1,62), *Acinetobacter spp.* (ОШ = 1,78 ДИ 95% 1,36–2,33) и грибами (ОШ = 1,34 ДИ 95% 1,04–1,75) была самой высокой. Интересно, что этиология сепсиса варьируется в зависимости от географической зоны. Метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA) более распространен на Ближнем Востоке (14,4%) и в Северной Америке (12,8%), чем в Западной Европе (6,1%). Изоляты *Klebsiella spp.* наиболее часто встречаются в Африке (31,3%), Восточной Европе (28,5%) и Южной Америке (24,7%), а виды *Pseudomonas spp.* – в Восточной Европе (21,1%) и Южной Америке (20,4%). Грамположительные изоляты выявляются гораздо реже (21,4%) в Южной Азии, чем в других регионах. Грибковые организмы составляют 14,5% и 14,8% изолятов в Западной и Восточной Европе соответственно, однако в Северной Америке грибы являются причинами сепсиса только в 5,1% случаев [5].

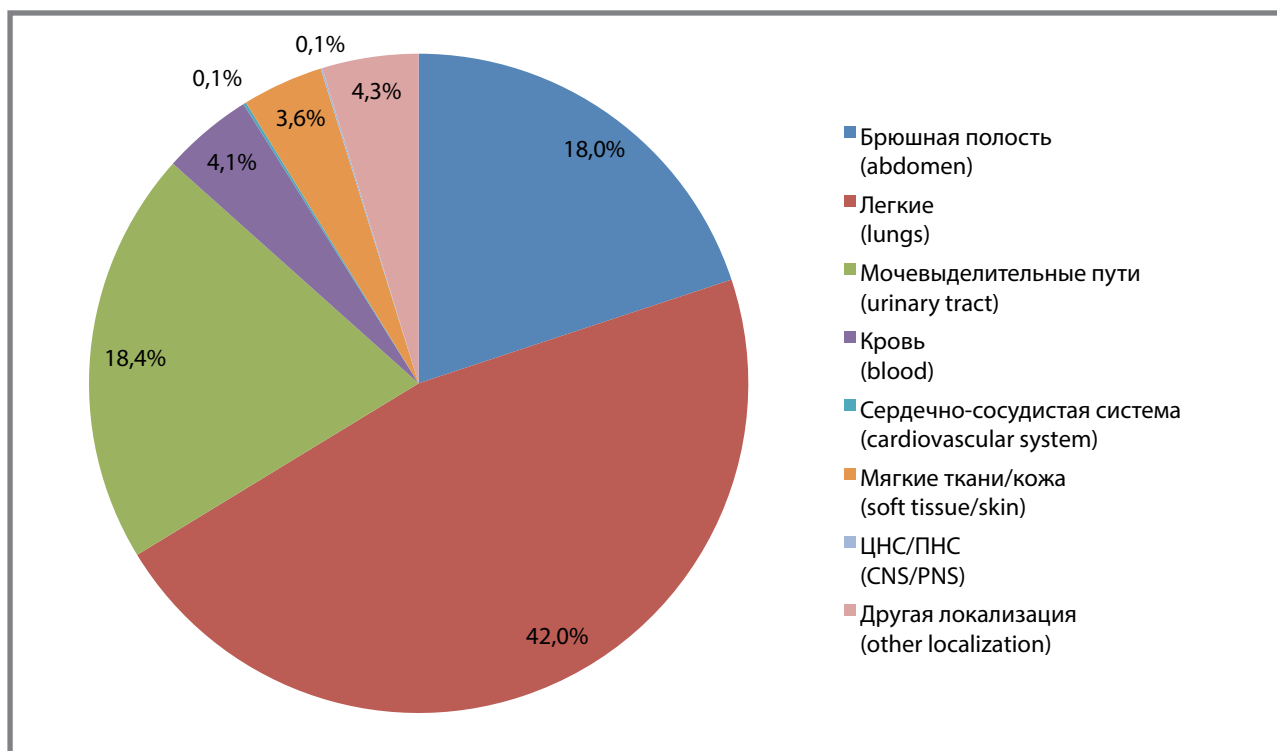
Результаты другого международного исследования, включающего изучение сепсиса в 198 ОРИТ 24 стран Европы, показало, что наиболее распространены такие возбудители, как *Staphylococcus aureus* (30%, включая 14% устойчивых к метициллину), *Pseudomonas spp.* (14%) и *Escherichia coli* (13%). *Pseudomonas spp.* был единственным микроорганизмом, связанным с повышенной смертностью от сепсиса, в многофакторном анализе [6].

Limmathurotsakul D. с соавт. представили результаты масштабного проекта по изучению причин сепсиса в странах Южной Азии (Индонезия, Таиланд, Вьетнам). Особенностью эпидемиологии сепсиса в этом регионе является то, что этиологическим агентом, выступают тропические инфекции. Авторами было установлено, что такие инфекционные агенты как вирус денге, риккетсии, лептоспиры часто выделяются от пациентов с сепсисом, также обнаруживались такие микроорганизмы как *Escherichia coli*, вирусы гриппа, *Plasmodium spp.* серовар Typhi, хантавирусы, нетифоидные *Salmonella spp.*, *Streptococcus suis*, *Acinetobacter spp.* и *Burkholderia pseudomallei* [7].

На рисунке 1 показаны усредненные данные результатов ряда зарубежных исследований локализации инфекционных очагов, приведших к сепсису [8–15]. Видно, что на первом месте среди причин развития сепсиса находятся инфекции органов дыхательной системы, включая легкие и верхние дыхательные пути (в среднем 42%), далее инфекции органов брюшной полости, а также инфекции мочевыводящих путей (в среднем 18% и 18,4% соответственно). Инфекции кровяного русла, включая катетер-ассоциированные инфекции, занимают третье место в структуре причин развития сепсиса (в среднем 4%). На долю инфекций кожи, а также мягких тканей в среднем приходится 3,6%, органов сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической нервной систем – менее 0,5%.

Рисунок 1. Локализация инфекционных очагов, приведших к сепсису, от всех очагов (средние данные по результатам исследований разных авторов)

Figure 1. Localization of infection sources, which led to sepsis, % of all infection sources (average data according to different research results)



На основе данных зарубежных и отечественных исследований можно выделить факторы риска развития сепсиса, а также факторы, приводящие к тяжелому течению сепсиса с негативным прогнозом для пациента. Возраст старше 85 лет и иммуносупрессия демонстрируют самую сильную связь с риском развития сепсиса [16]. Также показано, что среди мужчин сепсис развивается чаще, чем среди женщин [17]. Наиболее распространенными сопутствующими патологиями среди пациентов с сепсисом являются сахарный диабет, артериальная гипертензия, наличие злокачественных опухолей различной локализации, туберкулез и хронические заболевания (сердечная недостаточность, обструктивная болезнь легких, печеночная недостаточность и болезни почек) [18]. Среди факторов осложненного сепсиса, а также летального исхода можно выделить: нераспознанный и/или неверно выявленный инфекционный очаг; неадекватную или несвоевременно начатую антибиотикотерапию (позже 24 часов с момента выявления симптомов сепсиса); отсутствие медицинской помощи, нацеленной на лечение сопутствующей патологии; кровотечение. Также важным фактором, определяющим риск развития сепсиса и тяжесть его течения, является месторасположение инфекционного очага [19,20].

Сепсис в мире

Глобальное эпидемиологическое бремя сепсиса не поддается точной оценке. По результатам исследования 1990–2017 гг. Kristina E. Rudd с соавт.

(2017), мировая инцидентность сепсиса составила 48,9 млн человек (677,5 на 100 тыс.), что оказалось меньше на 18% по сравнению с 1990 г. (60,2 млн; 1074,7 на 100 тыс.) (рис. 2). Количество смертей от сепсиса в 2017 г. составило 11,0 млн человек – 19,7% от всех случаев смерти в тот год [21]. Важно отметить, что в мире каждый четвертый случай сепсиса (24,4%) возникал во время пребывания пациента в ОРИТ, почти половина всех случаев (48,7%) являются внутрибольничными [22].

Результаты изучения заболеваемости сепсисом, смертности и госпитальной летальности от него в разных странах в 2000–2019 гг. приведены в таблице 1 [9,11,15,23–43]. Крайне сложно адекватно сопоставить данные, полученные в разных исследованиях. Во-первых, как указывалось ранее, со временем изменяются критерии диагностики сепсиса. Кроме того, в некоторых работах анализируются все формы сепсиса [11,23–38], в других – только тяжелый сепсис или тяжелый сепсис и септический шок [9,15,39–43]. Различия при этом могут быть весьма значительны. Так, по данным Greg S. M. с соавт. [23], заболеваемость всеми формами сепсиса в США в 2000 г. достигала 240,4 на 100 тыс., в то время как, по оценке G. Kumar с соавт. [41], в США число госпитализаций по поводу тяжелого сепсиса в том же году составила 143 на 100 тыс. L. Ljungström с соавт. демонстрируют, что ежегодная частота развития сепсиса среди взрослого населения при поступлении в стационар в соответствии с критериями «тяжелый сепсис» составляет 276 на 100 тыс. (95% ДИ, 254–300). Однако согласно критериям «Sepsis-3»

Рисунок 2. Мировая стандартизированная по возрасту инцидентность сепсиса на 100 тыс. населения, для обоих полов и в соответствии с причиной заболевания, 1990–2017 гг.

Figure 2. Age-standardised global sepsis incidence per 100 ths population, for both sexes and by underlying cause category, 1990–2017

[Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // Lancet. 2020. Vol. 395, N10219. P. 200–211]

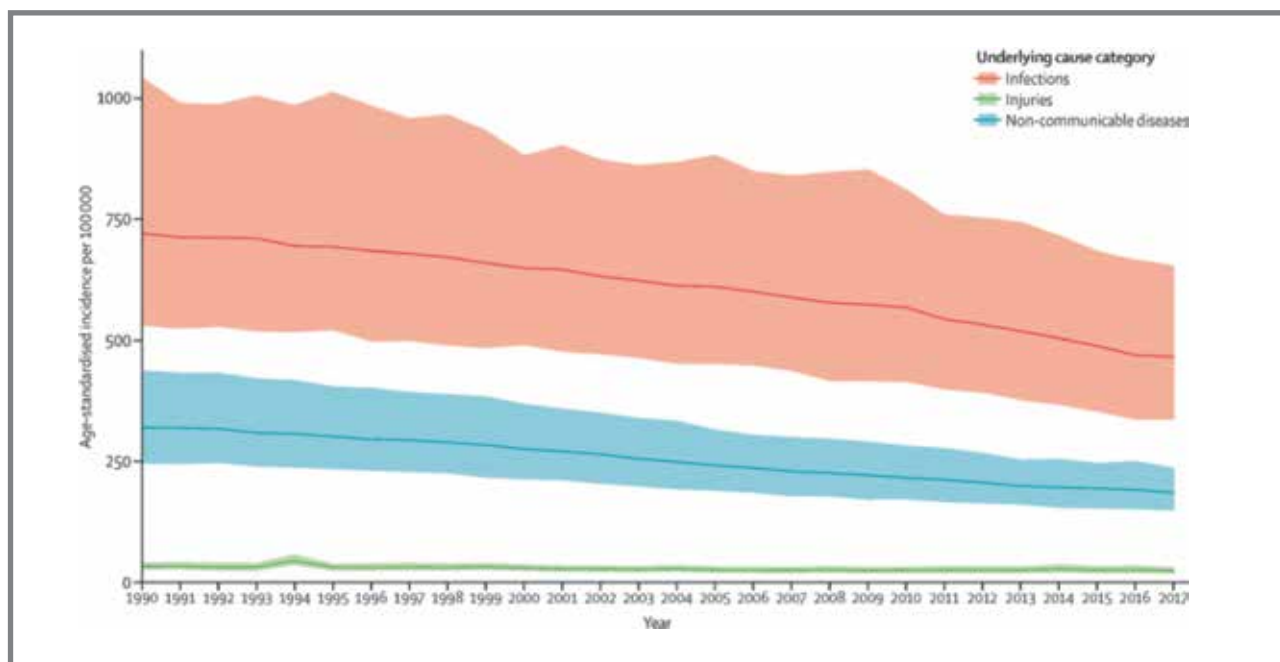


Таблица 1. Заболеваемость сепсисом и госпитальная летальность от него в различных странах в 2000–2019 гг. [9, 11, 15, 23–43]

Table 1. Sepsis incidence and hospital lethality in different countries, 2000–2019 [9, 11, 15, 23–43]

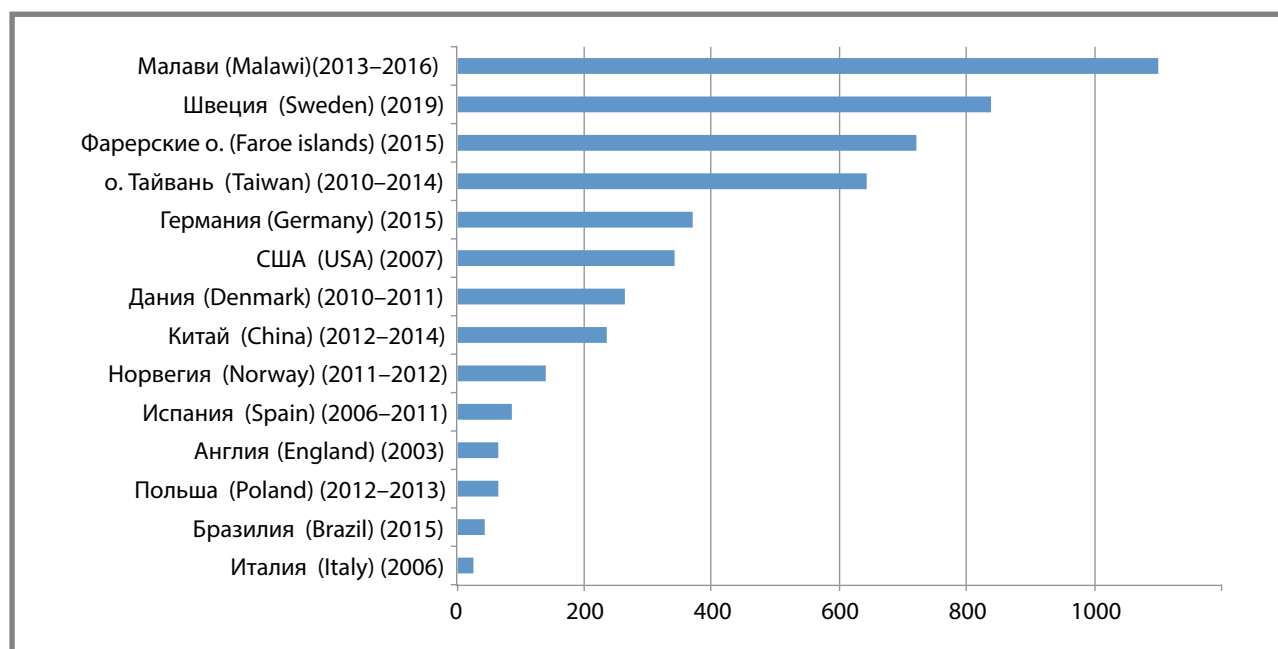
Страна Country	Годы исследования Research years	Авторы Authors	Инцидентность сепсиса на 100 тыс. населения Sepsis incidence, per 100 ths	Госпитальная летальность от сепсиса Hospital lethality
Весь сепсис Sepsis				
США USA	1979–2000	Martin G. S. с соавт. [23]	82,7 (1979) 240,4 (2000)	27,8% (1979–1984) 17,9% (1995–2000)
Германия Germany	2007–2013	Fleischmann C. с соавт. [24]	256 (2007) 335 (2013)	27,0% (2007) 24,3% (2013)
Германия Germany	2010–2015	Fleischmann- Struzek C. с соавт. [25]	280 (2010) 370 (2015)	26,6% (2010) 23,5% (2015)
Австрия Austria	2007	Stiermaier T. с соавт. [26]	–	35,3%
Испания Spain	2000–2013	Álvaro-Meca A. с соавт. [27]	330 (2000–2004) 428 (2005–2009) 445 (2010–2013) Смертность на 100 тыс. населения (mortality, per 100 ths) 56 (2000) 83 (2013)	18,7% (2000) 29% (2013)
Италия Italy	2006	Sakr Y. с соавт. [28]	25	41,3%
Бразилия Brazil	2006–2015	Neira R. A. Q. с соавт. [29]	31,3 (2006) 45,6 (2015) Смертность на 100 тыс. населения (mortality, per 100 ths) 13,3 (2006) 24,6 (2015)	Весь сепсис (sepsis) 46,3% Сепсис без органной недостаточности (sepsis without organ failure) 19,9% Тяжелый сепсис (severe sepsis) 44,4% Септический шок (septic shock) 58,6%
Дания Denmark	2010–2011	Henriksen D. P. с соавт. [30]	Инцидентность на 100 тыс. человеко-лет (incidence per 100 ths person-years) Сепсис любой тяжести (sepsis of any severity) 731 Сепсис без тяжелого сепсиса (sepsis without severe sepsis) 265 Тяжелый сепсис (severe sepsis) 457 Септический шок (septic shock) 9	–
Фарерские острова Faroe islands	2013–2015	Todorovic Markovic M. с соавт. [31]	Инцидентность на 100 тыс. человеко-лет (incidence per 100 ths person-years) Сепсис любой тяжести (sepsis of any severity) 1414 Сепсис без тяжелого сепсиса (sepsis without severe sepsis) 719 Тяжелый сепсис (severe sepsis) 644 Септический шок (septic shock) 51	–
Швеция Sweden	2019	Ljungström L. с соавт. [32]	Сепсис по Sepsis-3 (sepsis-3) 838 Тяжелый сепсис (severe sepsis) 276	–
Норвегия Norway	2011–2012	Tandberg Кнооп S. с соавт. [33]	140	19,4%
Малави Malawi	2013–2016	Lewis J. M. с соавт. [34]	Инцидентность на 100 тыс. человеко-лет (incidence per 100 ths person-years) 2124 (2013) 1099 (2016)	Весь сепсис (sepsis) 23,7% Тяжелый сепсис (severe sepsis) 28,1%

Страна Country	Годы исследования Research years	Авторы Authors	Инцидентность сепсиса на 100 тыс. населения Sepsis incidence, per 100 ths	Госпитальная летальность от сепсиса Hospital lethality
Китай (район Юэтань в Пекине) China (Yuetan sub-district, Beijing)	2012–2014	Hong-Cheng Tian с соавт. [35]	Непосредственная для района Юэтань (rude) 363 Стандартизованная (standardized) 236 Смертность на 100 тыс. населения (mortality per 100 ths) Непосредственная для района Юэтань (rude) 116 Стандартизованная (standardized) 67	Sepsis-3 32,0% Тяжелый сепсис/ септический шок (severe sepsis/septic shock) 53,4%
о. Тайвань Taiwan	2010–2014	Yen-Jung Chen с соавт. [36]	623 (2010) 647 (2014) Смертность на 100 тыс. населения (mortality per 100 ths) 264 (2010) 297 (2014)	29,2%
Корея Korea	2018	Jeon K. с соавт. [11]	–	Сепсис без септического шока (sepsis without septic shock) 18,5% Сепсис с септическим шоком (sepsis with septic shock) 43,2%
Таиланд Thailand	2013–2017	V. Hantrakun с соавт. [37]	–	21%
Индонезия, Таиланд, Вьетнам Indonesia, Thailand, Vietnam	2013–2015	Khie Chen Lie с соавт. [38]	–	22%
Тяжелый сепсис Severe sepsis				
Турция Turkey	2016	Baykara N. с соавт. [9]	–	Тяжелый сепсис (severe sepsis) 55,7% Септический шок (septic shock) 70,4%
Индия India	2006–2011	Chatterjee S. с соавт. [15]	–	63,6%
Испания Spain	2006–2011	Bouza C. с соавт. [39]	87 (ср. показатель) 63,9 (2006) 105,5 (2011)	37,1% (ср. показатель) 32,1% (2006) 45,3% (2011)
Польша Poland	2012–2013	Kübler A. с соавт. [40]	65	–
США USA	2000–2007	Kumar G. с соавт. [41]	143 (2000) 343 (2007)	39,6% (2000) 27,3% (2007)
Англия, Уэльс, Сев. Ирландия England, Wales, Northern Ireland	1994–2004	Harrison D. A. с соавт. [42]	66 на 100 тыс. (1996) 66 на 100 ths (2003)	48,3% (1996) 44,7% (2004)
Австралия, Новая Зеландия Australia, New Zealand	2004	Finfer S. с соавт. [43]	77	–

частота сепсиса в этой же популяции увеличивается до 838 на 100 тыс. (95% ДИ, 798–877) [32]. Аналогичная картина складывается и с оценкой уровня госпитальной летальности.

Еще одно различие заключается в том, что в некоторых работах изучается только внебольничный

сепсис (community-acquired sepsis) [30–32,37,38,42], в то время как Markwart R. с соавт. в мета-анализе определили, что каждый четвертый случай сепсиса (24,4%) в мире приобретен во время пребывания в ОРИТ, а всего внутрибольничными является почти половина всех случаев (48,7%) заболеваемости [22].

Рисунок 3. Заболеваемость сепсисом в различных странах в 2000–2019 гг.**Figure 3. Sepsis incidence in different countries, 2000–2019**

Показатели заболеваемости сепсисом существенно разнятся (рис. 3). Но при сопоставлении данных о заболеваемости сепсисом также необходимо учитывать, что данные могли быть получены как в результате ретроспективного анализа баз данных национальных систем здравоохранения, так и в результате выборочных одно- [30,32] или многоцентровых [9,26,28,40] исследований с дальнейшей экстраполяцией данных на всю популяцию. В некоторых случаях анализировалась заболеваемость отдельных регионов страны [35,42].

Во всех исследованиях, в которых изучалась динамика заболеваемости сепсисом, отмечается ее рост. Исключение составляет только исследование Lewis J. M. с соавт. [34], показавшее снижение заболеваемости в Малави с 2124 на 100 тыс. человеко-лет в 2013 г. до 1099 на 100 тыс. человеко-лет к 2016 г. (оценочные данные). Средние показатели заболеваемости сепсисом и тяжелым сепсисом в 2013–2016 гг. составили соответственно 1772 и 303 на 100 тыс. человек-лет. Это самые высокие из описанных показателей. Данное исследование является единственным посвященным оценке заболеваемости в странах с низким уровнем дохода. Авторы связывают снижение заболеваемости с совершенствованием системы здравоохранения в стране и значительными успехами в борьбе с инфекционной заболеваемостью, в первую очередь ВИЧ-инфекцией и малярией.

Заболеваемость всеми формами сепсиса (без деления на внебольничный и внутрибольничный и по степени тяжести) варьирует от 25 на 100 тыс. в Италии [28] до 883 на 100 тыс. в Швеции [32]. Заболеваемость тяжелым сепсисом в разных странах после 2000 г.

составила от 65 на 100 тыс. в Польше (расчетный показатель на основе данных о моментной prevalентности тяжелого сепсиса в 320 ОРИТ) [40] до 363 на 100 тыс. – в Китае [35].

Большой интерес представляют результаты проспективных популяционных исследований заболеваемости внебольничным сепсисом. Так, в Дании [30], на Фарерских островах [31], в Швеции [32] уровень заболеваемости сепсисом любой тяжести составил соответственно 731, 1414, и 838 на 100 тыс. При учете только тяжелого сепсиса заболеваемость составила соответственно 457, 644 и 276 на 100 тыс. человеко-лет в Дании, на Фарерских островах и в Швеции. Обращает на себя внимание тот факт, что заболеваемость в данном случае существенно выше, чем в других исследованиях. Очевидно, это связано с тем, что проспективный дизайн исследований обеспечил более полное выявление случаев сепсиса.

Подробнее всего из проблем, связанных с сепсисом, изучена госпитальная летальность при нем. Данному вопросу посвящены многочисленные исследования. Госпитальная летальность от всех форм сепсиса в различных странах составляла от 17,5% в 2013 г. в Испании [27] до 64,5% при госпитализации в ОРИТ в 2006–2015 гг. в Бразилии [29]. При этом в бразильском исследовании была установлена связь между смертностью от сепсиса и типом медицинского учреждения. Летальность от сепсиса в государственных больницах (55,5%) была выше, чем в частных (37,0%). В маленьких больницах оказался самый низкий уровень летальности (в среднем 22,9%), в средних больницах – 39,7%, в крупных – 51,7% и в очень крупных – 63,2%. Смертность от тяжелого сепсиса, по данным разных исследований, составляла

от 28,1% в Малави (2013–2016 гг.) [34] до 63,6% в Индии (2006–2011 гг.) [15]. Максимальная летальность отмечается при септическом шоке. В Корее при среднем уровне госпитальной летальности от сепсиса 27,5% при отсутствии септического шока она составляла 18,5%, а при наличии – 43,2% [11], аналогичная ситуация наблюдается в Турции [9].

Данные о смертности от сепсиса в различных странах немногочисленны. Самые высокие показатели описаны на о. Тайвань, где, по данным Yen-Jung Chen с соавт. [36], уровень смертности колебался от 264 на 100 тыс. (2010 г.) до 297 на 100 тыс. (2014 г.). На материковой части Китая смертность от сепсиса в 2012–2014 гг. была оценена в 67 на 100 тыс. [35]. Оценка получена путем стандартизации данных о смертности от сепсиса в одном из районов Пекина. Непосредственное значение показателя смертности до стандартизации достигало 161 на 100 тыс. В Испании смертность от сепсиса составляла от 56 (2000 г.) до 83 на 100 тыс. (2013 г.) [27], средний стандартизованный показатель смертности от тяжелого сепсиса – 37,1 на 100 тыс. (2006–2011 гг.) [39]. В Бразилии уровень смертности отмечался в пределах от 13,3 на 100 тыс. (2006 г.) до 24,6 на 100 тыс. (2015 г.) [29].

Сепсис в России

Если говорить об эпидемиологии сепсиса в Российской Федерации, то на сегодняшний день не существует единой статистической базы, учитывающей распространенность, частоту и смертность от сепсиса. Судить об эпидемиологической ситуации по сепсису в России можно по отдельным исследованиям. В 2006–2007 гг. в Санкт-Петербурге на базе четырех ОРИТ трех стационаров города было проведено ретроспективное исследование по изучению встречаемости сепсиса среди пациентов ОРИТ. Савина В. А. с соавт. проанализировали 346 историй болезни. Частота встречаемости сепсиса составила 34,97 на 100 больных ОРИТ, из них у 38,8% отмечалось наличие полиорганной недостаточности [44]. По результатам исследования Захватовой А. С. с соавт. в 2015 г., частота развития сепсиса в ОРИТ двух многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга составила 14,7 на 100 пациентов [45]. По результатам ретроспективного анализа Тюрина И. Н. с соавт., среди 4175 больных, находившихся в ОРИТ, в 2014 г. сепсис при поступлении был установлен у 8,6% пациентов (361 человек), в 2016 г. – у 10,5% (499 человек) из 4726 пациентов. При этом госпитальная летальность пациентов с сепсисом составляла около 52% [8].

Крупным исследованием по сей день остается многоцентровое исследование 2008–2009 гг. Руднова В. А. с соавт., охватившее 62 медицинских центра 29 городов РФ. Целью исследования была оценка распространенности, этиологии

и лечения инфекционных заболеваний в ОРИТ РФ. По результатам исследования, доля больных с инфекцией составила 34,1%, из которых у 20,2% развился септический шок. Важно отметить, что летальность пациентов ОРИТ в данном исследовании варьировалась. Средние значения летальности составляли 12,7%, однако для пациентов с инфекцией они были значительно выше – 30,4% [46].

Осложнения сепсиса

Сепсис в большинстве своих случаев осложняется полиорганной недостаточностью. Важно также знать распространенность и смертность среди септических пациентов, имеющих серьезные осложнения. Одним из наиболее распространенных осложнений сепсиса является острая почечная недостаточность (ОПН). Среди пациентов в отделении интенсивной терапии сепсис встречается примерно у 40–50% пациентов с ОПН [47]. У 1 из 3 пациентов с сепсисом развивается ОПН, что подтверждается данными исследований Oppert M. с соавт., Xu X. с соавт., Liu J. с соавт. [48–50]. Другое грозное осложнение сепсиса касается сердечно-сосудистой системы. По результатам Morgan R. W. с соавт., 15–30% случаев остановки сердца случается именно среди септических пациентов. Данное осложнение наступает из-за нарушения сократительной активности сердца, которое происходит вследствие гипоксемии, ацидоза, портальной гипертензии, гиповолемии [51]. Сердечная недостаточность встречается примерно у 40–50% людей с сепсисом и/или септическим шоком. Результаты мета-анализа Sanfilippo F. с соавт. показали, что диастолическая дисфункция наблюдалась у 29,6% пациентов с сепсисом, а систолическая – у 48% [52].

Сепсис нарушает как макроциркуляцию, так и микроциркуляцию головного мозга. Исследования МРТ, патологоанатомический анализ больных сепсисом, а также эксперименты на животных подтверждают макро- и микроскопические области с ишемическими и геморрагическими поражениями. Кроме того, нарушение системной вазореактивности и дисрегуляция церебральных артерий способствуют снижению церебральной перфузии. Провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α и др.) активируют эндотелиоциты, выстилающие сосуды гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Активация эндотелия приводит к высвобождению активных форм кислорода и, как следствие, к увеличению проницаемости эндотелия. Кроме того, активированные эндотелиальные клетки индуцируют экспрессию белков адгезии. Эти белки поддерживают миграцию активированных лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов через поврежденный ГЭБ в ЦНС, что и приводит к энцефалопатиям. Распространенность сепсис-ассоциированной энцефалопатии варьируется в исследованиях от 9% до 71% в зависимости от критериев диагностики, применяемых исследователями [53,54]. Сепсис

также приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома (РДС), и, по литературным данным, около 40% пациентов с сепсисом имеют это осложнение [55].

Профилактика сепсиса

Главными направлениями профилактики сепсиса являются предотвращение инфицирования людей и недопущение осложнения инфекционного заболевания развитием сепсиса. Данные профилактические направления осуществляются общественным здравоохранением посредством информирования населения о мерах профилактики инфекционных болезней; проведения кампаний по иммунопрофилактике населения; повышения качества водоснабжения в странах с низким и средним уровнем доходов; проведения профилактических осмотров. *Профилактика развития сепсиса* включает раннее выявление клинических симптомов и лабораторных признаков сепсиса; своевременное лечение инфекционных заболеваний; адекватное применение антибиотиков; постоянный мониторинг состояния больных. Важную роль в снижении частоты развития сепсиса играет также профилактика внутрибольничных инфекций, или ИСМП (инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи) [56,57].

Rhee Ch. с соавт. провели в 2014–2015 гг. когортное исследование, в котором был сделан ретроспективный обзор медицинских карт 568 случайно выбранных взрослых из шести клиник США, которые умерли в больнице или были выписаны в хоспис и не были повторно госпитализированы [18]. Сепсис присутствовал в 300 случаях госпитализаций (52,8%; 95% ДИ, 48,6–57,0%) и был непосредственной причиной смерти в 198 случаях (34,9%; 95% ДИ, 30,9–38,9%). Несвоевременность терапии, заключавшаяся чаще всего в задержке назначения антибиотиков, была причиной в 68 из 300 случаев смерти от сепсиса (22,7%). Однако только 11 смертей, связанных с сепсисом (3,7%), были признаны определенно или умеренно предотвратимыми; еще 25 (8,3%) – потенциально предотвратимыми. Наиболее частым инфекционным источником сепсиса среди пациентов, у которых сепсис был непосредственной причиной смерти, была пневмония (100 из 198 – 50,5%), внутрибрюшные инфекции (38 из 198 – 19,2%) и эндоваскулярные инфекции (25 из 198 – 12,6%). Авторы показали, что развитию сепсиса способствовали: позднее распознавание сепсиса; назначение несоответствующей антибактериальной терапии; отсутствие лечения внутрибольничных инфекций; развитие осложнений после проведения медицинских манипуляций; развитие побочных эффектов из-за неадекватного назначения лекарственных средств; отсутствие медицинского наблюдения за пациентами с хроническими заболеваниями [18].

На сегодняшний день мероприятия по профилактике сепсиса включают [56,57]:

1. Повышение осведомленности населения о сепсисе.
2. Раннее выявление сепсиса, своевременное и рациональное назначение антибиотиков.
3. Выявление групп риска развития сепсиса.
4. Разработку диагностических шкал и методов контроля за лечением.
5. Предотвращение инфекций, приводящих к потенциальному развитию сепсиса, включая инфекции, вызванные антибиотикорезистентными штаммами.

В мае 2017 г. Семидесятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла резолюцию WHA 70.7 о совершенствовании профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. 9 сентября 2020 г. опубликован первый Глобальный отчет ВОЗ об эпидемиологии и бремени сепсиса: текущие данные, выявление пробелов и дальнейшие направления [58].

Отдельной проблемой является рост неонатального и материнского сепсиса. По оценкам международных исследований, каждая пятая беременная женщина в мире является носителем бактерий *Streptococcus* группы В (GBS), что повышает риск развития сепсиса данной этиологии. ВОЗ разрабатывает стратегию создания и внедрения вакцины против стрептококка группы В. В 2017 г. ВОЗ возглавила Глобальное исследование материнского сепсиса (GLOSS) и кампанию по повышению осведомленности для оценки бремени материнских инфекций и сепсиса [59]. Также в сотрудничестве с учеными, исследующими неонатальную антимикробную резистентность (Neonatal AntiMicrobial Resistance – NeoAMR) ВОЗ работает над созданием новых эмпирических схем приема антибиотиков и стратегий лечения неонатального сепсиса.

Заключение

Сепсис на сегодняшний день остается серьезной проблемой здравоохранения: необходимо ввести протоколы диагностики и лечения в каждое лечебное учреждение; не допускать присоединения вторичных инфекций и минимизировать факторы риска развития сепсиса у пациентов. Сепсис поражает почти 50 млн человек в год во всем мире, из них более чем у 10 млн пациентов он приводит к летальному исходу.

Эпидемиологическая ситуация по сепсису продолжает ухудшаться в связи с ростом антибиотикорезистентных штаммов бактерий, увеличением доли фунгальных агентов, несвоевременно начатой антибактериальной терапией, неблагоприятным коморбидным фоном у пациентов и др. Возраст старше 85 лет и иммуносупрессия отражают самую сильную связь с риском развития сепсиса.

Среди источников сепсиса наиболее распространенными являются инфекции нижних и верхних дыхательных путей, ЖКТ и мочевыводящих путей. Почти у каждого второго пациента с сепсисом

наблюдаются: острая почечная недостаточность, сердечная недостаточность, энцефалопатия и респираторный дистресс-синдром.

Отсутствие крупных национальных исследований эпидемиологической ситуации с сепсисом в РФ не позволяет в полной мере и эффективно

контролировать и осуществлять профилактику данной патологии.

Более глубокое изучение сепсиса на территории РФ поможет в дальнейшем создать скрининговые диагностические программы и рекомендации по лечению и реабилитации пациентов с сепсисом.

Литература

- Reinhart K, Daniels R, Kisson N, et al. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution. // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, N5. P. 414–417.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari N.K., et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. // *Am J Respir Crit Care Med*. 2016. Vol. 193, N3. P. 259–272.
- Singer M, Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N8. P. 801–810.
- Никонов В. В., Соколов А. С., Фесков А. Э. Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века. // *Медицина неотложных состояний*. 2017. Т. 82, №3. С. 73–81.
- Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit // *Open Forum Infect Dis*. 2018. Vol. 5, N12. P. ofy313.
- Vincent J.L., Sakr Y, Sprung C.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. // *Crit Care Med*. 2006. Vol. 34, N2. P. 344–353.
- Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. // *Lancet Glob Health*. 2017. Vol. 5, N2. P. e157–e167.
- Тюрин И. Н., Авдейкин С. Н., Проценко Д. Н. и др. Эпидемиология сепсиса у больных, поступающих в отделение реаниматологии многопрофильного стационара (оригинальное исследование). // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15, №4. С. 42–57.
- Baykara N, Akalin H, Arslantaş M.K., et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, N1. P. 93.
- Abe T, Ogura H, Kushimoto S, et al. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan // *J Intensive Care*. 2019. N7. P. 28.
- Jeon K., Na S.J., Oh D.K., et al. Korean Sepsis Alliance (KSA) study group. Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: a multicenter cohort study in Korea // *Acute Crit Care*. 2019. Vol. 34, N3. P. 179–191.
- Chou E.H., Mann S., Hsu T.C., et al. Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: A nationwide study. // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N1. P. e0227752.
- Dagher G.A., Saadeldine M., Bachir R., et al. Descriptive analysis of sepsis in a developing country // *Int J Emerg Med*. 2015. N8. P. 19.
- Ullah A.R., Hussain A., Ali I., et al. A prospective observational study assessing the outcome of Sepsis in intensive care unit of a tertiary care hospital, Peshawar // *Pak J Med Sci*. 2016. Vol. 32, N3. P. 688–693.
- Chatterjee S., Bhattacharya M., Todi S.K. Epidemiology of Adult-population Sepsis in India: A Single Center 5 Year Experience // *Indian J Crit Care Med*. 2017. Vol. 21, N9. P. 573–577.
- Ibarz M., Boumendil A., Haas L.E.M., et al. Sepsis at ICU admission does not decrease 30-day survival in very old patients: a post-hoc analysis of the VIP1 multinational cohort study. // *Ann Intensive Care*. 2020. Vol. 10, N1. P. 56.
- Ходарева И. В. Эпидемиологические и клинико-микробиологические аспекты сепсиса: Дис. по медицине (14.00.30) канд. мед. наук. Кемерово; 2005. Доступно на: <http://medical-diss.com/medicina/epidemiologicheskie-i-kliniko-mikrobiologicheskie-aspekty-sepsisa>. Ссылка активна на 5 мая 2021.
- Rhee C., Jones T.M., Hamad Y., et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals // *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2, N2. P. e187571.
- Ndadane N., Maharaj R.C. The epidemiology of sepsis in a district hospital emergency centre in Durban, KwaZulu natal. // *Afr J Emerg Med*. 2019. Vol. 9, N3. P. 123–126.
- Носкова О. А., Анеанова Е. В., Твак Г. В. и др. Сепсис: вопросы терминологии, классификации и эпидемиологии (обзор) // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17, №3. С. 80–84.
- Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N10219. P. 200–211.
- Markwart R., Saito H., Harder T., et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46, N8. P. 1536–1551.
- Martin G.S., Mannion D.M., Eaton S., et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. // *N Engl J Med*. 2003. Vol. 348, N16. P. 1546–1554.
- Fleischmann C., Thomas-Rueddel D.O., Hartmann M., et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. // *Dtsch Arztebl Int*. 2016. Vol. 113, N10. P. 159–166.
- Fleischmann-Struzek C., Mikolajetz A., Schwarzkopf D., et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. // *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44, N11. P. 1826–1835.
- Stiermaier T., Herker H., Tobudic S., et al. Incidence and long-term outcome of sepsis on general wards and in an ICU at the General Hospital of Vienna: an observational cohort study. // *Wien Klin Wochenschr*. 2013. Vol. 125, N11–12. P. 302–308.
- Alvaro-Meca A., Jiménez-Sousa M.A., Micheloud D., et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. // *Popul Health Metr*. 2018. Vol. 16, N1. P. 4.
- Sakr Y, Elia C., Mascia L., et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. *Minerva Anestesiol* // 2013. Vol. 79, N9. P. 993–1002.
- Quintano Neira R.A., Hamacher S., Japiassú A.M. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015 // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N4. P. e0195873.
- Henriksen D.P., Laursen C.B., Jensen T.G., et al. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients—a population-based survey // *Crit Care Med*. 2015. Vol. 43, N1. P. 13–21.
- Todorovic Markovic M., Pedersen C., Gottfredsson M., et al. Epidemiology of community-acquired sepsis in the Faroe Islands – a prospective observational study. // *Infect Dis (Lond)*. 2019. Vol. 51, N1. P. 38–49.
- Ljungström L., Andersson R., Jacobsson G. Incidences of community onset severe sepsis, Sepsis-3 sepsis, and bacteremia in Sweden – A prospective population-based study. // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N2. P. e0225700.
- Knoop S.T., Skrede S., Langeland N., et al. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N1. P. e0187990.
- Lewis J.M., Abouyannis M., Katha G., et al. Population incidence and mortality of sepsis in an urban African setting 2013–2016 [published online ahead of print, 2019 Nov 14]. // *Clin Infect Dis*. 2019. P. ciz1119.
- Tian H.C., Zhou J.F., Weng L., et al. Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. // *Chin Med J (Engl)*. 2019. Vol. 132, N17. P. 2039–2045.
- Chen Y.J., Chen F.L., Chen J.H., et al. Epidemiology of sepsis in Taiwan. // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, N20. P. e15725.
- Hantrakun V., Somayaji R., Teparrakul P., et al. Clinical epidemiology and outcomes of community acquired infection and sepsis among hospitalized patients in a resource limited setting in Northeast Thailand: A prospective observational study (Ubon-sepsis). // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N9. P. e0204509.
- Lie K.C., Lau C.Y., Van Vinh Chau N., et al. for Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. // *J Intensive Care*. 2018. N6. P. 9.
- Bouza C., López-Cuadrado T., Sz-Parkinson Z., et al. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006–2011). // *BMC Infect Dis*. 2014. Vol. 14, P. 3863.
- Kübler A., Adamik B., Ciszewicz-Adamiczka B., et al. Severe sepsis in intensive care units in Poland—a point prevalence study in 2012 and 2013. // *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015. Vol. 47, N4. P. 315–319.
- Kumar G., Kumar N., Taneja A., et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). // *Chest*. 2011. Vol. 140, N5. P. 1223–1231.
- Harrison D.A., Welch C.A., Eddleston J.M. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database // *Crit Care*. 2006. Vol. 10, N2. P. R42.
- Finfer S., Bellomo R., Lipman J., et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2004 Jun;30(6):1252]. // *Intensive Care Med*. 2004. Vol. 30, N4. P. 589–596.
- Савина В. А., Колосовская Е. Н., Лебедев В. Ф. Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса // *Медицинский альманах*. 2014. Т. 34, №4. С. 20–22.
- Захватова А. С., Мовчан К. Н., Дарына М. Г. и др. О необходимости внедрения программного обеспечения с целью раннего выявления сепсиса среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. // *Медицинский альманах*. 2015. Т. 40, №5. С. 65–67.
- Руднов В. А., Бельский Д. В., Дехича Н. В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2011. Т. 13, №4. С. 294–303.
- Poston J.T., Koyner J.L. Sepsis associated acute kidney injury. // *BMJ*. 2019. N364. P. k4891.
- Oppert M., Engel C., Brunkhorst F.M., et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. // *Nephrol Dial Transplant*. 2008. Vol. 23, N3. P. 904–909.
- Xu X., Nie S., Liu Z., et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. Vol. 10, N9. P. 1510–1518.
- Liu J., Xie H., Ye Z., et al. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. // *BMC Nephrol*. 2020. Vol. 21, N1. P. 318.
- Morgan R.W., Fitzgerald J.C., Weiss S.L., et al. Sepsis-associated in-hospital cardiac arrest: Epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. // *J Crit Care*. 2017. N40. P. 128–135.
- Sanfilippo F., Corredor C., Fletcher N., et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jun;41(6):1178–9. // *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, N6. P. 1004–1013.
- Zhang L.N., Wang X.T., Ai Y.H., et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008–2011. // *Chin Med J (Engl)*. 2012. Vol. 125, N5. P. 828–831.
- Chaudhry N., Duggal A.K. Sepsis Associated Encephalopathy. // *Adv Med*. 2014. N2014. P. 762320.
- Caraballo C., Jaimés F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. // *Yale J Biol Med*. 2019. Vol. 92, N4. P. 629–640.
- Novosad S.A., Sapiano M.R., Grigg C., et al. Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016. Vol. 65, N33. P. 864–869.
- Kempker J.A., Wang H.E., Martin G.S. Sepsis is a preventable public health problem. // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, N116. P. 1–3.
- World Health Organization [Internet]. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. World Health Organization. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334216>. Ссылка активна на 5 мая 2021.
- Bonet M., Souza J.P., Abalos E., et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol // *Reprod Health*. 2018. Vol. 15, N1. P. 16.

References

- Reinhart K, Daniels R, Kisson N, et al. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5):414–417. doi:10.1056/NEJMp1707170.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259–272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC.
- Singer M, Deutschman C.S., Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- Nikonov VV, Sokolov AS, Fes'kov AE. Sepsis from antiquity to contemporaneity. A view through the centuries. *The Journal Emergency Medicine*. 2017;82(3):73–81 (In Russ). doi: 10.22141/2224-0586.3.82.2017.102327.
- Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy313. Published 2018 Nov 19. doi:10.1093/ofid/ofy313.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344–353. doi:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.
- Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(2):e157–e167. doi:10.1016/S2214-109X(17)30007-4.

8. Tyurin IN, Avdeikin SN, Protsenko DN, et al. Epidemiology of Sepsis in Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a Multi-Specialty Hospital (Experimental Study). *General Reanimatology*. 2019;15(4):42–57. (In Russ.). doi:10.15360/1813-9779-2019-4-42-57.
9. Baykara N, Akalin H, Arslantaş MK, et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Crit Care*. 2018;22(1):93. Published 2018 Apr 16. doi:10.1186/s13054-018-2013-1.
10. Abe T, Ogura H, Kushimoto S, et al. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J Intensive Care*. 2019;7:28. Published 2019 May 3. doi:10.1186/s40560-019-0383-3.
11. Jeon K, Na SJ, Oh DK, et al. Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: a multicenter cohort study in Korea. *Acute Crit Care*. 2019;34(3):179–191. doi:10.4266/acc.2019.00514.
12. Chou EH, Mann S, Hsu TC, et al. Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: A nationwide study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227752. Published 2020 Jan 13. doi:10.1371/journal.pone.0227752.
13. Dagher GA, Saadeldine M, Bachir R, et al. Descriptive analysis of sepsis in a developing country. *Int J Emerg Med*. 2015;8:19. Published 2015 Jun 6. doi:10.1186/s12245-015-0068-1.
14. Ullah AR, Hussain A, Ali I, et al. A prospective observational study assessing the outcome of Sepsis in intensive care unit of a tertiary care hospital, Peshawar. *Pak J Med Sci*. 2016;32(3):688–693. doi:10.12669/pjms.32.3.9978.
15. Chatterjee S, Bhattacharya M, Todi SK. Epidemiology of Adult-population Sepsis in India: A Single Center 5 Year Experience. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(9):573–577. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_240_17.
16. Ibarz M, Boumendil A, Haas LEM, et al. Sepsis at ICU admission does not decrease 30-day survival in very old patients: a post-hoc analysis of the VIP1 multinational cohort study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):56. Published 2020 May 13. doi:10.1186/s13613-020-00672-w.
17. Hodareva IV. Epidemiological and clinic-microbiological aspects of sepsis [dissertation]. Moscow; 2005. Available at <http://medical-diss.com/medicina/epidemiologicheskie-i-kliniko-mikrobiologicheskie-aspekty-sepsisa>. Accessed: 5 May 2021 (In Russ.).
18. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e187571. Published 2019 Feb 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7571.
19. Ndadane N, Maharaj RC. The epidemiology of sepsis in a district hospital emergency centre in Durban, KwaZulu natal. *Afr J Emerg Med*. 2019;9(3):123–126. doi:10.1016/j.afem.2019.02.001.
20. Noskova OA, Anganova EV, Gvak GV, et al. Sepsis: Issues of Terminology, Classification and Epidemiology. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(3):80–84. (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2018-17-3-80-84.
21. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
22. Markwart R, Saito H, Harder T, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1536–1551. doi:10.1007/s00134-020-06106-2.
23. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546–1554. doi:10.1056/NEJMoa022139.
24. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(10):159–166. doi:10.3238/arztebl.2016.0159.
25. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1826–1835. doi:10.1007/s00134-018-5377-4.
26. Stiermaier T, Herkner H, Tobudic S, et al. Incidence and long-term outcome of sepsis on general wards and in an ICU at the General Hospital of Vienna: an observational cohort study. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(11–12):302–308. doi:10.1007/s00508-013-0351-1.
27. Alvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr*. 2018;16(1):4. Published 2018 Feb 12. doi:10.1186/s12963-018-0160-x.
28. Sakr Y, Elia C, Mascia L, et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. *Minerva Anestesiol*. 2013;79(9):993–1002.
29. Neira RAQ, Hamacher S, Japiassú AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195873. Published 2018 Apr 13. doi:10.1371/journal.pone.0195873.
30. Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG, et al. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients—a population-based survey. *Crit Care Med*. 2015;43(1):13–21. doi:10.1097/CCM.0000000000000611.
31. Todorovic Markovic M, Pedersen C, Gottfredsson M, et al. Epidemiology of community-acquired sepsis in the Faroe Islands - a prospective observational study. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(1):38–49. doi:10.1080/23744235.2018.1511056.
32. Ljungström L, Andersson R, Jacobsson G. Incidences of community onset severe sepsis, Sepsis-3 sepsis, and bacteremia in Sweden - A prospective population-based study. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225700. Published 2019 Dec 5. doi:10.1371/journal.pone.0225700.
33. Knoop ST, Skrede S, Langeland N, et al. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187990. Published 2017 Nov 17. doi:10.1371/journal.pone.0187990.
34. Lewis JM, Abouayman M, Katha G, et al. Population Incidence and Mortality of Sepsis in an Urban African Setting, 2013–2016. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2547–2552. doi:10.1093/cid/ciz1119.
35. Tian HC, Zhou JF, Weng L, et al. Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(17):2039–2045. doi:10.1097/CN9.0000000000000352.
36. Chen YJ, Chen FL, Chen JH, et al. Epidemiology of sepsis in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15725. doi:10.1097/MD.00000000000015725.
37. Hantrakun V, Somayaji R, Teparrukkul P, et al. Clinical epidemiology and outcomes of community acquired infection and sepsis among hospitalized patients in a resource limited setting in Northeast Thailand: A prospective observational study (Ubon-sepsis). *PLoS One*. 2018;13(9):e0204509. Published 2018 Sep 26. doi:10.1371/journal.pone.0204509.
38. Lie KC, Lau CY, Van Vinh Chau N, et al. For Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. *J Intensive Care*. 2018;6:9. Published 2018 Feb 14. doi:10.1186/s40560-018-0279-7.
39. Bouza C, López-Cuadrado T, Szaz-Parkinson Z, et al. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect Dis*. 2014;14:3863. Published 2014 Dec 21. doi:10.1186/s12879-014-0717-7.
40. Kübler A, Adamik B, Ciszewicz-Adamiczka B, et al. Severe sepsis in intensive care units in Poland—a point prevalence study in 2012 and 2013. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(4):315–319. doi:10.5603/AIT.2015.0047.
41. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest*. 2011;140(5):1223–1231. doi:10.1378/chest.11-0352.
42. Harrison DA, Welch CA, Edleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10(2):R42. doi:10.1186/cc4854.
43. Finer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):589–596. doi:10.1007/s00134-004-2157-0.
44. Savina VA, Kolosovskaya EN, Lebedev VF. Relevant issues of sepsis epidemiology. *Medical almanac*. 2014;34(4):20–22 (In Russ.).
45. Zahvatova AS, Movchan AS, Darina MG. On the need to implement software for the early detection of sepsis among patients in intensive care units. *Medical almanac*. 2015; 40(5):65–67 (In Russ.).
46. Rudnov VA, Belskii DV, Dehnich AV. Infections in ICU of Russia: results of a national multicenter study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;13(4):294–303 (In Russ.).
47. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019;364:k4891. Published 2019 Jan 9. doi:10.1136/bmj.k4891.
48. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):904–909. doi:10.1093/ndt/gfm10.
49. Xu X, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1510–1518. doi:10.2215/CJN.02140215.
50. Liu J, Xie H, Ye Z, et al. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):318. Published 2020 Jul 31. doi:10.1186/s12882-020-01974-8.
51. Morgan RW, Fitzgerald JC, Weiss SL, et al. Sepsis-associated in-hospital cardiac arrest: Epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *J Crit Care*. 2017;40:128–135. doi:10.1016/j.jccr.2017.03.023.
52. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Care Med*. 2015 Jun;41(6):1178–9. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1004–1013. doi:10.1007/s00134-015-3748-7.
53. Zhang LN, Wang XT, Ai YH, et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008–2011. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(5):828–831. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.05.018.
54. Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy. *Adv Med*. 2014;2014:762320. doi:10.1155/2014/762320.
55. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 2019;92(4):629–640.
56. Novosad SA, Sapiiano MR, Grigg C, et al. Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(33):864–869. doi:10.15585/mmwr.mm6533e1external/icon.
57. Kempker JA, Wang HE, Martin GS. Sepsis is a preventable public health problem. *Crit Care*. 2018;22(116):1–3. doi:10.1186/s13054-018-2048-3.
58. World Health Organization [Internet]. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334216>. Accessed: 5 May 2021.
59. Bonet M, Souza JP, Abalos E, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod Health*. 2018;15(1):16. doi:10.1186/s12978-017-0437-8.

Об авторах

- **Лилия Ильинична Гоманова** – студентка Института Общественного Здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана (Сеченовский Университет), +7 (919) 109-95-90. gomanova_liliya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6713-7090>.
- **Бражников Алексей Юрьевич** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института Общественного Здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана (Сеченовский Университет), +7 (910) 494-78-01. brazhnikov_a_yu@staff.sechenov.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5587-8860>.

Поступила: 5.05.2021. **Принята к печати:** 10.06.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Liliya I. Gomanova** – student of Institute of Public Health (Sechenov University), +7 (919) 109-95-90. gomanova_liliya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6713-7090>
- **Alexey Y. Brazhnikov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Epidemiology and evidence-based medicine of Institute of Public Health (Sechenov University), +7 (910) 494-78-01. brazhnikov_a_yu@staff.sechenov.ru. <http://orcid.org/0000-0002-5587-8860>.

Received: 5.05.2021. **Accepted:** 10.06.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Диарея путешественников: решенные и нерешенные вопросы

А. А. Еровиченков^{*1,2}, Н. Ю. Пшеничная³, А. А. Ишмухаметов^{1,4},
А. В. Горелов³, В. Г. Акимкин³

¹ФГБНУ «ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. Диарея путешественников – самая распространенная проблема со здоровьем у приблизительно 70% путешественников, особенно при посещении развивающихся стран. Вопросы изучения и разработки научно-практических подходов к профилактике, оценке рисков и лечению диареи путешественников продолжают оставаться в центре внимания специалистов в области эпидемиологии, инфекционных болезней и медицины путешествий во всем мире. **Цель** – систематизация и обобщение новых данных о различных клинко-эпидемиологических аспектах диареи путешественников. **Заключение.** Анализ современной научной литературы позволил выделить риски для путешественников, связанные с направлением путешествия и состоянием их здоровья. Самый высокий риск развития диареи путешественников (от 20 до 90%) регистрируется у людей, посещающих страны Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки, Африки. Регистрируется высокий риск развития диареи путешественников у детей младше 4 лет. Возбудители острых бактериальных кишечных инфекций могут быть причиной до 80–90% всех случаев диареи путешественников. В большинстве случаев диарея путешественников протекает в легкой форме. Обращаются за медицинской помощью от 5 до 15% заболевших. Для этиотропной терапии рекомендовано использование в частности азитромицина и ципрофлоксацина. Сформулированы рекомендации для самостоятельной терапии диареи путешественников. Консультации путешественников перед поездкой позволят снизить риски развития диареи путешественников.

Ключевые слова: диарея путешественников, эпидемиология, риски, этиология, клиника, лечение, профилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Еровиченков А. А., Пшеничная Н. Ю., Ишмухаметов А. А. и др. Диарея путешественников: решенные и нерешенные вопросы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 118–128. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-118-128>.

Travelers' Diarrhea: Resolved and Unresolved Issues

AA Erovichenkov^{*1,2}, NYu Pshenichnaya³, AA Ishmukhametov^{1,4}, AV Gorelov³, VG Akimkin³

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

³Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute for Epidemiology», Russia

⁴Sechenov University, Russia

Abstract

Relevance. Travel diarrhea is the most common health problem in travelers, affecting up to 70% of travelers, especially when traveling to developing countries. Research and development of scientific and practical approaches to the prevention, risk assessment and treatment of travelers' diarrhea continues to be the focus of attention of specialists in the field of epidemiology, infectious diseases and travel medicine around the world. **Aim of the study:** systematization and synthesis of new data on

^{*} Для переписки: Еровиченков Александр Анатольевич, д. м. н., профессор, ведущий специалист по клиническим исследованиям ФГБНУ «ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», 115470, Москва, Нагатинская набережная, дом 40/1, квартира 46. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ©Еровиченков А. А. и др.

^{**} For correspondence: Erovichenkov Alexander A, Dr. Sci. (Med.), Professor leading researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development Moscow, 40/1 – 461, Nagatinskaya naberezhnaya, Moscow, 115470, Russia. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ©Erovichenkov AA et al.

various clinical and epidemiological aspects of travelers' diarrhea. **Conclusion.** Analysis of modern scientific literature has made it possible to identify the risks for travelers associated with the direction of travel and the state of their own health. The highest risk of developing traveler's diarrhea (from 20% to 90%) is recorded in people visiting the countries of the Middle East, South and Southeast Asia, Central and South America, and Africa. There is a high risk of developing traveler's diarrhea in children under 4 years of age. The causative agents of acute bacterial intestinal infections can account for up to 80% -90% of all cases of travelers' diarrhea. In most cases, travelers' diarrhea is mild. Seeking medical care is observed from 5% to 15% of cases. For etiotropic therapy, the use of azithromycin, ciprofloxacin and other drugs is recommended. Recommendations for self-management of traveler's diarrhea have been formulated. Pre-trip travel advice will help reduce the risks of travelers' diarrhea.

Keywords: traveler's diarrhea, epidemiology, risks, etiology, clinic, treatment, prevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Erovichenkov AA, Pshenichnaya NYu, Ishmukhametov AA., et al. Travelers' diarrhea: resolved and unresolved issues. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 118–128 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-118-128](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-118-128).

Мир – это книга и те, кто не путешествуют,
читают только одну страницу

Св. Августин (354–430 гг.)

Диарея – серьезная проблема для путешественников на протяжении всей истории человечества [1]. Доктор В. Кean в 1963 г. впервые определил диарею путешественников как клинический синдром, развитие которого он наблюдал в Мексике, его яркое описание внезапного появления обильного водянистого стула остается одним из классических описаний болезни [2]. Из стула у большинства военных с диареей в Адене (Йемен) в 1970 г. впервые изолировали новый серотип *Escherichia coli* (O148: H28) [3]. В 1971 г. впервые были выделены энтеротоксигенные штаммы *E. coli* (ETEC, *Enterotoxigenic E. coli*), с которыми связывали развитие водянистой диареи в Индии, Вьетнаме, Мексике [4].

В 1984 г. в исследовании с участием европейских волонтеров, приехавших на работу в Таиланд, было установлено значительное изменение флоры кишечника в течение нескольких дней после прибытия в страну (отмечено быстрое нарастание уровня местных антибиотикорезистентных штаммов *E. coli*, колонизирующих кишечник, которые до приезда в страну в стуле добровольцев не выявлялись) [5]. Установленное изменение флоры кишечника показывает, насколько быстро и легко путешественники могут заразиться вызывающей диарею патогенной флорой, в т.ч. ETEC (энтеротоксигенная *E. coli*). Последующие исследования подтвердили, что ETEC является одним из самых широко распространенных во всем мире возбудителей острых кишечных инфекций и играет ведущую роль в развитии диареи путешественников.

Диарея путешественников (ДП) – самая распространенная проблема со здоровьем приблизительно у 70% путешествующих, особенно при посещении развивающихся стран [4].

Вопросы изучения и разработки научно-практических подходов к профилактике, оценке рисков и лечения ДП продолжают оставаться в центре внимания специалистов в области эпидемиологии,

инфекционных болезней и медицины путешествий во всем мире. Необходимо подчеркнуть, что динамично развивающееся во всем мире новое современное направление здравоохранения – медицина путешествий позволяет с научно-практической позиции подойти к решению многочисленных проблем, связанных как с сохранением здоровья путешествующих, так и с завозом инфекций [6].

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 780 497 случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), из них только у 37,1% была установлена этиология [7]. Можно полагать, что вполне определенную долю в общей заболеваемости ОКИ имеет диарея путешественников.

Цель обзора – систематизация и обобщение новых данных о различных клинико-эпидемиологических аспектах диареи путешественников.

Эпидемиология диареи путешественников

Проведенные в последние годы за рубежом многочисленные эпидемиологические исследования позволили определить регионы мира с разным риском развития ДП при обычно стандартном 2-недельном путешествии [8,9–11].

Самый высокий риск развития ДП (от 20 до 90%) регистрируется у людей, посещающих страны Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки, Африки. Риск развития ДП при посещении России колеблется от 8 до 20% наряду со странами южной и восточной Европы, Карибского бассейна, Южной Африки, а также Китая и Израиля.

Территория России занимает исключительное географическое положение, включая различные природные зоны (арктическая пустыня, тундра, тайга, смешанные и широколиственные леса, степи, пустыни, субтропики), поэтому для путешественников при дальних переездах внутри страны существуют определенные риски для здоровья, связанные с изменением, и иногда значительным,

климата, микробиоценоза окружающей среды, санитарного состояния мест пребывания.

Риск развития ДП может сильно варьироваться даже в пределах одной страны или даже между отелями, расположенными в нескольких кварталах друг от друга. Обычно при совершении поездок на курорты с проживанием в отелях с включенным питанием риски развития ДП значительно меньше, чем при покупке продуктов у уличных торговцев или питании в различных уличных заведениях [12].

Во время поездки в страны с жарким (тропическим) климатом постоянный прием в больших объемах щелочной (минеральной) воды для коррекции водно-электролитного баланса может также повышать риск развития ДП; в этих условиях, наряду с водой, рекомендуется использовать разбавленные фруктовые соки, можно с добавлением льда из замороженной чистой (кипяченой!) воды.

Важным фактором, влияющим на риск развития ДП, является длительность поездки. Максимальная частота развития ДП приходится на 2-ю неделю пребывания в стране, с увеличением длительности поездки риск ДП меньше [4,8].

При частых поездках или пребывании в какой-либо стране с высоким риском развития ДП в течение года и более риск развития ДП уменьшается. Это, возможно, связано с формированием приобретенного иммунитета к энтеропатогенам [13]. У путешественников из стран с высоким санитарно-гигиеническим уровнем (развитые страны) при поездках в развивающиеся страны риск развития ДП выше, чем у людей из развивающихся стран [14].

Необходимо отметить, что если риск развития ДП с длительностью поездки и адаптации к местной пище и кишечным патогенам (адаптивный иммунитет) уменьшается, то он возрастает в отношении других инфекционных заболеваний (малярия, арбовирусные инфекции, протозойные инфекции, гельминтозы).

Риск возникновения ДП увеличивается при отсутствии в местах пребывания качественного водоснабжения, при плохом санитарно-техническом состоянии мест проживания, при ограниченном энергоснабжении и отсутствии холодильного оборудования для хранения продуктов питания [11].

Нахождение в экстремальных полевых условиях (например, у геологов, военнослужащих и др.) также всегда сопровождается риском развития ОКИ.

Так, во время войны в Персидском заливе (1991 г.) у 57% всех военнослужащих США в первые недели пребывания на территории Саудовской Аравии отмечались эпизоды диареи, ведущей причиной были ЕТЕС и *Shigella sonnei* [15].

В настоящее время выявлены факторы риска развития ДП, связанные с определенной генетической предрасположенностью у путешественника, возрастом, наличием хронических заболеваний [4,13,14,16,17]. Так, регистрируется высокий риск развития ДП у детей младше 4 лет (40–80% в исследованиях, проведенных в разных регионах

мира), у взрослых в возрасте 20–30 лет и старше 65 лет. Установлено, что I (O) группа крови является генетически детерминированным предиктором риска развития (при заражении) некоторых острых кишечных инфекционных заболеваний (норовирусная инфекция, шигеллез, холера) по сравнению с другими группами крови. Известно, что уровень кислотности желудочного сока является важным естественным барьером против большинства энтеропатогенов. В связи с этим постоянный прием препаратов – ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂–рецепторов гистамина для профилактики и лечения, например, язвенной болезни желудка, снижает кислотность желудочного сока и в 10–12 раз увеличивает риск развития ДП. Более высокий риск ДП наблюдается у людей с первичным или вторичным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция; повышенный синтез ИЛ-8; врожденный низкий уровень синтеза секреторных Ig и другие). У путешественников с ВИЧ-инфекцией чаще регистрируется ДП, обусловленная простейшими (*Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*). Хронические заболевания ЖКТ, почек, сахарный диабет также являются факторами риска развития ДП, которая может протекать тяжело, с осложнениями, на что необходимо обращать внимание путешественника при его консультировании перед поездкой.

Этиология диареи путешественников

Результаты проведенных в последние годы исследований показывают, что возбудители острых бактериальных кишечных инфекций могут быть причиной до 80–90% всех случаев ДП. В путешествии наиболее часто ДП развивается из-за употребления зараженной пищи или воды (фекально-оральный механизм инфицирования, реализующийся различными путями передачи возбудителей ОКИ). Коинфицирование (более чем 1 патоген) происходит в 10–39% случаях, причем наиболее часто наблюдается сочетание ЕТЕС с другими бактериальными или вирусными возбудителями кишечных инфекций.

Микробиологи выделяют так называемые диарейные штаммы *E. coli*: EAEC, EIEC (*Enteroinvasive E. coli*), EHEC (*Enterohemorrhagic E. coli*), EPEC (*Enteropathogenic E. coli*) и ЕТЕС. Роль штаммов AIEC (*Adherent invasive E. coli*) и DAEC (*Diffusely Adherent E. coli*) в развитии патологии кишечника человека сейчас изучается, установлена определенная связь между колонизацией кишечника человека AIEC и болезнью Крона. Диарея, обусловленная DAEC, регистрируется в основном среди детей в возрасте от 1 года до 5 лет в развивающихся странах. При DAEC возможно развитие осложнений, связанных с поражением мочевого пузыря [21].

В настоящее время установлены региональные различия в конкретной распространенности отдельных возбудителей ДП (табл. 1) [8,10–12,19,20].

Таблица 1. Этиология диареи путешественников в зависимости от региона мира
Table 1. Etiology of traveler's diarrhea by region of the world

Патоген Pathogen	Частота Frequency	Регион мира World region
Escherichia coli – до 60% всех случаев ДП в мире <i>Escherichia coli</i> – up to 60% of all cases of traveler's diarrhea in the world		
ETEC ETEC	до 40% up to 40%	Южная и Центральная Америка, Индия, Африка South and Central America, India, Africa
EAEC EAEC	до 20% up to 20%	Центральная Америка и Африка Central America and Africa
EHEC и DAEC EHEC and DAEC	< 1% < 1%	Южная и Центральная Америка, Индия, Африка South and Central America, India, Africa
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter jejuni</i>	от 2 до 32% from 2 to 32%	Преимущественно Азия (превалирует над <i>E. coli</i>) Mainly Asia (predominates over <i>E. coli</i>)
<i>Shigella</i> species <i>Shigella</i> species	от 7 до 9% from 7 to 9%	Преимущественно Африка Mainly Africa
<i>Salmonella</i> species <i>Salmonella</i> species	от 4 до 7% from 4 to 7%	Преимущественно Азия Mainly Asia
<i>Aeromonas</i> species <i>Aeromonas</i> species	< 3%	Преимущественно Азия Mainly Asia
<i>Plesiomonas</i> species <i>Plesiomonas</i> species	от 1 до 5% from 1 to 5%	Преимущественно Азия Mainly Asia
<i>Arcobacter</i> species <i>Arcobacter</i> species	до 8% up to 8%	Мексика, Гватемала, Индия Mexico, Guatemala, India
<i>V. cholerae</i> non-O1, non-O139 серогрупп <i>V. cholerae</i> non-O1, non-O139 serogroups	редко rarely	Преимущественно Азия Mainly Asia
<i>Yersinia</i> species <i>Yersinia</i> species	редко rarely	Везде в мире Everywhere in the world
Простейшие – около 10% всех случаев ДП в мире <i>Protozoa</i> – about 10% of all cases of traveler's diarrhea in the world		
<i>Giardia intestinalis</i> <i>Giardia intestinalis</i>	до 6% up to 6%	Преимущественно Азия Mainly Asia
<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Entamoeba histolytica</i>	2-4% 2-4%	Преимущественно Азия Mainly Asia
<i>Cryptosporidium</i> species, <i>Cyclospora</i> species, <i>Dientamoeba fragilis</i> <i>Cryptosporidium</i> species, <i>Cyclospora</i> species, <i>Dientamoeba fragilis</i>	Редко rarely	Непал, Перу, Гаити, Гватемала Nepal, Peru, Haiti, Guatemala
Вирусы – не менее 5% всех случаев ДП в мире <i>Viruses</i> – at least 5% of all cases of traveler's diarrhea in the world		
Norovirus Norovirus	до 17% всех случаев ДП up to 17% of all traveler's diarrhea in Russia	в странах Карибского бассейна, Центральной Америки, Африке; на круизных лайнерах Caribbean, Central America, Africa; on cruise ships
Rotavirus Rotavirus	от 4 до 7% from 4 to 7%	преимущественно у детей и пожилых mainly in children and the elderly Везде в мире Everywhere in the world
в 20% - 40% случаев ДП патоген не выявляется in 20% - 40% of cases of traveler's diarrhea, the pathogen is not detected		

Таким образом, ETEC, EAEC (*Enteraggregative E. coli*), *Campylobacter jejuni*, *Shigella* species и *Salmonella* species наиболее часто становятся причиной развития ДП. При краткосрочных поездках (до 2–4 недель) ДП обусловлена чаще

ETEC. При длительных поездках и у экспатриантов случаи ДП, связанные с *Giardia duodenalis* или *Entamoeba histolytica*, могут составлять от 10% и более в зависимости от сезона и места пребывания. В развивающихся странах

часто наблюдается гипердиагностика протозойных инфекций.

Известно, что патогенные штаммы *E. coli* вызывают различные заболевания у человека. Непатогенные штаммы *E. coli* входят в состав микробиоты кишечника здорового человека. *E. coli* содержат соматический О-антиген (более 170 серовариантов), капсульный К-антиген (не менее 97 разновидностей) и жгутиковый Н-антиген (не менее 57 разновидностей), что используется в серологической классификации *E. coli* [20].

Как было показано выше, ЕТЕС и ЕАЕС играют ведущую роль в этиологии ДП. Ежегодно регистрируется не менее 200 млн случаев диареи, связанной с ЕТЕС, с летальностью от 50 до 90 тыс. случаев в год [22]. Инкубационный период длится от нескольких часов до 1–2 суток, инфицирующая доза составляет 10^6 – 10^9 КОЕ бактерий. ЕТЕС поражает тонкий кишечник, основными факторами патогенности, с которыми связано развитие диареи, являются вырабатываемые бактериями термолабильный (LT) и термостабильный энтеротоксины (ST). Энтеротоксины ЕТЕС нарушают водно-солевой обмен в кишечнике, активируя в первую очередь аденилатциклазную систему, в результате этого возрастает уровень циклического аденозин монофосфата, и происходит подавление всасывания электролитов и воды в тонком кишечнике с развитием секреторной (гиперсекреторной) диареи.

ЕАЕС способны колонизировать эпителий тонкого и толстого кишечника, формируя агрегаты бактерий в виде «кирпичной кладки». Инкубационный период составляет от 8 до 58 часов, инфицирующая доза – не менее 10^{10} КОЕ бактерий. Штаммы ЕАЕС продуцируют термостабильный энтеротоксин (EAST1), который повышает секрецию хлорида в просвете кишечника, вызывая развитие секреторной диареи, преимущественно поражаются дети. При ВИЧ-инфекции у маленьких детей может наблюдаться персистирующая диарея (более 2 недель).

При постановке диагноза «Диарея путешественников», как инфекционного заболевания, проводится дифференциальная диагностика с острыми кишечными инфекциями различной этиологии или другими инфекционными заболеваниями в соответствии с клиническими рекомендациями и методическими руководствами, принятыми в стране пребывания [9].

Во время путешествия необходимо всегда осторожно подходить к употреблению незнакомых продуктов и блюд из-за риска развития каких-либо патологических состояний (отравление, острые аллергические реакции, обострение хронических заболеваний и др.). Особенно тяжело при путешествиях могут протекать пищевые токсикоинфекции, связанные с употреблением продуктов, содержащих энтеротоксигенные патогенные штаммы *Staphylococcus aureus* или *Bacillus cereus* [23].

Частой причиной развития токсикоинфекций у путешественников является употребление пищи,

приготовленной или хранимой с нарушением санитарных норм и правил, или инфицированной *Staphylococcus aureus* или *Bacillus cereus* [24].

Сигуатера (чигуатера, исп.: ciguatera) – заболевание, возникающее при употреблении в пищу некоторых видов субтропических и тропических рифовых рыб (более 400 видов), особенно хищных (чаще: барракуда, муреновые рыбы, кампечинский луциан и сериола), в тканях которых (в большей степени во внутренностях) накапливается особый биологический яд – сигуатоксин, который попадает в рыбы при питании динофитовыми водорослями (фитопланктон) *Gambierdiscus toxicus*. Ежегодно регистрируется не менее 50 000 случаев отравления сигуатоксином преимущественно у коренных жителей тропических регионов мира между 35° N и 35° S (Карибский регион, Индийский океан, южные острова Тихого океана). Симптомы поражения ЖКТ (рвота, диарея, боль в животе) проявляются в течение 6–24 часов после употребления рыбы и обычно спонтанно проходят через 1–4 дня. В течение 24–72 часов развивается неврологическая (парестезия конечностей и кожи вокруг рта, выраженная слабость) и психоневрологическая (тревога, депрессия, галлюцинации, проблемы с концентрацией) симптоматика, отдельные клинические проявления поражения нервной системы могут сохраняться длительно (несколько месяцев). При тяжелом течении отравления – гипотония с брадикардией. Специфического антидота нет, проводится патогенетическая терапия. Летальные случаи не описаны [25].

Гистаминовое (скомброидное) отравление получило свое название по имени семейства скумбриевых рыб и возникает после употребления в пищу рыбы с высоким содержанием гистамина (обычно: тунец, скумбрия, сардины, анчоусы; реже: луциан, махи-махи, рыба-меч). Соблюдение адекватного температурного режима хранения рыбы до приготовления предупреждает повышенное образование гистамина. Консервирование, кипячение или замораживание испорченной рыбы образовавшийся гистамин не дезактивирует. Первоначальные симптомы отравления гистамином включают сыпь (крапивница), сердцебиение, головную боль, головокружение, потоотделение и жжение во рту через 10–90 минут после съеденной рыбы и сопровождаются развитием диареи, тошноты, болей в животе, возможно развитие бронхоспазма. Сыпь обычно длится от 2 до 5 часов, а другие симптомы проходят в течение 1–1,5 дней. Часто расценивается как острая аллергическая реакция. Проводится десенсибилизирующая, симптоматическая терапия. Эффективность применения кортикостероидных препаратов не доказана [26].

Острые кишечные инфекции занимают второе место после респираторных инфекций среди всех инфекционных заболеваний, которые регистрируются при путешествиях на круизных лайнерах с частотой 22,3 на 100 тыс. дней нахождения

в плавании. На судах, заходящих в порты США, ежегодно регистрируется около 20 вспышек острых кишечных инфекций (острого гастроэнтерита). Около 92% вспышек связаны с норовирусом, хотя общий риск заболевания среди всех пассажиров круизных судов оценивается как низкий [27].

Клиника диареи путешественников

В современных условиях ДП обычно рассматривают как самоограниченное инфекционное заболевание. В большинстве случаев (90%) ДП протекает в легкой форме [4,8,19]. За медицинской помощью обращаются в 5–15% случаев, госпитализация больных ДП происходит редко (не более 1%). Детям младше 12 лет с ДП консультация врача требуется в 3–4 раза чаще, чем взрослым [13,18].

Установлено, что в 90% случаев ДП развивается в первые 2 недели пребывания (обычно с 4-го по 7-й день) или в течение 10 дней после возвращения. Длительность инкубационного периода зависит от патогена (см. табл. 1) и обычно составляет от 6 до 72 часов при бактериальных и вирусных инфекциях, от 1 до 2 недель – при протозойных. В большинстве случаев (около 90%) клинические проявления ДП продолжаются не более недели, в 8–15% – более 1 недели и в 1–2% – более 1 месяца [4,10,11].

Заболевание обычно начинается остро с жидкого (водянистого в 60–70%) или полуоформленного (кашицеобразного) стула. В 80% случаев ежедневная частота стула составляет от 3 до 5 раз и в 20% – от 6 до 20 раз.

Тяжесть течения ДП определяется в соответствии с разработанными критериями, где

учитываются в основном частота стула, характер стула (водянистый; с примесью слизи, крови или гноя), наличие тошноты (повторная рвота), болей в животе (тенезмы), судорог, а также клинические проявления интоксикационного синдрома (повышение температуры, мышечные боли и др., табл. 2). В оценке тяжести ДП необходимо учитывать наличие фоновых (хронических) заболеваний ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек.

Важно отметить, что наличие в стуле крови всегда должно расцениваться как тяжелое течение ДП независимо от частоты стула.

Основания для госпитализации (дополнительного обследования) больных ДП: тяжелое течение (риск развития гиповолемического шока); подозрение на инвазивный характер развития диареи (*Salmonella*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*) и наличие в кале патологических примесей (кровь, гной).

Осложнения ДП

Несмотря на то, что ДП протекает чаще в легкой форме, но при этом в настоящее время получены определенные данные, указывающие на связь между перенесенной ДП и развитием тяжелых осложнений: постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПСРК), реактивного артрита (синдром Рейтера), синдром Гийена-Барре. Также наблюдались случаи развития сепсиса (*Salmonella spp.*), антибиотикоассоциированной диареи (*Clostridium difficile*), гемолитико-уремического синдрома (ЕНЕС – O104:H4) [29,31]. Изучение связи ДП и перечисленных выше заболеваний продолжается.

Развитие ПСРК после путешествия, по данным разных исследований, может быть в пределах

Таблица 2. Оценка тяжести течения диареи путешественников при обращении за медицинской помощью [11, 12, 19, 29, 30].

Table 2. Assessment of the severity of travelers' diarrhea when seeking medical attention [11, 12, 19, 29, 30]

Тяжесть Severity	Клинические проявления Clinical manifestations
Легкая форма Mild form	Частота стула не превышает 3 раз в сутки (в стуле отсутствуют патологические примеси), боли в эпигастрии, вокруг пупка. Аппетит часто сохранен, но в первые сутки болезни возможна тошнота, без повторной рвоты. Температура нормальная (или субфебрильная в первые сутки заболевания) The frequency of stool does not exceed 3 times a day (there are no pathological impurities in the stool), pain in the epigastrium, around the navel. The appetite is often preserved, but in the first day of the disease, nausea is possible, without repeated vomiting. The temperature is normal (or subfebrile on the first day of the disease)
Среднетяжелая форма Moderate form	Частота стула 3–5 раз в сутки (в стуле возможно наличие слизи). Аппетит снижен, тошнота, повторная рвота, боли в эпигастрии, вокруг пупка, могут быть тенезмы. Нерезко выражены клинические признаки интоксикационного синдрома (обычно субфебрильная температура). Клинические признаки нетяжелого обезвоживания (I или II степень). The frequency of stool 3–5 times a day (there may be mucus in the stool). Appetite is reduced, nausea, repeated vomiting, pain in the epigastrium, around the navel, there may be tenesmus. There are no pronounced clinical signs of intoxication syndrome (usually subfebrile temperature). Clinical signs of non-severe dehydration (grade I or II)
Тяжелая форма Severe form	Частота стула больше 6 раз (возможно наличие в стуле патологических примесей). Аппетит отсутствует, тошнота, повторная рвота, боли в эпигастрии, вокруг пупка, могут быть тенезмы. Резко выражен интоксикационный (фебрильная температура) синдром. Возможны клинические признаки тяжелого обезвоживания (III или IV степень). The frequency of stool is more than 6 times (there may be pathological impurities in the stool). There is no appetite, nausea, repeated vomiting, pain in the epigastrium, around the navel, there may be tenesmus. The intoxication (febrile temperature) syndrome is sharply expressed. Possible clinical signs of severe dehydration (grade III or IV)

от 3 до 34% [17,29]. В то же время большинство этих исследований были ретроспективными и часто не учитывали состояние ЖКТ до путешествия, не было контрольной группы (группы сравнения). Нет данных, указывающих на то, что лечение ДП антибиотиками предотвращает развитие ПСРК. Тем не менее выделяют группы риска развития ПСРК после перенесенной во время поездки ДП: женский пол, дети, тяжелое течение ДП, обусловленное *Campylobacter jejuni*.

Описано развитие реактивного артрита в 1% случаев после перенесенной острой бактериальной кишечной инфекции (чаще *Salmonella* и *Shigella* spp., реже *Campylobacter jejuni*), а также синдрома Рейтера (артрит, ассоциируемый с уретритом и конъюнктивитом). Риск возникновения реактивного артрита, в т.ч. у HLA-B27 позитивных людей после перенесенной кишечной инфекции, зависит от патогенных свойств возбудителя. Артрит развивался в сроки от 4 до 35 дней (чаще 2 недели) после перенесенной инфекции. Поражаются в основном крупные суставы нижних конечностей, реже возможен моноартрит.

В целом около 72% случаев синдрома Гийена-Барре связаны с предшествующим инфекционным заболеванием, в 14–32% – с кампилобактериозом (*Campylobacter jejuni*), перенесенным за 1–3 недели до появления симптомов синдрома. Риск развития синдрома Гийена-Барре может составлять 1 на 1000 случаев кампилобактериоза [31].

Лечение диареи путешественников

Больным ДП необходимо исключить из питания в острый период болезни и ограничить

в последующие несколько дней пищевые продукты, усиливающие моторно-эвакуаторную и секреторную функцию кишечника (кофе, крепкий чай, сладкие газированные и спиртные напитки, черный хлеб, овсяную и гречневую крупы, сырые овощи и фрукты, свежеприготовленный сок и др.), пища должна быть термически обработанной.

Рекомендуется обильное питье, использование препаратов для оральной регидратации (регидрон и др.). По рекомендации ВОЗ (при отсутствии препаратов для оральной регидратации), можно принимать свежеприготовленный раствор: ½ чайная ложка соли, 6 чайных ложек (без «горки») сахара на 1 литр не холодной чистой питьевой воды [32].

На основании международного консенсуса ведущих специалистов в области этиотропной терапии диареи путешественников (Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report, 2017) Международного общества медицины путешествий (ISTM, International Society of Travel Medicine) для лечения ДП рекомендованы нижеперечисленные антибактериальные препараты (табл. 3) [33].

В идеальном случае назначение антибактериальных средств, препаратов, угнетающих моторику кишечника, при ДП должен контролировать врач, тем более что в современных условиях резко возрос риск завоза после путешествия энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью (MRE, multidrug-resistant *Enterobacteriales*, и ESBL-PE, extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*) [34,35].

В реальной ситуации больной с ДП часто не обращается за медицинской консультацией

Таблица 3. Антибактериальная терапия диареи путешественников
Table 3. Antibiotic therapy for travelers' diarrhea

Антибактериальный препарат ¹ Antibacterial preparation ¹	Доза Dose	Длительность ² Duration ²
Азитромицин ^{3,4} Azithromycin ^{3,4}	1000 мг 500 мг 500 mg 1000 mg	однократно (или в течение дня) курс 3 дня once (or during the day) course 3 days
Левифлоксацин Levofloxacin	500 мг 500 mg	Однократно (или курс 3 дня) Once (or course 3 days)
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	750 мг 500 мг 750 mg 500 mg	Однократно Курс 3 дня Once Course 3 days
Офлоксацин Ofloxacin	400 мг 400 mg	Однократно (или курс 3 дня) Once (or course 3 days)
Рифаксимин ⁵ Rifaximin ⁵	200 мг (3 раза в день) 200 mg (3 times a day)	Курс 3 дня Course 3 days

Примечание: ¹ антибактериальный препарат может быть назначен в комбинации с лоперамидом (4 мг, затем 2 мг после каждого жидкого стула, но не более 16 мг в сутки в течение 2 дней); ² если симптомы не купируются (значительно снижаются) в течение 24 часов, продолжить в течение 3 дней; ³ используется как препарат первой линии в Юго-Восточной Азии и Индии; ⁴ предпочтительно использование при дизентерии или при фебрильной температуре; ⁵ не использовать при подозрении на диарею, вызванную *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* (инвазивная диарея).

Note: ¹ an antibacterial drug can be prescribed in combination with loperamide (4 mg, then 2 mg after each loose stool, but not more than 16 mg per day for 2 days); ² if symptoms do not stop (decrease significantly) within 24 hours, continue for 3 days; ³ used as a first-line drug in Southeast Asia and India; ⁴ preferably used for dysentery or febrile temperature; ⁵ do not use if you suspect diarrhea caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* (invasive diarrhea).

и проводит самостоятельное лечение. Сложным и не вполне решенным в настоящее время вопросом в отношении лечения ДП остается подготовка рекомендаций путешественникам перед поездкой

для самостоятельной оценки симптомов ДП (тяжесть течения заболевания) и самостоятельного лечения (табл. 4). В таблице 4 представлены рекомендации для путешественников, основанные

Таблица 4. Самостоятельная оценка тяжести диареи путешественников и лечения
Table 4. Self-assessment of the severity of travelers' diarrhea and treatment

Тяжесть (для самостоятельной оценки) Severity (for self-assessment)	Тактика лечения* Treatment tactics*
«Легкая форма»: жидкий или полуоформленный стул без патологических примесей (кровь, слизь, гной), тошноты нет, температура тела нормальная; частота стула и общее самочувствие не мешают путешественнику выполнять запланированную деятельность «Mild form»: liquid or semi-formed stools without pathological impurities (blood, mucus, pus), no nausea, normal body temperature; stool frequency and general well-being does not prevent the traveler from performing planned activities	1. Антибиотики не рекомендуются. 2. Можно использовать (при отсутствии противопоказаний) субсалицилат висмута** или лоперамид, (максимум 48 часов), если это необходимо для комфортного выполнения запланированной деятельности (осмотра достопримечательностей или путешествий). 3. Обильное питье, растворы для оральной регидратации. 1. Antibiotics are not recommended. 2. You can use (in the absence of contraindications) bismuth subsalicylate ** or loperamide, (maximum 48 hours), if necessary to comfortably carry out the planned activity (sightseeing or travel). 3. Drink plenty of fluids, oral rehydration solutions.
«Умеренная (среднетяжелая) форма»: жидкий стул без патологических примесей (кровь, слизь, гной), боль в животе (спазмы, боль не постоянная), тошнота (в первые сутки возможна необильная повторная рвота), температура субфебрильная; частый стул, общее самочувствие мешает выполнению запланированной деятельности в полном объеме. «Moderate form»: loose stools without pathological impurities (blood, mucus, pus), abdominal pain (cramps, pain is not constant), nausea (on the first day, non-profuse repeated vomiting is possible), temperature subfebrile; frequent stools, general self-feeling interferes with the implementation of the planned activity in full.	1. Прием антибиотиков не рекомендуется из-за возможности индуцирования развития резистентности. 2. Обильное питье, растворы для оральной регидратации. 3. Больной может рассмотреть (эмпирически), на основании самостоятельной оценки клинических проявлений, прием азитромицина, можно (при непереносимости, отсутствии азитромицина) рекомендовать препарат из группы хинолонов (ципрофлоксацин или другой). Необходимо избегать прием хинолонов при поездках в Индию или Юго-Восточную Азию. 4. Можно использовать (при отсутствии противопоказаний) лоперамид, (максимум 48 часов). 5. При отсутствии положительной динамики (нарастание тяжести симптоматики) в течение 24 часов (с начала заболевания) необходимо обращение за медицинской помощью. 1. Taking antibiotics is not recommended because of the possibility of inducing the development of resistance. 2. Drink plenty of fluids, oral rehydration solutions. 3. The patient may consider (empirically), on the basis of an independent assessment of clinical manifestations, taking azithromycin, it is possible (in case of intolerance, lack of azithromycin) to recommend a drug from the quinolone group (ciprofloxacin or other). It is necessary to avoid taking quinolones when traveling to India or Southeast Asia. 4. You can use (in the absence of contraindications) loperamide, (maximum 48 hours). 5. In the absence of positive dynamics (an increase in the severity of symptoms) within 24 hours (from the onset of the disease), it is necessary to seek medical help
«Тяжелая форма»: частый, жидкий, обильный, водянистый стул; тошнота (обильная повторная рвота), повышение температуры (возможна фебрильная), судороги. Или развитие «дизентериеподобного» течения заболевания: схваткообразные боли внизу живота, стул с примесью слизи, крови или гноя. ДП, протекающая с наличием крови или гноя в стуле, всегда должна относиться к тяжелым формам. «Severe form»: frequent, loose, profuse, watery stools; nausea (profuse repeated vomiting), fever (febrile is possible), convulsions. Or the development of a «dysentery-like» course of the disease: cramping pains in the lower abdomen, stools mixed with mucus, blood or pus. Traveler's diarrhea with blood or pus in the stool should always be severe.	1. Рекомендуется прием азитромицина. 2. Необходимо оставаться в номере (отель), при наличии санитарной комнаты; 3. Обильное питье, растворы для оральной регидратации. 4. Можно использовать (при отсутствии противопоказаний) лоперамид, (максимум 48 часов), кроме случаев «дизентериеподобного» течения заболевания. 5. При отсутствии положительной динамики (нарастание симптоматики) в течение 6–12 часов, при наличии в стуле крови или гноя необходимо обращение за медицинской помощью. 1. It is recommended to take azithromycin; 2. It is necessary to stay in the room (hotel), if there is a sanitary room. 3. Drink plenty of fluids, oral rehydration solutions. 4. You can use (in the absence of contraindications) loperamide (maximum 48 hours), except in cases of «dysentery-like» course of the disease. 5. In the absence of positive dynamics (increase in symptoms) within 6-12 hours, if there is blood or pus in the stool, it is necessary to seek medical help.

Примечание: *абсолютным противопоказанием для приема лоперамида является наличие крови в стуле. ** висмута субсалицилат не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств РФ.

Note: * an absolute contraindication for taking loperamide is the presence of blood in the stool. ** bismuth subsalicylate is not registered in the State Register of Medicinal Products of the Russian Federation.

на анализе зарубежных источников [8,11,13,14,19, 29,32,33,36,37] и собственного опыта консультации путешественников перед поездкой.

Установлено, что большинство кишечных бактериальных патогенов в настоящее время чувствительны к эмпирически назначаемым антибактериальным препаратам при ДП, поэтому проведение лабораторного исследования для подтверждения этиологии ДП до начала лечения в каждом конкретном случае считается нецелесообразным (в ранее проведенных исследованиях бактериальная этиология ДП установлена в 80–90% случаев). Только в случае неэффективности эмпирической антибактериальной терапии и сохранения симптоматики требуется проведение исследований для установления возможной этиологии (кишечные протозойные инфекции?) [29,33,37].

Для назначения противопаразитарной терапии (кишечные протозойные инфекции) необходимо проведение специальных лабораторных исследований, в первую очередь, кала для этиологического подтверждения диагноза. Проводимые серологические исследования при амебиазе, жардиозе (лямблиоз) не позволяют с полной уверенностью диагностировать заболевание. Для этиотропной терапии при амебиазе и жардиозе (лямблиоз) используются метронидазол или тинидазол.

При длительных путешествиях в тропические эндемичные регионы мира возможно инфицирование сразу несколькими паразитарными инфекциями (кишечные гельминтозы и протозойные инфекции). Используемые рутинные методы диагностики не всегда позволяют поставить точный диагноз при паразитарных инвазиях [38].

Профилактика

Основные меры профилактики ДП должны быть направлены на использование во время путешествия безопасной пищи и питьевой воды. К продуктам «высокого риска» развития ДП относят употребление сырых (термически не обработанных): мяса, морепродуктов, салатов, овощей, неочищенных свежих фруктов, непастеризованного молока или молочных продуктов. Необходимо избегать некипяченых холодных напитков, приготовленных из местной воды (льда, свежих фруктовых соков). Смешанные напитки с алкоголем также небезопасны, если они не приготовлены с бутилированной водой и безопасным льдом.

С эффективностью до 50–65% для профилактики ДП может быть использован висмута субсалицилат (*Bismuthi subsalicylas*). В РФ данный препарат не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств (зарубежные аналоги: «Pepto-Bismol», «Каопектате»). Рекомендован прием по 2 жевательных таблетки 4 раза в день (2,1 г/день), не более 3 недель. Противопоказан детям младше 12 лет, беременным [10,12,19,29].

Использование антибактериальных препаратов для профилактики ДП обычно не рекомендуется за исключением лиц с особенно высоким риском развития тяжелых заболеваний (осложнений ДП) в силу следующих причин: наличие в анамнезе перенесенного реактивного артрита после предыдущих поездок; тяжелая сопутствующая патология (риск обострения); кратковременная (не более 1 месяца) работа (командировка) в экстремальных, крайне неблагоприятных санитарных условиях. Назначение антибактериального препарата, длительность его применения решает врач, консультирующий отъезжающего перед поездкой. Используются такие препараты, как рифаксимин, азитромицин, цiproфлоксацин в стандартных дозировках [33,37].

В рекомендациях ISTM (2017) указано, что в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование имеющихся в продаже пребиотиков или пробиотиков для профилактики или лечения диареи путешественников [33]. Данные по использованию пребиотиков или пробиотиков в лечении и профилактике ДП весьма противоречивы. В то же время в опубликованном в 2019 г. системном метаанализе научной литературы (с 1977 г. по июнь 2018 г.) показано, что с достоверной эффективностью для профилактики ДП могут использоваться только пробиотические препараты, содержащие штамм *S. boulardii* CNCM I-745, назначаемые за 5–7 дней до и в течение всего путешествия [39].

В некоторых странах (Канада, Швейцария) вакцина, содержащая убитую культуру *Vibrio cholerae* O1 и В-субъединицу холерного экзотоксина (WC/rBS), лицензирована не только для профилактики холеры, но и для профилактики ДП, вызванной штаммами ETEC, продуцирующими термолabile энтеротоксин (LT- ETEC). Это связано со схожестью гомогенной по своему строению В-субъединицы холерного экзотоксина и LT- ETEC. Удельный вес штаммов LT- ETEC, вызывающих ДП, составляет от 25 до 50% (в зависимости от региона мира), эффективность вакцины в этой ситуации не превышает 60%, длительность протективного действия не более 3 месяцев [40]. В то же время Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) не рекомендует использовать вакцину от холеры (WC/rBS, Dukoral) для профилактики ДП [41].

В настоящее время проводятся клинические испытания новой оральной инактивированной вакцины (ETVAX), содержащей ETEC и рекомбинантный LT- ETEC. В клинических исследованиях в Бангладеш показана ее безопасность и эффективность у детей [42]. В США продолжается разработка комбинированной вакцины VASE (Vaccines Against *Shigella* and ETEC) [43].

Таким образом, диарея путешественников является важной и актуальной проблемой современной медицины. Учитывая приведенные данные

зарубежных исследований (отечественные исследования по этой проблеме крайне малочисленны) необходимо и далее совершенствовать профилактику ДП путем разработки специфических вакцин, доступных и эффективных пребиотиков и пробиотиков. Необходимо инициировать, в том числе и в России, исследования по изучению изменений микробиома кишечника у путешественников с диареей для выяснения преимуществ и вреда этиотропной терапии ДП. Требуется дальнейшее изучение постепенно

растущей связи между диареей путешественников и использованием антибиотиков для ее лечения в связи с ростом множественной лекарственной устойчивости (MRE и ESBL-PE) и риском завоза таких бактерий в РФ, что имеет важное значение для поддержания биологической безопасности. Консультирование перед поездкой с предоставлением необходимых рекомендаций позволят снизить риски развития заболеваний у путешественников, в т.ч. диареей.

Литература

1. Lim M.L., Wallace M.R. Infectious diarrhea in history. // *Infectious disease clinics of North America*. 2004. Vol. 18, №2. P. 261–74.
2. Kean B.H. The diarrhea of travelers to Mexico. Summary of five-year study. // *Annals of internal medicine*. 1963. Vol. 59. P. 605–14.
3. Rowe B., Taylor J., Bettelheim K.A. An investigation of traveller's diarrhoea. // *Lancet*. 1970. Vol. 1. №7636. P. 1–5.
4. Sanders J.W., Riddle M.S., Taylor D.N., et al. Epidemiology of Travelers' Diarrhea. // *Travel Medicine*. Elsevier Inc. 2019. P.187–198.
5. Echeverria P., Sack R.B., Blacklow N.R., et al. Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea in Thailand. Further supportive evidence of *Aeromonas hydrophila* as an enteric pathogen. // *American Journal of Epidemiology* 1984. Vol.120 №6. P.912–21.
6. Еровиченков А. А., Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А. и др. Профилактика завозных инфекционных заболеваний у путешественников. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т.17, №5. С.89–95.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. С. 220–299.
8. Rose S., Keystone J.S., Hackett P. International Travel Health Guide, 2019 Online Edition. Доступно на: <https://www.travmed.com/pages/health-guide-chapter-1-overview-of-travelers-health>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
9. Keystone S. Travel Medicine. 4th ed. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney:Elsevier Inc.; 2019.
10. Kollaritsch H., Paulke-Korinek M., Wiedermann U. Traveler's Diarrhea. // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2012. Vol.26, №3. P.691–706.
11. Connor B.A. Travelers' diarrhea. Yellow Book: Health Information for International Travel. 2020. CDC website, Доступно на: <https://wwwnncdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
12. Steffen R. Epidemiology of traveler's diarrhea. // *Clinical Infectious Diseases* 2005. Vol.41. Suppl 8. S536–40.
13. Soriano-Aranda A., Garcia-Carrasco E., Serre-Delcor N., et al. Travelers' diarrhea in children at risk: an observational study from Spanish database // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016. Vol.35 №4. P.392–5.
14. Kuenzli E., Juergensen D., Kling K., et al. Previous exposure in a high-risk area for travellers' diarrhoea within the past year is associated with a significant protective effect for travellers' diarrhoea: a prospective observational cohort study in travellers to South Asia. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol.24, №5. P.1–6.
15. Hyams K.C., Bourgeois A.L., Merrell B.R., et al. Diarrheal disease during Operation Desert Shield. // *The New England journal of medicine*. Vol.325, №20. P.1423–1428.
16. Baer A., Libassi L., Lloyd J., et al. Risk factors for infections in international travelers: An analysis of travel-related notifiable communicable diseases. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2014. Vol.12, №5. P.525–533.
17. Schlagenhauf P., Chen L., Wilson M., et al. Sex and Gender Differences in Travel-Associated Disease. // *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol.50, №6. P.826–832.
18. Shai A., Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. Vol.34. P.101503.
19. Leung A.K.C., Leung A. A.M., Wong A. H.C., et al. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. // *Recent Patents on Inflammation and Allergy Drug Discovery*. 2019. Vol.13, №1. P.38–48.
20. Bartlett Luther A., Guerrant Richard L. Enterobacteriaceae in Mandell Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier Inc.; 2020. - p. 2669–2685.
21. Cabrera-Sosa L., Ochoa T.J. Escherichia coli Diarrhea in Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, Elsevier Inc.; 2020. p. 481–484.
22. Pires S.M., Fischer-Walker C.L., Lanata C.F., et al. Aetiology-Specific Estimates of the Global and Regional Incidence and Mortality of Diarrhoeal Diseases Commonly Transmitted through Food. // *PLoS ONE*. 2015. Vol.10, №12. e0142927.
23. Argudin M.A., Mendoza M.C., Rodicio M.R. Food poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins. // *Toxins (Basel)*. 2010. Vol.2, №7. P.1751–1773.
24. Paredes-Paredes M., Flores-Figueroa J., Dupont H.L. Advances in the treatment of travelers' diarrhea. // *Current Gastroenterology Reports*. 2011. Vol.13, №5. P.402–407.
25. Friedman M.A., Fleming L.E., Fernandez M., et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. // *Marine Drugs*. 2008. Vol.6, №3. P.456–479.
26. Stratta P., Badino G. Scombroid poisoning. // *Canadian Medical Association Journal*. 2012. Vol.184, №6. P.674.
27. Pavli A., Maltezos H.C., Papadakis A., et al. Respiratory infections and gastrointestinal illness on a cruise ship: A three-year prospective study. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2016. Vol.14, №4. P.389–397.
28. Еровиченков А. А. Актуальные аспекты медицины путешествий // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013. № 4. С.27–33.
29. Giddings S.L., Stevens A.M., Leung D.T. Traveler's Diarrhea. // *The Medical clinics of North America*. 2016. Vol. 100, №2. P.317–30.
30. Zvereva N.N., Saifullin M.A., Sayfullin R.F., et al. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. Vol. 34:101447.
31. Connor B.A., Riddle M.S. Post-Infectious Sequelae of Travelers' Diarrhea. // *Journal of Travel Medicine*. 2013. Vol. 20, №5. P.303–312.32. WHO position paper on oral rehydration salts to reduce mortality from cholera.2015. Доступно на: <http://www.who.int/cholera/technical/en/>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
33. Riddle M.S., Connor B.A., Beeching N.J., et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 24, №1. P.63–80.
34. Woerther P., Andremont A., Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 24, №1. P.29–34.
35. Furuya-Kanamori L., Stone J., Yakob L. et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriales among international travellers: a synthesis of cumulative evidence. // *Journal of Travel Medicine*. 2019. Vol.27, №1. p.1–10.
36. Turunen K.A., Kantele A. Revisiting travellers' diarrhoea justifying antibiotic treatment: prospective study. // *Journal of Travel Medicine*. [published online ahead of print, 2020 Dec 28]. 2020. p.1–10.
37. Taylor D.N., Hamer D.H., Shlim D.R. Medications for the prevention and treatment of travellers' diarrhea. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 24, №1. P.17–22.
38. Nissán B., Lachish T., Schwartz E. The effectiveness of empirical antiparasitic treatment in returning travellers with persistent abdominal symptoms. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 25, №1. p.1–7.
39. McFarland L.V., Gohb S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2019. Vol. 27. P. 11–19.
40. Steffen R., Behrens R.H., Hill D.R., et al. Vaccine-Preventable Travel Health Risks: What Is the Evidence – What Are the Gaps? // *Journal of Travel Medicine*. 2015. Vol.22, №1. P.1–12.
41. Dukoral cholera vaccine (inactivated, oral). Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dukoral>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
42. Seo H., Zhang W. Development of effective vaccines for enterotoxigenic Escherichia coli. // *The Lancet. Infectious diseases*. 2020. Vol.20, №2. P.150–152.
43. Walker R., Dull P. Combination vaccine strategies to prevent enteric infections. // *Vaccine*. 2017. Vol. 35,49 Pt A. P.6790–6792.

References

1. Lim M.L., Wallace M.R. Infectious diarrhea in history. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(2):261–274. doi: 10.1016/j.idc.2004.01.006.
2. Kean B.H. The diarrhea of travelers to Mexico. Summary of five-year study. *Ann Intern Med*. 1963;59:605–614. doi:10.7326/0003-4819-59-5-605.
3. Rowe B., Taylor J., Bettelheim K.A. An investigation of traveller's diarrhoea. *Lancet*. 1970;1(7636):1–5. doi:10.1016/s0140-6736(70)90520-9.
4. Sanders J.W., Riddle M.S., Taylor D.N., et al. Epidemiology of Travelers' Diarrhea in Keystone. *Travel Medicine*. Elsevier Inc, 2019. P.187–198. doi.org/10.1016/B978-0-323-54696-6.00018-5.
5. Echeverria P., Sack R.B., Blacklow N.R., et al. Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea in Thailand. Further supportive evidence of *Aeromonas hydrophila* as an enteric pathogen. *American Journal of Epidemiology* 1984;120(6):912–21. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a1139625.
6. Erovichenkov A.A., Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Okolot N.V. Prevention of Imported Infectious Diseases in Travelers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):89–95 (In Russ.). doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95.
7. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. - M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. P.220–299 (In Russ.).
8. Rose S., Keystone J.S., Hackett P. International Travel Health Guide, 2019 Online Edition. Available at: <https://www.travmed.com/pages/health-guide-chapter-1-overview-of-travelers-health>. Accessed: 24 Mar 2021.
9. Keystone S. Travel Medicine. 4th ed. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney:Elsevier Inc.; 2019.

10. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Wiedermann U. Traveler's Diarrhea. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(3):691–706. doi:10.1016/j.idc.2012.06.002.
11. Connor BA: Travelers' diarrhea. Yellow Book: Health Information for International Travel. 2020. CDC website, Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>. Accessed: 24 Mar 2021.
12. Steffen R. Epidemiology of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 8:S536–S540. doi:10.1086/432948
13. Soriano-Aranda A, Garcia-Carrasco E, Serre-Delcor N, et al. Travelers' Diarrhea in Children at Risk: An Observational Study From a Spanish Database. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(4):392–395. doi:10.1097/INF.0000000000001049.
14. Kuenzli E, Juergensen D, Kling K, et al. Previous exposure in a high-risk area for travellers' diarrhoea within the past year is associated with a significant protective effect for travellers' diarrhoea: a prospective observational cohort study in travellers to South Asia. *J Travel Med.* 2017;24(5):10.1093/jtm/tax056. doi:10.1093/jtm/tax056.
15. Hyams KC, Bourgeois AL, Merrell BR, et al. Diarrheal disease during Operation Desert Shield. *N Engl J Med.* 1991;325(20):1423–1428. doi:10.1056/NEJM199111143252006.
16. Baer A, Libassi L, Lloyd JK, et al. Risk factors for infections in international travelers: an analysis of travel-related notifiable communicable diseases. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(5):525–533. doi:10.1016/j.tmaid.2014.05.005.
17. Schlagenhauf P, Chen LH, Wilson ME, et al. Sex and gender differences in travel-associated disease. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):826–832. doi:10.1086/650575.
18. Ashkenazi S, Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101503. doi:10.1016/j.tmaid.2019.101503.
19. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):38–48. doi:10.2174/1872213X13666190514105054.
20. Bartelt LA, Guerrant RL. Enterobacteriaceae in Mandell Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier Inc., 2020. – p. 2669–2685.
21. Cabrera-Sosa A, Ochoa TJ. Escherichia coli Diarrhea in Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, Elsevier Inc., 2020. – p. 481–484.
22. Pires SM, Fischer-Walker CL, Lanata CF, et al. Aetiology-Specific Estimates of the Global and Regional Incidence and Mortality of Diarrhoeal Diseases Commonly Transmitted through Food. *PLoS One.* 2015;10(12):e0142927. doi:10.1371/journal.pone.0142927.
23. Argudin MA, Mendoza MC, Rodicio MR. Food poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins. *Toxins.* 2010;2(7):1751–1773. doi:10.3390/toxins2071751.
24. Paredes-Paredes M, Flores-Figueroa J, Dupont HL. Advances in the treatment of travelers' diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(5):402–407. doi:10.1007/s11894-011-0208-6.
25. Friedman MA, Fleming LE, Fernandez J, et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. *Mar Drugs.* 2008;6(3):456–479. doi:10.3390/md20080022.
26. Stratta P, Badino G. Scombroid poisoning. *CMAJ.* 2012;184(6):674. doi:10.1503/cmaj.111031.
27. Pavli A, Maltezos HC, Papadakis A, et al. Respiratory infections and gastrointestinal illness on a cruise ship: A three-year prospective study. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(4):389–397. doi:10.1016/j.tmaid.2016.05.019.
28. Eroichenkov AA Actual aspects of travel medicine. *Infectious diseases: news, opinions, training.* 2013; 4:27–33 (In Russ.).
29. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT. Traveler's Diarrhea. *Med Clin North Am.* 2016;100(2):317–330. doi:10.1016/j.mcna.2015.08.017
30. Zvereva NN, Saifullin MA, Sayfullin RF, et al. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101447. doi:10.1016/j.tmaid.2019.07.003.
31. Connor BA, Riddle MS. Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2013;20(5):303–312. doi:10.1111/jtm.12049.
32. WHO position paper on oral rehydration salts to reduce mortality from cholera. 2015. Available at: <http://www.who.int/cholera/technical/en/>. Accessed: 24 Mar 2021.
33. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017;24(suppl_1):S57–S74. doi:10.1093/jtm/tax026.
34. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med.* 2017;24(suppl_1):S29–S34. doi:10.1093/jtm/taw101.
35. Furuya-Kanamori L, Stone J, Yakob L, et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriales among international travellers: a synthesis of cumulative evidence. *J Travel Med.* 2020;27(1):taz083. doi:10.1093/jtm/taz083
36. Turunen Katri A, Kantele A. Revisiting travellers' diarrhoea justifying anti-biotic treatment: prospective study [published online ahead of print, 2020 Dec 28]. *J Travel Med.* 2020;taaa237. doi:10.1093/jtm/taaa237.
37. Taylor DN, Hamer DH, Shlim DR. Medications for the prevention and treatment of travellers' diarrhea. *J Travel Med.* 2017;24(suppl_1):S17–S22. doi:10.1093/jtm/taw097.
38. Nissan B, Lachish T, Schwartz E. The effectiveness of empirical anti-parasitic treatment in returning travellers with persistent abdominal symptoms. *J Travel Med.* 2018;25(1):10.1093/jtm/tax083. doi:10.1093/jtm/tax083.
39. McFarland LV, Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2019;27:11–19. doi:10.1016/j.tmaid.2018.09.007.
40. Steffen R, Behrens RH, Hill DR, Greenaway C, Leder K. Vaccine-preventable travel health risks: what is the evidence—what are the gaps?. *J Travel Med.* 2015;22(1):1–12. doi:10.1111/jtm.12171.
41. Dukoral cholera vaccine (inactivated, oral) Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dukoral>. Accessed: 24 Mar 2021.
42. Seo H, Zhang W Development of effective vaccines for enterotoxigenic Escherichia coli. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):150–152. doi:10.1016/S1473-3099(19)30631-0.
43. Walker R, Dull P. Combination vaccine strategies to prevent enteric infections. *Vaccine.* 2017;35(49 Pt A):6790–6792. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.076.

Об авторах

- **Александр Анатольевич Еровиченков** – д. м. н., профессор, ведущий специалист по клиническим исследованиям ФГБНУ «ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Наталья Юрьевна Пшеничная** – д. м. н., профессор, зам. директора по клинико-аналитической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. natalia-pshenichnaya@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН»; заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Aydar.ishmukhametov@remedium.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.
- **Александр Васильевич Горелов** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Поступила: 5.05.2021. Принята к печати: 10.06.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander A. Eroichenkov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development Moscow, Russia. alexerov1@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Natalia Yu. Pshenichnaya** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director on clinical and analytical work of the Central research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. natalia-pshenichnaya@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. Aydar.ishmukhametov@remedium.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.
- **Alexander V. Gorelov** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research of the Central research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>.
- **Vasily G. Akimkin** – Dr. Sci. (Med.), Academician of the RAS, Professor, Director-in-chief, FBIS «Central Research Institute for Epidemiology» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Received: 5.05.2021. Accepted: 10.06.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-129-138>

Вирусные инфекции, переносимые комарами, — риски возникновения аутохтонных случаев заболевания в Краснодарском крае (систематический обзор)

С. В. Леншин^{*1}, И. В. Патраман², С. В. Альховский³, О. И. Вышемирский¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³«Институт вирусологии имени Д. И. Ивановского» ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Глобальные климатические изменения влияют на ареалы обитания насекомых, в том числе и на комаров, которые являются переносчиками опасных природно-очаговых инфекций. Осваивая новые территории, они создают потенциальную угрозу для людей. В Краснодарском крае к XXI веку сформировалась устойчивая популяция комаров *Ae. albopictus* — переносчиков многих вирусных природно-очаговых инфекций (лихорадка денге, чикунгунья, зика, желтая). **Цель.** Дать оценку вероятности возникновения аутохтонных случаев вирусных инфекций, переносимых комарами *Ae. albopictus*, на территории Черноморского побережья Краснодарского края. Для обзора использовались научные публикации, описывающие случаи аутохтонных заболеваний в аналогичных рассматриваемой территории климатических зонах, населенных комарами *Ae. albopictus*, а также официальные доклады санитарных служб Европы и Российской Федерации. **Заключение.** На Черноморском побережье Краснодарского края сформировалась устойчивая популяция комаров *Ae. albopictus*. Климатические условия, включая температурный режим, благоприятны для активного размножения переносчиков и аутохтонной передачи вирусной инфекции. Несмотря на благоприятные условия для выплода комаров и формирования устойчивой популяции, для аутохтонной передачи нужен занос возбудителя инфекции в период вирусемии для заражения комаров. В последние годы зарегистрированы единичные случаи таких заносов в Краснодарский край, что говорит о низкой вероятности местных случаев передачи. Тем не менее с развитием туризма неизбежно возрастет поток посещающих эндемичные по лихорадке денге страны, что повысит и риск передачи вирусных инфекций местными комарами. Ослабление эпидемиологического контроля за комарами и медицинского наблюдения за завозными случаями тропических лихорадок будет иметь серьезные последствия.

Ключевые слова: Краснодарский край, *Ae. albopictus*, комары, лихорадка денге, зика, чикунгунья

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Леншин С. В., Патраман И. В., Альховский С. В. и др. Вирусные инфекции, переносимые комарами, — риски возникновения аутохтонных случаев заболевания в Краснодарском крае (систематический обзор). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 129–138. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-129-138>.

Mosquito-Borne Viral Infections in the Krasnodar Territory ~ Risks of Autochthonous Cases of the Disease

SV Lenshin^{**1}, IV Patraman², SV Alkhovsky³, OI Vyshemirsky¹

¹Scientific Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia

²First Moscow State Medical University Named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

³D. I. Ivanovsky institute of virology of N. F. Gamaleya national research center on epidemiology and microbiology of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Global climate changes affect the habitats of insects, including mosquitoes, which are carriers of dangerous natural focal infections. When mosquitos develop new territories, they create a potential threat to people who find themselves in these areas. In the Krasnodar Region, a stable population of *Ae. albopictus* mosquitoes was formed in the 21st century. These mosquitoes

* Для переписки: Леншин Сергей Викторович, аспирант, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», 354376, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177. +7 (918) 606-02-55, lenshin-s@mail.ru. ©Леншин С. В. и др.

** For correspondence: Sergey V. Lenshin, postgraduate of Scientific Research Institute of Medical Primatology, +7 (918) 606-02-55, lenshin-s@mail.ru. ©Lenshin SV et al.

are carriers of many viral pyrrhoid-focal infections, such as Dengue, Chikungunya, Zika fever and Yellow fever. Estimations of biological, epidemiological and cultural data can help to answer the question of the probability of occurrence of autochthonous cases of infection. **Aim.** To estimate the probability of occurrence of autochthonous cases of viral infections carried by *Ae. albopictus* mosquitoes on the territory of the Black Sea coast of the Krasnodar territory. For the review, we used scientific publications describing the occurrence of autochthonous diseases in similar climate zones inhabited by *Ae. albopictus* mosquitoes, the biology of these mosquitoes, as well as official reports of the sanitary services of Europe and the Russian Federation. A stable population of *Ae. albopictus* mosquitoes has formed on the Black Sea coast of the Krasnodar Territory. The local climate, including the temperature range is favourable for active reproduction of vectors and autochthonous transmission of viral infection. **Conclusion.** Despite the favourable conditions for the release of mosquitoes and the formation of a stable population, autochthonous transmission requires the introduction of the source of infection during the viremia period to infect the mosquito population. In recent years, isolated cases of such drifts have been reported in the Krasnodar Territory, which indicates a low probability of local cases of transmission. However, with the development of the tourism sector, the flow of tourists from endemic areas will inevitably increase. In addition, the increase in the well-being of the population, trips to these countries will become more frequent this may well increase the risk of transmission of viral infections by local mosquitoes. In any case, the weakening of epidemic control of mosquitoes and medical surveillance of imported cases of tropical fevers will have serious consequences.

Keywords: Krasnodar Region, *Ae. albopictus*, mosquitoes, Dengue fever, Zika, Chikungunya

No conflict of interest to declare.

For citation: Lenshin SV, Patraman IV, Alkhovsky SV, et al. Mosquito-Borne Viral Infections in the Krasnodar Territory ~ Risks of Autochthonous Cases of the Disease. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 129–138 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-129-138>.

Вирусные инфекции, переносимые комарами, представляют собой одну из актуальных проблем современной медицины. В данной публикации мы оценили вероятность возникновения аутохтонной вспышки вирусных природно-очаговых инфекций на территории Краснодарского края.

В Краснодарском крае в начале XXI века сформировались стабильные самовоспроизводящиеся популяции инвазивных тропических комаров *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895), *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762), *Aedes (Finlaya) japonicusjaponicus* (Theobald, 1901), *Aedes (Finlaya) koreicus* (Edwards, 1917) [1]. *Ae. Aegypti* и *Ae. albopictus* являются основными переносчиками возбудителей тяжелых заболеваний – лихорадки денге, чикунгунья, зика и желтой [2–4]. Вышеперечисленные заболевания не являются эндемичными для данного региона, т.к. до недавнего времени здесь отсутствовали их переносчики, и нет постоянного резервуара инфекции [5]. С появлением комаров и формированием постоянной популяции импорт источника инфекции запустит аутохтонную передачу возбудителя инфекции в регионе, так как это случилось в Европе.

Цель обзора – дать оценку вероятности возникновения аутохтонных случаев вирусных инфекций, переносимых комарами *Ae. albopictus*, на территории черноморского побережья Краснодарского края.

Поиск публикаций осуществлялся в базах Elibrary, Web of Science, PubMed. Были использованы такие ключевые слова, как «albopictus», «aegypti», «dengue», «chikungunya», «zika», «yellow fever», «black sea region», «mosquitoes», «комары Краснодарского края», «климатические условия Краснодарского края». Отбор научных работ

проведен в зависимости от их научной ценности относительно темы исследования.

Проанализированы 83 публикации, представленные в базах Elibrary, Web of Science, PubMed, из них в 60-ти содержался контент с оценкой вероятности возникновения аутохтонных случаев передачи вирусных инфекций, переносимых комарами *Ae. albopictus*.

В обзоре проанализированы все вспышки вирусных природно-очаговых инфекций в Европейском регионе, переносимых комарами *Ae. albopictus*, в XXI веке не являющихся специфичными для данного региона. Это аутохтонные случаи лихорадки и вспышки денге во Франции, Хорватии и на Мадейре, вспышки лихорадки чикунгунья в Италии и Франции; лихорадка зика – во Франции.

На момент написания данной публикации на территории Краснодарского края и Республики Абхазия нет находок *Ae. aegypti* [1].

Ae. koreicus обнаруживается в Краснодарском крае только в районах г. Сочи, граничащих с лесом (с. Пластунка и р-н Мамайка).

Ae. albopictus, также известный как «тигровый комар», ежегодно регистрируется с 2012 г. на территории Краснодарского края [6], он может развиваться и выживать в более широком диапазоне температур, чем *Ae. aegypti*. Нижний температурный порог развития составляет 10,4 °C, оптимум – 29,7 °C [7]. Было показано, что этот вид может полностью развиваться в диапазоне от 15 °C до 35 °C, выживание яиц возможно при 5 °C [8]. Интересно отметить, что в зависимости от региона происхождения исследуемых популяций меняется и их толерантность к холоду. Например, в работе Teng HJ с соавт. показано, что температурный порог развития личинок составляет около

9 °C [9]. Поэтому мы считаем, что *Ae. albopictus* может быть потенциальным переносчиком вирусных природно-очаговых инфекций на территории Краснодарского края.

Ae. aegypti, он же желтолихорадочный комар, на сегодняшний день основной переносчик возбудителей наиболее значимых вирусных инфекций – лихорадок денге, желтой, чикунгуния и зика. Родиной *Ae. Aegypti*, так же как и человека, является Африка, совместная эволюция создала эффективного переносчика для вирусных инфекций [10]. Эти комары распространены, в первую очередь, в тропических странах Африки, Азии и Южной Америки. Температурный предел для выживания составляет минус 2 °C [8]. Для откладки яиц самки используют в дикой природе дупла деревьев, листву бромелиевых (устар. ананасовые; лат. *Bromeliaceae*), в городских условиях – воду, скопившуюся в пластиковых бутылках, старых автомобильных покрышках, вазонах для цветов на кладбищах и т.п. *Ae. aegypti* относится к эндофильным, т.е. нападение на жертву внутри помещения является для них нормой поведения.

Также следует отметить исследования о межвидовой конкуренции *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*. Данные Bargielowski IE с соавт. (2013) говорят о том, что самки *Ae. aegypti* более склонны к межвидовому спариванию по сравнению с самками *Ae. albopictus* (43,30% против 11,74%) [11].

На Черноморском побережье Кавказа *Ae. aegypti* впервые был обнаружен Е. И. Марциновским в 1911 г. (г. Батуми), затем и севернее – в районе г. Туапсе. В августе–сентябре 2001–2004 гг. на территории г. Сочи регистрировались немногочисленные имаго и личинки *Ae. aegypti* [12,13].

Факторы передачи арбовирусных инфекций

Возбудители арбовирусных инфекций образуют особую группу вирусных патогенов, преодолевших барьер между теплокровными животными и членистоногими. Тем удивительней становится этот факт, если учесть, что вирусы этой группы способны успешно заражать и реплицироваться в клетках таких разных организмов.

Температура – важнейший фактор развития как насекомых, так и вируса. Критические и оптимальные значения для передачи вируса для *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* (на примере вируса денге) следующие [14]:

Ae. aegypti – оптимум 29,1 °C (95% доверительный интервал (ДИ): 28,4 – 29,8 °C), прекращается ниже 17,8 °C (95% ДИ: 14,6 – 21,2 °C) и выше 34,6 °C (95% ДИ: 34,1–35,6 °C).

Ae. albopictus – оптимум 26,4 °C (95% ДИ: 25,2–27,4 °C) и прекращается ниже 16,2 °C (95% ДИ: 13,2–19,9 °C) и выше 31,6 °C (95% ДИ: 29,4–33,7 °C).

В других работах показан более широкий температурный диапазон взаимодействия вируса и комара. Важны не только устойчивый температурный

оптимум, но также суточные колебания температуры: чем они меньше, тем быстрее развивается вирус. Так же следует учесть иммунную систему насекомого: чем ниже температура, тем она менее активна [15].

Отдельно стоит упомянуть о биотических факторах трансмиссии вирусных инфекций комарами. Существует множество научных публикаций о влиянии бактерии *Wolbachia* (внутриклеточный паразит двукрылых) на трансмиссивность комаров [16,17]. Наличие этой бактерии в комарах снижает их инфицированность вирусом и, как следствие, возможность быть его переносчиком. Так, в эксперименте комары *Ae. aegypti*, инфицированные *Wolbachia* (опытные) и предварительно «пролеченные» тетрациклином (контрольные), питались кровью с вирусом денге в концентрациях 5,3; 6,0; 6,3; 7,8 log/мл. Опытные, питавшиеся кровью 5,3; 6,0; 6,3 log/мл, не показали наличия вируса через 7 и 14 дней, 8% комаров, получавших кровь с концентрацией вируса 7,8 log/мл, инфицировались. Контрольные комары все (от 23 до 100%) были инфицированы вне зависимости от концентрации вируса в крови [18].

Желтая лихорадка

Желтая лихорадка – особо опасная болезнь, вызываемая вирусом желтой лихорадки семейства *Flaviviridae*, род *Flavivirus*. Вирус имеет геном, представленный одноцепочечной РНК положительной полярности. Распространена желтая лихорадка в тропическом поясе, в первую очередь в странах Африки (южнее Сахары) и Южной Америки, эндемичны также страны Юго-Восточной Азии. Основным переносчик – комары рода *Aedes*, в первую очередь *Ae. aegypti*. Инкубационный период составляет 3–7 дней, при этом большинство людей переносят инфекцию, как легкую гриппоподобную болезнь. У 15% заболевших отмечаются серьезные симптомы, включающие озноб, боль в пояснице, головную боль и лихорадку. Свое название заболевание получило от желтухи, развивающейся из-за поражения печени. Наиболее уязвимы дети и люди пожилого возраста.

С момента создания эффективной вакцины против желтой лихорадки заболеваемость резко упала. В настоящее время периодически возникают вспышки в Африке и Южной Америке.

К моменту написания публикации аутохтонных случаев заболевания желтой лихорадкой в Европейском регионе нет.

Лихорадка денге

Лихорадка денге – геморрагическая лихорадка, вызываемая вирусом денге из семейства *Flaviviridae*. Существует 4 серотипа вируса: DEN 1, DEN 2, DEN 3 и DEN 4 соответственно. Инкубационный период от 3 до 10 дней (в среднем 5–7), клиническая картина проходит в 3 фазы: лихорадочная, критическая и реконвалесцентная [19]. Течение заболевания может

варьироваться от бессимптомного до смертельно-го, опасны случаи повторного заражения другим серотипом, опасно повторное заражение, в этом случае течение инфекции особенно тяжелое. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 50 млн случаев лихорадки денге, из них 22 тыс. заканчиваются смертью [20]. Эндемичные районы для лихорадки денге – Юго-Восточная Азия, Африка и Южная Америка – традиционные ареалы обитания *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*.

В Европе последняя эпидемия денге была зарегистрирована в 1927–1928 гг. в Греции с высокой смертностью, тогда в качестве переносчика был *Ae. aegypti* [21].

В XXI веке лихорадка денге вновь вернулась на территорию Европы, при этом в качестве переносчика выступил *Ae. albopictus*.

Франция

В XXI веке аутохтонная передача вируса денге произошла во Франции в 2010 г., в Ницце, на юго-востоке Франции, где в обилии обнаруживаются *Ae. albopictus*. Вспышка включала двух человек: мужчина 60 лет, проживающий в Ницце, департамент Приморские Альпы (заболел 23 августа 2010 г.) и 18-летний мужчина, место жительства которого было примерно в 70 метрах от первого заболевшего. Молекулярное типирование выявило вирус денге серотипа 1. Оба пострадавших не покидали территорию Франции в течение 15 дней и не контактировали с лихорадящими больными. Поэтому инфицироваться они могли быть комарами, попавшими на территорию Франции на корабле или самолетом, или при контакте с больным со стертыми признаками болезни [22].

В октябре 2013 г. аутохтонная лихорадка денге была диагностирована у лаборантки из департамента Буш-дю-Рон, Южная Франция. Реакция нейтрализации выявила антитела к серотипу 2 (1/160 к DEN-2 против 1/20 к DEN-1,3,4). В ходе расследования отработывались две основных версии. По первой – передача была парентеральной (больная работала в кабинете забора крови) и через укус комара. Больная утверждала, что при венепункции она не всегда была в перчатках, но при этом она не упоминала о лихорадящих больных. Анализ сывороток крови пациентов, бывших в контакте с больной, дал отрицательные результаты в ОТ-ПЦР и ИФА на вирус денге. Больная отрицала нападение на нее комаров, кроме одного случая острого почесывания, похожего на укус комара, за восемь дней до появления симптомов.

Обзор базы данных эпиднадзора не выявил ни одного случая ввоза денге, подтвержденного референс-лабораторией по надзору за арбовирусными инфекциями в департаменте Буше-дю-Рон с 1 августа 2013 г. Однако один предполагаемый случай заболевания был зарегистрирован в соседнем департаменте у женщины, у которой отмечалась лихорадка и сыпь 19 сентября, через пять дней после

возвращения с Карибского острова Гваделупа, где продолжалась вспышка денге. Результаты исследованной (ПЦР в реальном времени и ИФА) сыворотки крови, взятой на второй день болезни, не показали наличие какой-либо из лихорадок – денге, Западного Нила, чикунгуньи или энцефалита Сент-Льюиса. Энтомологический мониторинг ее жилого района и посещенных ею мест был проведен 24 сентября, прежде чем были получены отрицательные результаты анализов. Среди посещенных мест женщина упомянула кратковременное нахождение за день до появления симптомов недалеко (менее чем в 200 метрах) от места работы автохтонного больного (лаборант из Буш-дю-Рон). Повторный анализ сыворотки крови больной, прибывшей из Гваделупы, дал положительные результаты ОТ-ПЦР и наличие антител IgG на денге-2 [23].

В августе и сентябре 2015 г. в городе Ним на юге Франции случилась очередная вспышка заболевания, причиной которой послужил импортированный случай лихорадки денге. У пациента внезапно поднялась температура, сопровождаемая головной болью, астенией и диареей 4 июля 2015 г., через 5 дней после возвращения из Французской Полинезии. Диагноз был подтвержден real-time ОТ-ПЦР и возбудитель идентифицирован, как денге серотип 1.

Всего было выявлено семь случаев аутохтонной денге, шесть из которых были подтвержденными и один – вероятный. Все пациенты проживали в радиусе 300 м от места жительства двух аутохтонных пациентов.

Исследование комаров *Ae. albopictus* на территории вспышки на наличие РНК вируса денге дали отрицательный результат [24].

Хорватия

С 2007 г. эпидемиологическая служба Хорватского национального института общественного здравоохранения (CNIPH) зарегистрировала шесть импортированных случаев лихорадки денге. Все заболевшие, кроме одного, были хорватскими гражданами, которые провели время в районах с местной передачей этого заболевания (Юго-Восточная Азия, Южная Америка) и имели умеренную клиническую картину лихорадки денге.

Хотя сероэпидемиологическое исследование, проведенное в 1980 г. в ограниченном районе северо-восточной Хорватии с участием здоровых молодых жителей, доказало наличие антител к DENV типа 2 (3,9%) и типа 1 (2,1%) [25], ни один случай лихорадки денге не был зарегистрирован медицинскими службами.

Ae. albopictus впервые был выявлен в Хорватии в 2004 г. в окрестностях Загреба [26]. В течение двух лет *Ae. albopictus* встречался на всей территории Адриатического побережья: от Северной Истрии – на севере до Дубровника – на юге. По данным рутинного мониторинга комаров и опубликованным статьям, *Ae. albopictus* теперь постоянно встречается в прибрежных, но еще не в континентальных областях Хорватии.

Вскоре после сообщений о первом аутохтонном случае лихорадки денге, диагностированной во Франции в 2010 г., эпидемиологическая служба CNIPN была уведомлена 30 сентября Институтом Роберта Коха (RKI) о гражданине Германии, который имел симптоматику лихорадки денге сразу после возвращения в Германию из 15-дневного пребывания на полуострове Пелешац в Хорватии. Вирусологическое исследование выявило наличие специфических IgM, повышенный уровень специфического IgG и наличие антигена NS1 вируса денге в крови пациента. Поскольку это был первый случай заболевания лихорадкой денге, вероятно, приобретенной в Хорватии, было проведено эпидемиологическое расследование. 22 октября 2010 г. сообщалось о возможном заболевании лихорадкой денге жителя той же деревни, где проживал гражданин Германии. Последующая лабораторная диагностика выявила у него специфические антитела IgM к вирусу денге. Кроме этого, было собрано 14 образцов крови от здоровых жителей, чьи дома были вблизи места жительства заболевшего. Образцы анализировали методом ИФА на наличие антител к вирусам денге и Западного Нила IgM/IgG. Девять образцов имели специфические к вирусу лихорадки денге IgG, семь – специфические IgM. Так же 112 сывороток, собранных от анонимных пациентов, обратившихся за медицинской помощью по различным причинам в октябре 2010 г., были исследованы в лаборатории местного медицинского центра. В шести сыворотках были обнаружены специфические к вирусу лихорадки денге IgG (один образец с пограничным значением), в пяти – IgM (три образца с пограничным значением). Во всех 112 сыворотках отсутствовали специфические IgM и IgG к вирусу лихорадки Западного Нила.

Было проведено вирусологическое исследование 44 взрослых особей *Ae. albopictus*, разделенных на 8 пулов от пяти до семи комаров. Все восемь пулов дали отрицательный результат на вирус денге в ОТ-ПЦР, проведенной в региональной референс-лаборатории ВОЗ по арбовирусам Института микробиологии и иммунологии в Любляне, Словения [27].

Путь импорта инфекции в Хорватию остался невыясненным [28].

Мадейра

С начала октября 2012 г. по начало 2013 г. на острове Мадейра было зарегистрировано 2144 случая аутохтонного заражения вирусом денге. Сообщений о тяжелой форме течения болезни не поступало, и в последние недели 2012 г. наблюдалось снижение числа новых случаев инфекции.

Секвенирование вируса денге показало, что вспышку на Мадейре вызвал вирус денге, близкий к вирусам, циркулирующим в Венесуэле, Бразилии и Колумбии. Применяя индекс импорта, Венесуэла была определена в качестве наиболее вероятного

источника импорта вируса денге через путешественников на Мадейру.

На возрождение и географическую экспансию лихорадки денге могли повлиять такие факторы, как изменение климата, эволюция вирусов, ухудшение борьбы с переносчиками и др. [29]. Социальные изменения, включая рост населения, неконтролируемую урбанизацию, вероятно, являются главным фактором, который привел к усилению вируса денге во многих эндемичных странах в последние десятилетия [30]. Определенную роль в географическом распространении в неэндемичные районы инфицированных комаров *Aedes* сыграло судоходство [31] и импорт вируса денге через вирусных путешественников, перемещающихся самолетами [32,33]

Чикунгунья

Вирус чикунгуньи относится к семейству *Togaviridae*, род *Alphavirus*. Вирион имеет сферическую форму размером 70 нм. Вирус имеет липопротеидную оболочку и несегментированный геном РНК положительной полярности. Длина генома составляет 11 824 нуклеотида и вся последовательность полностью расшифрована. Вирус чикунгунья был обнаружен в Танзании в 1953 г., и с тех пор спектр гематофагальных членистоногих, способных выступать в качестве векторов для передачи этого вируса человеку, установлен и включает в себя многие виды комаров, принадлежащих к роду *Aedes*, в том числе *Ae. albopictus* [34].

Чикунгунья передается человеку комарами *Ae. albopictus*, и после короткого инкубационного периода (от 2 до 12 дней) около 80% инфицированных людей становятся тяжело больными. Наиболее выраженными симптомами инфекции являются лихорадка, артралгия, миалгия, отеки и кожная сыпь. Острая клиническая картина обычно длится менее двух недель, но длительная артралгия присутствует примерно у 65% пациентов и через шесть месяцев.

Необходимо отметить, что *Ae. albopictus* стал более активным переносчиком вируса чикунгуньи после происшедшей в геноме вируса мутации белка E1 в генотипе ECSA (Восточно/Центрально/Южно-Африканский), которая заключалась в замене аминокислотного аланина валином в положении 226 белка E1 (A226V) (одного из двух основных гликопротеинов поверхности оболочки). Для мутантного генотипа A226V характерна большая активность вируса, что показано на примере штаммов, выделенных от индийских пациентов в конце 2006 г. [35]

Италия

В конце августа 2007 г. районное управление здравоохранения Равенны, города на северо-востоке Италии, проинформировало Итальянский национальный институт здравоохранения (Istituto Superiore di Sanità) о вспышке лихорадки, локализованной в двух небольших деревнях.

Диагноз «лихорадка чикунгунья» был подтвержден с помощью ПЦР и/или серологических анализов (IgM и тест нейтрализации бляшек-PRNT). Эпидемиологическое расследование показало, что вспышка началась примерно через 10 дней после короткого визита больного с вирусом (индексным случаем был мужчина, приехавший из штата Керала, Индия) к своим родственникам, проживающим в деревне Кастильоне-Ди-Червиа. К концу вспышки было зарегистрировано более 200 больных, главным образом в двух деревнях, в то время как небольшие группы заболевших имели место в соседних городах, расположенных на расстоянии до 75 км от эпицентра вспышки.

К концу октября 2017 г. национальным властям было сообщено о 269 больных лихорадкой чикунгунья в районе, прилегающем к г. Анцио, о 61 больном в Риме, в то время как другие спорадические случаи или небольшие группы заболевших были выявлены в других районах региона Лацио. К середине сентября случаи лихорадки чикунгунья были также выявлены в Гуардавалле Марина, деревне, расположенной на юге Италии на Ионическом побережье Калабрии. По состоянию на конец октября в районе гавани Гуардавалле было зарегистрировано в общей сложности 68 случаев лихорадки чикунгунья, Эпидемиологическое расследование и филогенетический анализ, проведенные Институтом здравоохранения, показали связь между этой вспышкой и вспышкой в Анцио (неопубликованные данные).

Эпидемическая кривая показывает, что вирус чикунгунья циркулировал незамеченным в Анцио с июня 2017 г., в то время как вспышка в Гуардавалле Марина началась в августе.

Существует несколько факторов, которые могут повлиять на распространение вируса чикунгунья в таких странах, как Италия. Во-первых, глобальное распространение лихорадки чикунгунья повышает риск завоза инфекции. Например, итальянская вспышка 2007 г. была эпифеноменом эпидемии лихорадки чикунгунья, которая началась на побережье Кении в 2004 г., а затем распространилась на острова Индийского океана, Индийский субконтинент, Юго-Восточную Азию и была вызвана генотипом ECSA вируса (западноафриканский и азиатский), в то время как вспышка 2017 г. также, вероятно, была следствием эпидемии лихорадки чикунгунья, опустошавшей Пакистан, часть Индии и Бангладеш. Во-вторых, мутации вируса могут повышать приспособленность к конкретным видам переносчиков. Итальянская вспышка, например, была вызвана вариантом генотипа ECSA, с заменой аминокислотного аланина валином в положении 226 белка E1 [36].

Франции (Монпелье)

В октябре 2014 г. вспышка аутохтонной лихорадки чикунгунья (11 подтвержденных и 1 вероятный случаи) произошла в районе г. Монпелье

на юге Франции, колонизированного комарами *Ae. albopictus* с 2010 г. В качестве индексного был определен случай возвращения из Камеруна человека, проживающего в пострадавшем районе [37].

Лихорадка зика

Вирус зика (семейство *Flaviviridae*, род *Flavivirus*) имеет одноцепочечную положительную РНК. Впервые выделен в 1947 г. от лихорадящих макак-резусов в Уганде, затем в популяции комаров в том же лесу [38], в 1954 г. – от жителей Нигерии [39]. В большинстве случаев лихорадка зика протекает бессимптомно или с легкой лихорадкой, сыпью, конъюнктивитом, мышечными и суставными болями или головной болью. Однако сообщалось, что неврологические проявления, такие как синдром Гийена-Барре, встречаются с частотой 2–3 на 10 000 инфицированных вирусом зика взрослых и детей [40]. Отдельно следует отметить риск развития микроцефалии у новорожденных от матерей, болевших лихорадкой зика во время беременности. Абсолютный риск микроцефалии колебался от 0,03 до 17,1% в зависимости от географического района, используемого определения микроцефалии и уровня заболеваемости лихорадкой зика [41].

До 2007 г. случаи лихорадки зика были спорадическими, пока на острове Яп (Федеративные штаты Микронезии) не произошла вспышка, при которой почти 73% населения имели антитела к вирусу зика, а симптомы инфекции – 18% инфицированных лиц [42].

С тех пор вспышки регистрировались во Французской Полинезии, на островах Кука, острове Пасхи, в Новой Зеландии и в Северной и Южной Америке [43–45]. К 5 августа 2016 г. 43 страны и отдельные территории подтвердили местную трансмиссивную передачу вируса зика в Южной и Центральной Америке с 2015 г. [46].

Крупнейшая вспышка произошла в Южной Америке в 2014–2015 гг., где было инфицировано 440 000–1 300 000 человек в 33 странах [47].

Ae. aegypti является основным переносчиком вируса зика. В лабораторных условиях изучалась способность европейских популяций *Ae. albopictus* к передаче вируса зика, было показано, что она значительно варьируется в зависимости от происхождения вируса и происхождения комаров [48–50].

Ae. albopictus был переносчиком вируса зика в 2007 г. в Габоне [51] и, возможно, в Мексике в 2016 г. [52]. Однако до сих пор не было никаких доказательств, что *Ae. albopictus* был вовлечен в передачу вируса зика в Европе. Во время массовой вспышки азиатской линии вируса зика в Северной и Южной Америке в 2016 г. в странах Европейского Союза/Европейской экономической зоны не было выявлено ни одного случая лихорадки зика, несмотря на 584 завозных случаев заболевания с мая по октябрь 2016 г. среди жителей

Таблица 1. Среднемесячные температуры в регионах, где были зарегистрированы случаи аутохтонной передачи вирусных природно-очаговых инфекций (<https://ru.climate-data.org/>)

Table 1. Average monthly temperatures in regions where cases of autochthonous transmission of natural-focal viral infections have been reported (<https://ru.climate-data.org/>)

№ п/п	Аутохтонная передача Autochthonous transmission	Город/Регион Region	Среднемесячные температуры Average monthly temperatures											
			Янв. Jan.	Фев. Feb.	Март March.	Апр. Apr.	Май May	Июнь June	Июль July	Авг. Aug.	Сент. Sept.	Окт. Oct.	Нояб. Nov.	Дек. Dec.
1.		Сочи Sochi	6,4	6,8	8,6	12,8	16,9	20,4	22,8	22,9	19,8	15,6	11,8	8,6
2.		Краснодар Krasnodar	-0,1	0,6	4,2	11,7	17,0	20,9	23,4	22,8	17,9	11,5	6,7	2,6
3.		Майкоп Maykop	0,7	1,3	4,8	11,4	16,2	19,9	22,4	22,2	17,5	11,9	7,2	3,1
4.		Туапсе Tuapse	5,0	5,2	7,0	11,8	16,4	20,3	23,1	23,3	19,3	14,3	10,5	7,1
5.	Денге Dengue	Ницца Nice	8,0	8,6	10,4	13,0	16,5	19,8	22,3	22,2	20,3	16,1	12,0	9,0
6.	Денге Dengue	Ним Nim	5,7	6,7	9,7	12,4	16,1	20,1	23,2	22,4	19,2	14,5	9,7	6,5
7.	Денге Dengue	Экс-ан-Прованс Aix-en-Provence	5,1	6,1	8,9	11,6	15,5	19,2	21,9	21,3	18,4	13,9	9,2	5,9
8.	Денге Dengue	Дубровник (п-ов. Пелешац) Dubrovnik (Peninsula. Peljesac)	6,1	6,9	9,1	12,0	16,3	20,0	23,1	22,9	19,9	15,5	10,8	7,6
9.	Денге Dengue	Санта Крус де Тенерифе Santa Cruz de Tenerife	14,3	13,9	14,4	15,3	16,7	19,0	21,5	22,6	21,5	19,2	17,1	15,5
10.	Чикунгунья Chikungunya	Равенна Ravenna	2,9	5,1	8,6	12,5	16,7	20,7	23,1	22,9	19,6	14,6	8,9	4,3
11.	Чикунгунья Chikungunya	Рим (Анцио) Rome (Anzio)	7,7	8,9	10,8	13,7	17,7	21,7	24,4	24,3	21,3	16,8	12,3	8,9
12.	Чикунгунья Chikungunya	Монпелье Montpellier	5,9	6,8	10,1	12,7	16,0	19,8	22,3	22,0	19,2	14,6	10,2	6,7
13.	Зика Zika	Йер Hyeres	8,3	8,6	10,5	12,9	16,3	19,8	22,5	22,3	20,2	16,1	12,0	9,2

районов с установленным присутствием значительного количества *Ae. albopictus* [53].

Франция

Первый аутохтонный трансмиссивный случай (два заболевших) лихорадки зика на территории Франции (в т.ч. Европы) был зарегистрирован в августе 2019 г. [54]. До этого в Европе (Италия) был зафиксирован случай аутохтонной передачи вируса зика, но это был сексуальный контакт [55].

Оба заболевших проживали в департаменте Вар в г. Йер. Больные утверждают, что не покидали территорию Франции в течение 15 предшествующих болезни дней.

Заключение

Эпидемический очаг природных вирусных инфекций обязательно должен включать в себя резервуар

инфекции, переносчика и условия необходимые для репликации вируса в переносчике. Из приведенных выше примеров видно, что сезонная зимняя пауза для переносчиков не является преградой для аутохтонной передачи вируса в эндемичных районах. Из таблицы 1 видно, что все районы с сезонными аутохтонными вспышками вышеописанных инфекций имеют такой же температурный режим, что и в городах Краснодарского края и Республики Адыгея (Сочи, Краснодар, Майкоп, Туапсе). Во всех указанных городах в течение нескольких последних лет регистрируется *Ae. albopictus*. Таким образом, на территории Краснодарского края сформированы все природные предпосылки для аутохтонной передачи вышеописанных вирусных природно-очаговых инфекций. Импорт больного с вирусемией в течение летнего периода – достаточное условие для локальной передачи инфекции.

Следует также отметить, что в Европе наибольшее число аутохтонных случаев не эндемичных вирусных лихорадок было зарегистрировано во Франции. Мы считаем, что это объясняется наибольшим объемом туристического потока в эту страну – Так, в 2018 г. Францию посетило более 89 322 000 человек [56], а также большим количеством мигрантов из стран эндемичных по описываемым вирусным природно-очаговым инфекциям. В 2018 г. Россию посетило 24 551 000 туристов, в т.ч. 2 124 000 – из эндемичных стран. Выехало граждан Франции в том же году – 26 914 000 человек, а граждан Россиян – 24 551 000 человек в т.ч. в эндемичные страны 2 124 000. Итого туристический поток во Франции составил 116 236 000 чел./год, России – 26 675 000 чел./год, разница – в 4,36 раза [57–59].

К сожалению, данных о туризме по Краснодарскому краю в открытых источниках мы не нашли. В 2019 г. зарегистрировано 6 завозных случаев

лихорадки денге – в г. Анапа (1 случай), г. Сочи (4 случая) и в Курганинском районе (1 случай). Завоз осуществился из Таиланда (остров Пхукет – 5 случаев) и с Кубы (г. Гавана – 1 случай). Все случаи лихорадки денге подтверждены лабораторно-молекулярно-биологическим методом (ПЦР) [60].

Завоз лихорадки денге известен только по г. Сочи, он произошел в летний период (июль–август).

За предыдущие 5 лет завозных случаев лихорадки зика, денге, желтой и чикунгунья на территорию Краснодарского края зарегистрировано не было.

Таким образом, на территории Краснодарского края существует возможность возникновения вспышек аутохтонной передачи вирусных природно-очаговых инфекций, переносимых *Ae. albopictus*. Ослабление эпидемического контроля за комарами и медицинского наблюдения за завозными случаями тропических лихорадок может иметь серьезные последствия.

Литература

1. Федорова М. В., Швец О. Г., Патраман И. В. и др. Завозные виды комаров на черноморском побережье Кавказа: современные ареалы. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2019. № 1. С. 47–55. doi:10.33092/0025-8326mp2019.1.47-55.
2. Hawley W.A., Reiter P., Copeland R.S., et al. *Aedes albopictus* in North America: probable introduction in used tires from northern Asia. // Science. 1987 May 29; 236(4805):1114–6. doi:10.1126/science.3576225.
3. Kutateladze T., Zangaladze E., Dolidze N., et al. First Record of *Aedes albopictus* in Georgia and Updated Checklist of Reported Species. // Journal of the American Mosquito Control Association. 2016 Sep;32(3):230–233. doi:10.2987/16-6574.1.
4. Simmons C.P., Farrar J.J., Chau N.V.V., et al. Dengue. // The New England journal of medicine. 2012 Apr 12;366(15):1423–32. doi:10.1056/NEJMra1110265.
5. Akiner M.M., Demirci B., Babuadze G., et al. Spread of the Invasive Mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Black Sea Region Increases Risk of Chikungunya, Dengue, and Zika Outbreaks in Europe. // PLoS neglected tropical diseases. 2016 Apr 26;10(4):e0004664. doi:10.1371/journal.pntd.0004664.
6. Ganushkina L.A., Patraman I.V., Rezza G., et al. Detection of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* in the Area of Sochi, Russia. // Vector borne and zoonotic diseases. 2016; 16(1):58–60. doi:10.1089/vbz.2014.1761.
7. Delatte H., Gimonneau G., Tribouire A., et al. Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean. // Journal of medical entomology. 2009, 46, 33–41. PMID: 19198515 doi:10.1603/033.046.0105.
8. Kraemer M. U. G., Sinka M. E., et al. The Global Distribution of the Arbovirus Vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. // eLife. 2015; 4: e08347. PMID: 26126267 PMCID: PMC4493616 doi:10.7554/eLife.08347.
9. Teng H.J., Apperson C.S. Development and survival of immature *Aedes albopictus* and *Aedes triseriatus* (Diptera: Culicidae) in the laboratory: Effects of density, food, and competition on response to temperature. // Journal of medical entomology. 2000, 37, 40–52. PMID: 15218906 doi:10.1603/0022-2585.37.1.40.
10. Powell J. R. Mosquito-Borne Human Viral Diseases: Why *Aedes aegypti*? // The American journal of tropical medicine and hygiene. 2018 Jun;98(6):1563–1565. doi:10.4269/ajtmh.17-0866. Epub 2018 Mar 15.
11. Bargielowski I. E., Lounibos L. Ph., Carrasquilla M. C.. Evolution of Resistance to Satyrization Through Reproductive Character Displacement in Populations of Invasive Dengue Vectors. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013 Feb 19;110(8):2888–92. doi:10.1073/pnas.1219599110. Epub 2013 Jan 28.
12. Рябова Т. Е., Юничева Ю. Б., Маркович Н. Я. и др. Обнаружение комаров *Aedes (Stegomyia) aegypti* L. в г. Сочи. // Медицинская паразитология. - 2005. № 3. С. 1–5
13. Юничева Ю. Б., Рябова Т. Е., Маркович Н. Я. и др. Первые данные о наличии размножающейся популяции *Aedes aegypti* L. в районе Большого Сочи и отдельных городах Абхазии. // Медицинская паразитология – 2008. № 3. С. 40–43.
14. Mordecai E. A., Cohen J. M., Evans M. V., et al. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. // PLoS neglected tropical diseases. 2017 Apr; 11(4): e0005568. doi:10.1371/journal.pntd.0005568.
15. Samuel G. H., Adelman Z. N., Myles K. M. Temperature-dependent effects on the replication and transmission of arthropod-borne viruses in their insect hosts. // Current opinion in insect science. 2016 Aug; 16:108–113. doi:10.1016/j.cois.2016.06.005.
16. Johnson N. The Impact of Wolbachia on Virus Infection in Mosquitoes Karyn. // Viruses. 2015 Nov 4;7(11):5705–17. PMID: 26556361 PMCID: PMC4664976 doi:10.3390/v7112903.
17. Dorigatti I., McCormack C., Nedjati-Gilani G., et al. Using Wolbachia for Dengue Control: Insights From Modelling. // Trends in Parasitology. 2018 Feb; 34(2):102–113. doi:10.1016/j.pt.2017.11.002. Epub 2017 Nov 25.
18. Moreira L. A., Iturbe-Ormaetxe I., Jeffery J. A., et al. A Wolbachia symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. // Cell. 2009 Dec 24;139(7):1268–78. doi:10.1016/j.cell.2009.11.042.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. Доступно на: <https://www.cdc.gov/dengue/symptoms/index.html>. Ссылка активна на 22 января 2020 г.
20. Всемирная организация здравоохранения. Лихорадка Денге. Geneva: WHO. Доступно на: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>. Ссылка активна на 13 января 2020 г.
21. Halstead S.B., Papaevangelou G. Transmission of dengue 1 and 2 viruses in Greece in 1928. // The American journal of tropical medicine and hygiene. 1980;29(4):635–7. PMID: 6996504 doi:10.4269/ajtmh.1980.29.635.
22. La Ruchel G., Souarès Y., Armengaud A., et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France. // Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2010 Sep 30;15(39):19676. PMID: 20929659.
23. Marchand E., Prat C., Jeannin C., et al. Autochthonous Case of Dengue in France, October 2013. // Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2013 Dec 12;18(50):20661. doi:10.2807/1560-7917.es2013.18.50.20661.
24. Succo T., Leparc-Goffart I., Ferré J.-B., et al. Autochthonous Dengue Outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015. // Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2016 May 26;21(21). doi:10.2807/1560-7917.Es2016.21.21.30240.
25. Ropac D., Gould E., Punda V., et al. Dengue viruses in northeastern Croatia. // Lijecnicki vjesnik. 1988;110(6–7):177–80. PMID: 3185085.
26. Klobucar A., Merdic E., Benic N., et al. First record of *Aedes albopictus* in Croatia. // Journal of the American Mosquito Control Association. 2006;22(1):147–8. PMID: 16646340 doi:10.2987/8756-971X(2006)22[147:FROAAI]2.0.CO;2
27. Leparc-Goffart I., Baragatti M., Temmam S., et al. Development and validation of real-time one-step reverse transcription-PCR for the detection and typing of dengue viruses. // Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 45 (2009) 61–66. PMID: 19345140 doi:10.1016/j.jcv.2009.02.010.
28. Gjenero-Margan I., Aleraj B., Krajcar D., et al. Autochthonous Dengue Fever in Croatia, August–September 2010. // Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2011 Mar 3;16(9):19805. PMID: 21392489.
29. Gubler D.J. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. // Novartis Foundation symposium. 2006;277:3–16; discussion 16–22, 71–3, 251–3. doi:10.1002/0470058005.ch2.
30. Gubler D.J. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21(st) Century. // Tropical medicine and health. 2011 Dec;39(4 Suppl):3–1. doi:10.2149/tmh.2011-S05

31. Reiter P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 11 Mar 2010;15(10):19509. PMID: 20403310.
32. Wilder-Smith A, Gubler D. J. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. // *The Medical clinics of North America*. 2008 Nov;92(6):1377–90. doi: 10.1016/j.mcna.2008.07.002.
33. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. // *The New England journal of medicine*. 2005 Sep 1;353(9):924–32. doi: 10.1056/NEJMra041927.
34. Rezza G. Chikungunya is back in Italy: 2007–2017. // *Journal of travel medicine*. 2018 Jan 1;25(1). doi: 10.1093/jtm/tay004.
35. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. // *PLoS One*. 2007 Nov 14;2(11):e1168. doi: 10.1371/journal.pone.0001168.
36. Rezza G. Chikungunya Is Back in Italy: 2007–2017. // *Journal of travel medicine*. 2018 Jan 1;25(1). doi: 10.1093/jtm/tay004.
37. Delisle E, Rousseau C, Broce B, et al. Chikungunya Outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2015 Apr 30;20(17):21108. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.17.21108.
38. Dick G.W., Kitchen S.F., Haddock A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952 Sep;46(5):509–20. doi: 10.1016/0035-9203(52)90042-4.
39. MacNamara F.N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1954 Mar;48(2):139–45. doi: 10.1016/0035-9203(54)90006-1.
40. Mier-Y-Teran-Romero L, Delorey M.J., Sejvar J.J., et al. Guillain-Barré syndrome risk among individuals infected with Zika virus: a multi-country assessment. // *BMC medicine*. 2018;16(1):67. PMID: 29759069 doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1052-4>.
41. Всемирная Организация Здравоохранения. Риск микроцефалии после заражения вирусом Зика в Бразилии с 2015 по 2016 годы. Доступно на: <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/3/16-178608-ab/ru/>. Ссылка активна на 22 января 2020 г.
42. Duffy M.R., Chen T.H., Hancock W.T., et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. // *The New England journal of medicine*. 2009 Jun 11;360(24):2536–43. doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
43. Roth A., Mercier A., Lepers C., et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2014 Oct 16;19(41):20929. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.41.20929.
44. Dupont-Rouzeyrol M., O'Connor O., Calvez E., et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. // *Emerging infectious diseases*. 2015 Feb;21(2):381–382. doi: 10.3201/eid2102.141553.
45. Fauci A.S., Morens D.M. Zika virus in the Americas – yet another arbovirus threat. // *The New England journal of medicine*. PMID: 26761185 doi: 10.1056/NEJMp1600297.
46. Septfonds A., Leparc-Goffart I., Couturier E., et al. Travel-associated and autochthonous Zika virus infection in mainland France, 1 January to 15 July 2016. // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2016 Aug 11;21(32):30315. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30315.
47. Hennessey M., Fischer M., Staples J.E. Zika virus spreads to new areas — region of the Americas, May 2015 – January 2016. // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65:55–8. PMID: 26820163 doi: 10.15585/mmwr.mm6503e1.
48. Jupille H., Seixas G., Mousson L., et al. Zika Virus, a New Threat for Europe? // *PLoS neglected tropical diseases*. 2016 Aug 9;10(8):e0004901. doi: 10.1371/journal.pntd.0004901. eCollection 2016 Aug.
49. Heitmann A., Jansen S., Lühken R., et al. Experimental transmission of Zika virus by mosquitoes from central Europe. // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2017 Jan 12;22(2):30437. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30437.
50. McKenzie B.A., Wilson A.E., Zohdy S. Aedes albopictus is a competent vector of Zika virus: A meta-analysis. // *PLoS One*. 2019;14(5):e0216794. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216794>, PMID: 3112569.
51. Grard G., Caron M., Mombi I. M., et al. Zika virus in Gabon (Central Africa) – 2007: a new threat from Aedes albopictus? // *PLoS neglected tropical diseases*. 2014 Feb;8(2):e2681. doi: 10.1371/journal.pntd.0002681.
52. Zika virus – Incidence and trends Доступно на: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34243&lang=en. Ссылка активна на 05 февраля 2020 года.
53. Spiteri G., Sudre B., Septfonds A., et al. Surveillance of Zika virus infection in the EU/EEA, June 2015 to January 2017. // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2017 Oct 12;22(41):17-00254. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.41.17-00254.
54. Giron S., Franke F., Decoppet A., et al. Vector-borne Transmission of Zika Virus in Europe, Southern France, August 2019. // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2019 Nov;24(45):1900655. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.45.1900655.
55. Venturi G., Zammarchi L., Fortuna C., et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. // *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2016;21(8):30148. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.8.30148.
56. Кноета. Международный туризм, число прибытий. Доступно на: <https://knoema.ru/atlas/topics/Туризм/Ключевые-показатели-туризма/Число-прибытий> Ссылка активна на 22 января 2020 г.
57. Ростстат. Число выездных туристских поездок. Обновлено 08.06.2020. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/business/torg/tur/tab-tur1-2.htm. Ссылка активна на 07 сентября 2020 г.
58. Федеральное агентство по туризму. Выборочная статистическая информация, рассчитанная в соответствии с официальной статистической методологией оценки числа въездных и выездных туристских поездок. Доступно на: <https://tourism.gov.ru/contents/analytics/statistics/>. Ссылка активна на 07 сентября 2020 г.
59. Кноета. Международный туризм, число отправлений. Доступно на: <https://knoema.ru/atlas/Франция/topics/Туризм/Ключевые-показатели-туризма/Число-отправлений>. Ссылка активна на 07 сентября 2020 г.
60. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Краснодарского края в 2019 году. 2020 г. с. 96.

References

1. Fedorova MV, Shvez OG, Patraman IV, et al. 2019. Invasive mosquito species of the Black sea coast of the Caucasus: current ranges. *Med Parazitol Mosk.* - 2019 (a). No 1. P.47–55. doi:10.33092/0025-8326mp2019.1.47-55 (In Russ.).
2. Hawley WA, Reiter P, Copeland RS, et al. Aedes albopictus in North America: probable introduction in used tires from northern Asia. *Science*. 1987 May 29;236(4805):1114–6. doi: 10.1126/science.3576225.
3. Kutateladze T, Zangaladze E, Dolidze N, et al. First Record of Aedes albopictus in Georgia and Updated Checklist of Reported Species. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 2016 Sep;32(3):230–233. doi: 10.2987/16-6574.1.
4. Simmons CP, Farrar JJ, Chau NVV, et al. Dengue. *The New England journal of medicine*. 2012 Apr 12;366(15):1423–32. doi: 10.1056/NEJMra1110265.
5. Akiner MM, Demirci B, Babuadze G, et al. Spread of the Invasive Mosquitoes Aedes aegypti and Aedes albopictus in the Black Sea Region Increases Risk of Chikungunya, Dengue, and Zika Outbreaks in Europe. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016 Apr 26;10(4):e0004664. doi: 10.1371/journal.pntd.0004664.
6. Ganushkina LA, Patraman IV, Rezza G, et al. Detection of Aedes aegypti, Aedes albopictus, and Aedes koreicus in the Area of Sochi, Russia. *Vector borne and zoonotic diseases*. 2016;16(1):58–60. doi: 10.1089/vbz.2014.1761.
7. Delatte H, Gimonneau G, Triboire A, et al. Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of Aedes albopictus, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean. *Journal of medical entomology*. 2009, 46, 33–41. PMID: 19198515 doi: 10.1603/033.046.0105.
8. Kraemer M. U. G., Sinka M. E., et al. The Global Distribution of the Arbovirus Vectors Aedes aegypti and Ae. albopictus. *eLife*. 2015; 4: e08347. PMID: 26126267 PMID: PMC4493616 doi: 10.7554/eLife.08347.
9. Teng HJ, Apperson CS. Development and survival of immature Aedes albopictus and Aedes triseriatus (Diptera: Culicidae) in the laboratory: Effects of density, food, and competition on response to temperature. *Journal of medical entomology*. 2000, 37, 40–52. PMID: 15218906 doi: 10.1603/0022-2585-37.1.40.
10. Powell J. R. Mosquito-Borne Human Viral Diseases: Why Aedes aegypti? *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2018 Jun;98(6):1563–1565. doi: 10.4269/ajtmh.17-0866. Epub 2018 Mar 15.
11. Bargielowski I. E., Lounibos L. Ph., Carrasquilla M. C.. Evolution of Resistance to Satyrization Through Reproductive Character Displacement in Populations of Invasive Dengue Vectors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 Feb 19;110(8):2888–92. doi: 10.1073/pnas.1219599110. Epub 2013 Jan 28.
12. Ryabova TE, Unichema YV, Markovich NI, et al. Obnaruzhenie komarov Aedes (Stegomyia) aegypti L. v g. Sochi. *Medical Parasitology and parasitic diseases*. 2005. № 3. Pp. 3–4 (In Russ.).
13. Yunicheva YuV, Ryabova TE, Markovich NYa, et al. Pervie dannie o nalichii razmnzhayushchikhiy populatstiyakh, Aedes aegypti L. v rayonakh Bol'shogo Sochi I ot delnikh gorodakh Abkhazii. *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye bolezni*. 2008; 3:140–43 (In Russ.).
14. Mordecai E. A., Cohen J. M., Evans M. V., et al. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017 Apr;11(4):e0005568. doi: 10.1371/journal.pntd.0005568.
15. Samuel G. H., Adelman Z. N., Myles K. M. Temperature-dependent effects on the replication and transmission of arthropod-borne viruses in their insect hosts. // *Current opinion in insect science*. 2016 Aug;16:108–113. doi: 10.1016/j.cois.2016.06.005.
16. Johnson N. The Impact of Wolbachia on Virus Infection in Mosquitoes Karyn. *Viruses*. 2015 Nov 4;7(11):5705–17. PMID: 26556361 PMID: PMC4664976 doi: 10.3390/v7112903.
17. Dorigatti I., McCormack C., Nedjati-Gilani G., et al. Using Wolbachia for Dengue Control: Insights From Modelling. *Trends in Parasitology*. 2018 Feb; 34(2):102–113. doi: 10.1016/j.pt.2017.11.002. Epub 2017 Nov 25.
18. Moreira L. A., Iturbe-Ormaetxe I., Jeffery J. A., et al. A Wolbachia symbiont in Aedes aegypti limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. // *Cell*. 2009 Dec 24;139(7):1268–78. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.042.
19. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. Available at: <https://www.cdc.gov/dengue/symptoms/index.html>. Accessed: 22 Jan. 2020
20. World Health Organization (WHO). Dengue fever. Geneva: WHO. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/index.html>. Accessed: 13 Jan 2020
21. Halstead SB, Papaevangelou G Transmission of dengue 1 and 2 viruses in Greece in 1928. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1980;29(4):635–7. PMID: 6996504 doi: 10.4269/ajtmh.1980.29.635
22. La Ruchel G., Souarès Y., Armengaud A., et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France. *Euro surveillance* : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2010 Sep 30;15(39):19676. PMID: 20929659

23. Marchand E., Prat C., Jeannin C., et al. Autochthonous Case of Dengue in France, October 2013. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2013 Dec 12;18(50):20661. doi: 10.2807/1560-7917.es2013.18.50.20661.
24. Succo T., Leparc-Goffart I., Ferré J.-B., et al. Autochthonous Dengue Outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016 May 26;21(21). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.21.30240.
25. Ropac D., Gould E., Punda V., et al. Dengue viruses in northeastern Croatia. *Lijecnicki vjesnik*. 1988;110(6-7):177-80. PMID: 3185085
26. Klobucar A., Merdic E., Benic N., et al. First record of *Aedes albopictus* in Croatia. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 2006;22(1):147-8. PMID: 16646340 doi: 10.2987/8756-971X(2006)22[147:FROAAI]2.0.CO;2
27. Leparc-Goffart I., Baragatti M., Temmam S., et al. Development and validation of real-time one-step reverse transcription-PCR for the detection and typing of dengue viruses. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 45 (2009) 61-66. PMID: 19345140 doi: 10.1016/j.jcv.2009.02.010.
28. Gjenero-Margan I., Aleraj B., Krajcar D., et al. Autochthonous Dengue Fever in Croatia, August-September 2010. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011 Mar 3;16(9):19805. PMID: 21392489.
29. Gubler D.J. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Foundation symposium*. 2006;277:3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-3. doi: 10.1002/0470058005.ch2.
30. Gubler D.J. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21(st) Century. *Tropical medicine and health*. 2011 Dec;39(4 Suppl):3-1. doi: 10.2149/tmh.2011-505.
31. Reiter P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 11 Mar 2010;15(10):19509. PMID: 20403310.
32. Wilder-Smith A., Gubler D. J. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *The Medical clinics of North America*. 2008 Nov;92(6):1377-90, x. doi: 10.1016/j.mcna.2008.07.002.
33. Wilder-Smith A., Schwartz A. Dengue in travelers. *The New England journal of medicine*. 2005 Sep 1;353(9):924-32. doi: 10.1056/NEJMra041927.
34. Rezza G. Chikungunya is back in Italy: 2007-2017. *Journal of travel medicine*. 2018 Jan 1;25(1). doi: 10.1093/jtm/tay004.
35. Vazeille M., Moutailler S., Coudrier D., et al. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS One*. 2007 Nov 14;2(11):e1168. doi: 10.1371/journal.pone.0001168.
36. Rezza G. Chikungunya Is Back in Italy: 2007-2017. // *Journal of travel medicine*. 2018 Jan 1;25(1). doi: 10.1093/jtm/tay004.
37. Delisle E., Rousseau C., Broce B., et al. Chikungunya Outbreak in Montpellier, France, September to October 2014. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2015 Apr 30;20(17):21108. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.17.21108.
38. Dick G.W., Kitchen S.F., Haddock A.J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952 Sep;46(5):509-20. doi: 10.1016/0035-9203(52)90042-4.
39. MacNamara F.N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1954 Mar;48(2):139-45. doi: 10.1016/0035-9203(54)90006-1.
40. Mier-Y-Teran-Romero L., Delorey M.J., Sejvar J.J., et al. Guillain-Barré syndrome risk among individuals infected with Zika virus: a multi-country assessment. *BMC medicine*. 2018;16(1):67. PMID: 29759069 doi: https://doi.org/10.1186/s12916-018-1052-4.
41. World Health Organization [Internet]. The risk of microcephaly after Zika virus infection in Brazil from 2015 to 2016. Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/95/3/16-178608-ab/ru/>. Accessed: 22 Jan 2020
42. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England journal of medicine* 2009 Jun 11; 360(24):2536-43. doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
43. Roth A., Mercier A., Lepers C., et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014 Oct 16;19(41):20929. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.41.20929.
44. Dupont-Rouzeyrol M., O'Connor O., Calvez E., et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerging infectious diseases*. 2015 Feb; 21(2): 381-382. doi: 10.3201/eid2102.141553.
45. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas - yet another arbovirus threat. *The New England journal of medicine*. PMID: 26761185 doi: 10.1056/NEJMp1600297.
46. Septfonds A., Leparc-Goffart I., Couturier E., et al. Travel-associated and autochthonous Zika virus infection in mainland France, 1 January to 15 July 2016. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016 Aug 11; 21(32): 30315. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.32.30315.
47. Hennessey M., Fischer M., Staples J.E. Zika virus spreads to new areas - region of the Americas, May 2015, January 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65:55-8. PMID: 26820163 doi: 10.15585/mmwr.mm6503e1
48. Jupille H., Seixas G., Mousson L., et al. Zika Virus, a New Threat for Europe? *PLoS neglected tropical diseases*. 2016 Aug 9;10(8):e0004901. doi: 10.1371/journal.pntd.0004901. eCollection 2016 Aug.
49. Heitmann A., Jansen S., Lühken R., et al. Experimental transmission of Zika virus by mosquitoes from central Europe. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017 Jan 12; 22(2): 30437. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30437.
50. McKenzie B.A., Wilson A.E., Zohdy S. *Aedes albopictus* is a competent vector of Zika virus: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216794. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216794>, PMID: 31112569.
51. Grard G., Caron M., Mombto I.M., et al. Zika virus in Gabon (Central Africa) - 2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS neglected tropical diseases*. 2014 Feb;8(2):e2681. doi: 10.1371/journal.pntd.0002681.
52. Zika virus - Incidence and trends Доступно на: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34243&lang=en. Ссылка активна на 05 февраля 2020 года.
53. Spiteri G., Sudre B., Septfonds A., et al. Surveillance of Zika virus infection in the EU/EEA, June 2015 to January 2017. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2017 Oct 12; 22(41): 17-00254. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.41.17-00254.
54. Giron S., Franke F., Decoppet A., et al. Vector-borne Transmission of Zika Virus in Europe, Southern France, August 2019. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2019 Nov;24(45):1900655. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.45.1900655.
55. Venturi G., Zammarchi L., Fortuna C., et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2016;21(8):30148. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.8.30148.
56. Knoema. International tourism, number of arrivals. Available at: <https://knoema.com/data/international-tourism+arrivals> Accessed: 22 Jan 2020.
57. Rosstat. The number of outbound tourist trips. Updated on 08.06.2020. Available at: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/business/torg/tur/tab-tur1-2.htm. Accessed: 07 Sep 2020.
58. Federal Agency for Tourism. Sample statistical information calculated in accordance with the official statistical methodology for estimating the number of inbound and outbound tourist trips. Available at: <https://tourism.gov.ru/contents/analytics/statistics/>. Accessed: 07 Sep 2020.
59. Knoema. International tourism, number of departures. Available at: <https://knoema.ru/atlas/>. Accessed: 07 Sep 2020
60. Gosudarstvennyi doklad o sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Krasnodarskogo kraja v 2019 godu. April 17, 2020 Page 96 (In Russ.).

Об авторах

- **Сергей Викторович Леншин** – аспирант, НИИ медицинской приматологии. <https://orcid.org/0000-0001-6815-2869>.
- **Иван Васильевич Патраман** – младший научный сотрудник, Сеченовский Университет. <https://orcid.org/0000-0002-3337-4688>.
- **Сергей Владимирович Альховский** – д. б. н., руководитель лаборатории биотехнологии, Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского, Национальный центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи. <https://orcid.org/0000-0001-6913-5841>.
- **Олег Иванович Вышемирский** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной вирусологии, НИИ медицинской приматологии. <http://orcid.org/0000-0002-5345-8926>.

Поступил в редакцию 16.02.2021. Принят в печать: 10.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Sergey V. Lenshin** – postgraduate, Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Medical Primatology», Sochi, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6815-2869>.
- **Ivan V. Patraman** – First Moscow State Medical University Named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3337-4688>.
- **Sergey V. Alkhovsky** – Dr. Sci. (Bio.), D.I. Ivanovsky institute of virology of N.F. Gamaleya national research center on epidemiology and microbiology of Ministry of health of Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6913-5841>.
- **Oleg I. Vyshemirsky** – Cand. Sci. (Med.), Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Medical Primatology», Sochi, Russia. <http://orcid.org/0000-0002-5345-8926>.

Received: 16.02.2021. Accepted: 10.05.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.



Людмила Павловна Зуева

17 июня 2021 г. не стало Людмилы Павловны Зуевой – доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного работника высшей школы РФ, академика РАЕН, заведующей кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, учредителя и члена Правления НП «НАСКИ», члена редакционного совета журнала «Журнала Эпидемиология и Вакцинопрофилактика».

Людмила Павловна Зуева в 1962 г. окончила Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт.

Большую часть своей профессиональной деятельности посвятила проблемам эпидемиологии и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Она стала создателем в Санкт-Петербурге первой в России школы госпитальных эпидемиологов.

Профессор Л. П. Зуева активно участвовала в развитии молекулярной эпидемиологии. Под ее руководством была создана и успешно функционирует школа специалистов по изучению антибактериальных свойств бактериофагов в условиях глобального роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

Людмила Павловна блестяще себя проявила в научно-исследовательской, практической и педагогической деятельности. Она является автором многих фундаментальных трудов, методических и учебных пособий, статей по широкому кругу направлений эпидемиологии. Профессор Л. П. Зуева воспитала целую плеяду специалистов высшей квалификации в области профилактической медицины и эпидемиологии.

Более 25 лет Людмила Павловна была главным эпидемиологом Комитета здравоохранения Администрации Санкт-Петербурга и главным эпидемиологом Минздрава России по Северо-Западному Федеральному округу.

Людмила Павловна была человеком большого творческого потенциала и огромных организаторских способностей. Она внесла огромный вклад в развитие теории и практики эпидемиологии. Уход Людмилы Павловны – большая утрата для всей российской медицинской науки и практики.

Вечная память!



**НА КРАСНОЕ
ГОРЛО —**

**ЗЕЛЕНый
ТАНТУМ® ВЕРДЕ**



П N014279/01



**НЕ ПОДАВЛЯЕТ
МЕСТНЫЙ
ИММУНИТЕТ¹**



**ДЕЙСТВУЕТ НА
ВИРУСЫ, БАКТЕРИИ
И ГРИБЫ^{2,3,4}**



**РЕКОМЕНДОВАН
ПЕДИАТРАМИ⁵**



**ВКУС, КОТОРЫЙ
НРАВИТСЯ ДАЖЕ
ДЕТЯМ!⁶**

1. Салмаси Ж.М., Казимировский А.Н., Антонова Е.А., Порадин Л.В. Влияние препарата местной антимикробной терапии на свойства клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Медицинский Совет. 2019 (8): 76-82.

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препаратов Тантум® Верде (П N014279/01, П N014279/02, П N014279/03).

3. Л.М. Алимбарова, И.В. Кукес. Изучение противовирусной активности субстанции бензидамина гидрохлорида и ее торговой лекарственной формы Тантум® Верде в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. ФАРМАТЕКА ТОМ 27 №9. — 2020.

4. БРЕСЛАВ Н.В., КИРИЛЛОВА Е.С., КУКЕС И.В., БУРЦЕВА Е.И. Противовирусная активность Тантума Верде и его активного вещества бензидамина гидрохлорида в отношении вируса гриппа А, опухля и хитро.

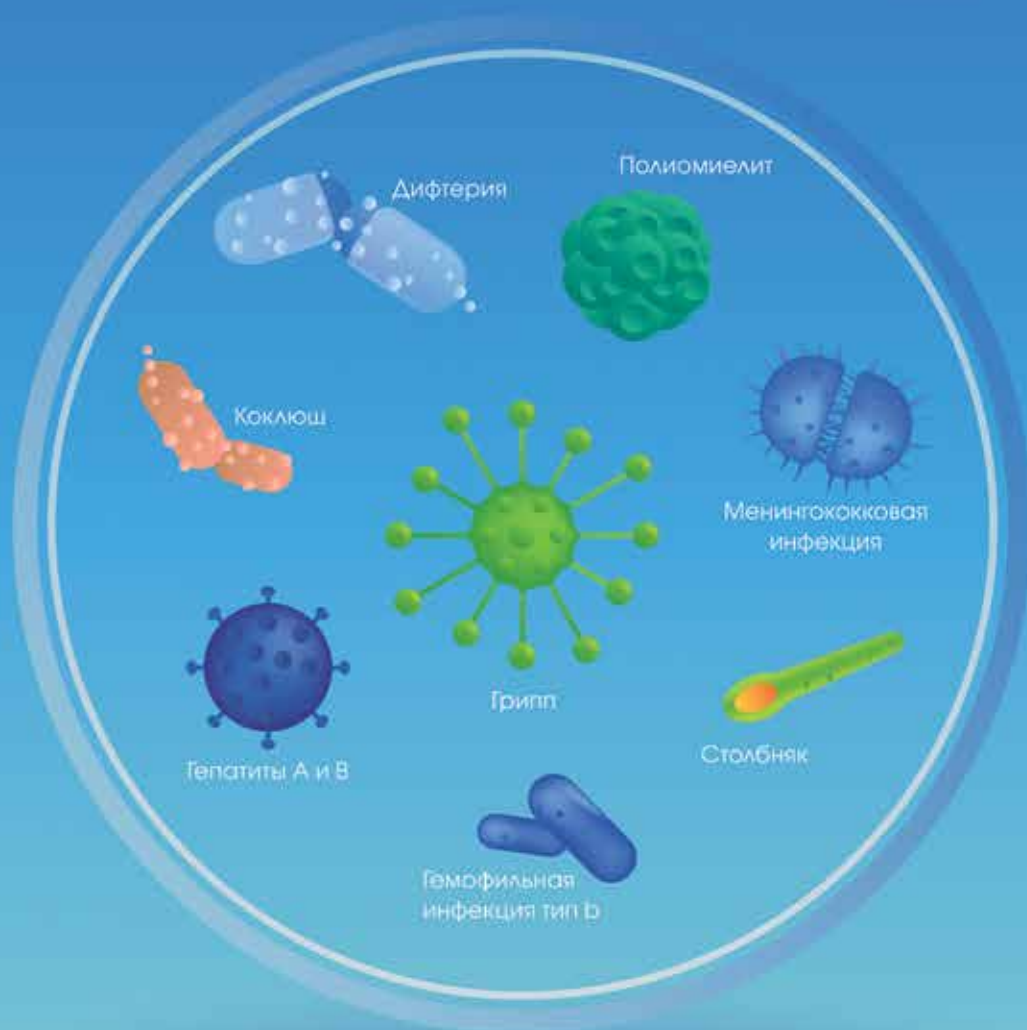
5. А.С. Полкова, М.Д. Бахадзе, В.К. Таточенко. Лечение острых вирусных токсоинфекций. Фарматека №14 / 2019.

6. Результаты исследования (ФК 2017 год).

ООО «Анжелини Фарма Рус»,
123001, г. Москва,
Трехпудовый пер., д. 9, стр. 2
Тел.: +7 495 933 3950
Факс: +7 495 933 3951
www.angelini.ru
www.tantum-verde.net

ANGELINI

Защита от опасных инфекций для детей и взрослых



МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

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

SANOFI PASTEUR 

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 капсульные 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 алюминий 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 планирующим 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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);

— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями.
2 года и старше	1	Однократно.

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между 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 Капл 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.

