

2021

НОЯБРЬ–ДЕКАБРЬ
NOVEMBER–DECEMBER

Том 20, № 6

Vol. 20, No 6

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 (НП «НАСКИ»)

С Новым годом!
Обращение Главного редактора

4

Многоуровневый мониторинг приверженности
прививкам различных групп населения в условиях
пандемии covid-19: проблемные вопросы

28

Профилактическая эффективность
конъюгированной пневмококковой вакцины
(популяционные аспекты)

37

Разработка иммуноферментной тест-системы
для количественного определения IgG-антител
к вирусу варицелла в сыворотке крови человека
и оценка ее диагностической эффективности

72

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 сывороточных 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 неизвестны: гемолитическая анемия*, лейкоцитоз, лимфоцитоз, лимфоцитопения*, тромбоцитопения**. Нарушения со стороны иммунной системы неизвестны: анафилактические реакции, отек Квинке, сыпчатая сыпь. Нарушения со стороны нервной системы неизвестны: фебрильные судороги, синдром Гийена-Барре, головная боль, парестезии, радикулоневропатия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта неизвестны: тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей неизвестны: сыпь, крапивница, мультиформная эритема. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани неизвестны: артралгия, артрит, миалгия. Общее расстройство и нарушения в месте введения очень часто: лихорадка ($\leq 38,8^{\circ}\text{C}$) 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,

пудомогания, периферический отек**. Лабораторные и инструментальные данные неизвестны: 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 алкоголизмом, хроническими заболеваниями печени (в том числе цирроз печени) или с вытеканием спинномозговой жидкости; лица старше 2 лет с функциональной или анатомической асплинией (включая серповидно-клеточную анемию и спленэктомия); 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 docs.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 Фармасьютикалс»,
119021, Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 11, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916-7100, факс: +7 (495) 916-7084, 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); 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); Медунитцын 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); Тотоян 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); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. Kolomic, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Eduard I. Korenberg, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia); Irina S. Korolyova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Alexandr Kramer, Dr. Sci. (Med.), Professor (Greifswald, Germany); Dmitry K. L'vov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Mark van der Linden, Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); Valery A. Malov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolai V. Medunitsyn, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Mikheeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Patricia Nattell, Professor (Oxford, UK); Gennadiy G. Onishchenko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Bogdan Petrunov, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolay V. Rudakov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Vladimir L. Stasenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); 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); Argh 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

Оригинальные статьи

Иммунобиологические свойства антигенных препаратов *Streptococcus pneumoniae* и их смесей
М. М. Токарская, Е. А. Наянова, О. В. Нечаева,
С. А. Барановская, О. М. Афанасьева, Д. С. Воробьев,
И. М. Грубер, Е. А. Асташкина, Н. Н. Овечко,
И. Б. Семенова, Н. Е. Ястребова5

Повышение иммуногенной и протективной активности вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ в условиях культивирования с азоксимером бромидом (полиоксидонием)
Т. Н. Шуковская, А. Ю. Гончарова, С. А. Бугоркова,
О. М. Кудрявцева, Н. Е. Щербакова, А. С. Абдрашитоа12

Выбор точек мониторинга численности и инфицированности основных переносчиков вируса Западного Нила в Волгоградской области
Н. В. Бородай, А. В. Несговорова, В. К. Фомина,
А. К. Мендыгалиева, А. А. Батурин, Д. Н. Никитин,
Е. В. Путинцева20

Многоуровневый мониторинг приверженности прививкам различных групп населения в условиях пандемии COVID-19: проблемные вопросы
А. А. Голубкова, Т. А. Платонова, Т. А. Семененко,
С. С. Смирнова, А. Д. Никитская, М. В. Чикунова28

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Профилактическая эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины (популяционные аспекты)
И. Н. Протасова, И. В. Фельдблюм, Н. В. Бахарева,
О. П. Овчинникова, С. В. Домрачева37

Коклюш у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности вакцинопрофилактики
Я. А. Богвилене, Г. П. Мартынова, С. В. Евреимова,
Б. Л. Комарова, А. В. Карасев56

Эпидемиологическая общность и различия актуальных для Астраханской области трансмиссивных инфекций
С. В. Углева, В. Г. Акимкин, Ж. Б. Понежева,
Р. Р. Ахмерова, А. Е. Спиренкова, Ю. Ю. Черникова,
С. В. Шабалина63

Разработка иммуноферментной тест-системы для количественного определения IgG антител к вирусу *Varizella zoster* в сыворотке крови человека и оценка ее диагностической эффективности
Л. Н. Лухверчик, Г. И. Алаторцева, Л. Н. Нестеренко,
В. Ю. Кабаргина, В. В. Доценко, И. И. Амиантова,
О. Б. Выливанная, А. В. Сидоров, А. В. Милованова,
А. С. Оксанич, С. Ю. Кананыхина, В. В. Зверева72

Обзор

Случаи ко-инфекции COVID-19 и кори у детей
Н. Н. Зверева, М. А. Сайфуллин, Э. Р. Самитова,
Л. Н. Мазанкова, В. Г. Акимкин, Н. Н. Васильева,
Е. Ю. Пылаева, Ю. В. Романова, А. А. Рахалина,
А. Ю. Ртищев, А. Е. Анджель, О. В. Шамшева81

На путях к индивидуализации вакцинации: значение возраста и пола
Б. В. Каральник88

Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы)
И. С. Королева, М. А. Королева100

Клещевые возвратные лихорадки и геновидовое разнообразие боррелий: текущее состояние вопроса
Т. А. Чеканова, И. Н. Манзенюк108

Информация НАСКИ

РЕЗОЛЮЦИЯ
Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты»117

Информация Роспотребнадзора

Разработка ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора вошла в ТОП-100 лучших изобретений России55

27 декабря – Международный день противоэпидемической готовности99

Юбилей

ШКАРИНУ В. В. – 85!120

Errata55, 62

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

Original Articles

Immunobiological Properties of Antigenic Preparations *Streptococcus pneumoniae* and their Mixtures

MM Tokarskaya, EA Nayanova, OV Nechaeva, SA Baranovskaya, OM Afanasyeva, DS Vorobyev, IM Gruber, EA Astashkina, NN Ovechko, IB Semenova, NE Yastrebova 5

Enhancement of the *Yersinia pestis* EV NIEG Vaccine Strain Immunogenic and Protective Activity under Cultivation with Azoxymymer Bromide (Polyoxidonium)

TN Shchukovskaya, AY Goncharova, SA Bugorkova, OM Kudryavtseva, NE Shcherbakova, AS Abdrashitova 12

Selection of Monitoring points for the Number and Infectivity of the Main Vectors of West Nile Virus in the Volgograd Region

NV Boroday, AV Nesgovorova, VK Fomina, AK Mendygaliyeva, AA Baturin, DN Nikitin, EV Putinceva 20

Multi-Level Monitoring of Vaccination Adherence of Various Population Groups in the Context of the COVID-19 Pandemic: Problematic Issues

AA Golubkova, TA Platonova, TA Semenenko, SS Smirnova, AD Nikitskaya, MV Chikunova 28

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Preventive Efficacy of Pneumococcal Conjugated Vaccine (Population Aspects)

IN Protasova, IV Feldblum, NV Bakhareva, OP Ovchinnikova, SV Domracheva 37

Pertussis in Children: Clinical and Epidemiological Features, the Possibilities of Vaccine Prevention

YaA Bogvilene, GP Martynova, SV Evreimova, BL Komarova, AV Karasev 56

Epidemiological Community and Differences of Transmissible Infections in Astrakhan Region

SV Ugleva, VG Akimkin, ZhB Ponezheva, RR Akhmerova, AE Spirenkova, YuYu Chernikova, SV Shabalina 63

Development of the ELISA Test System for Quantitative Determination of IgG to the Varizella zoster virus in Human Serum and Assessment of its Diagnostic Efficiency

LN Lukhverchyk, GI Alatortseva, LN Nesterenko, VY Kabargina, VV Dotsenko, II Amiantova, OB Vylivannaya, AV Sidorov, AV Milovanova, AS Oksanich, SYu Konanykhina, VV Zverev 72

Review

The Cases of COVID-19 and Measles Co-Infection in Children

NN Zvereva, MA Sayfullin, ER Samitova, LN Mazankova, VG Akimkin, NN Vasilyeva, EY Pylaeva, YV Romanova, AA Rakhalina, AY Rtischev, AE Angel, OV Shamsheva 81

On the Road to Individualization of Vaccination: the Significance of Age and Sex

BV Karalnik 88

World Experience in the Use Serogroup B Meningococcal Vaccines (literature review)

IS Koroleva, MA Koroleva 100

Tick-Born Relapsing Fever and Genespecies Diversity of *Borrelia*: Current Status

TA Chekanova, IN Manzeniuk 108

Rospotrebnadzor Information

The Development of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor Entered the TOP-100 of the Best Inventions in Russia 55

December 27 – International Day of Epidemic Preparedness 99

Anniversary

Shkarin VV 120

Errata 55, 62

Information for Authors:

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



Уважаемые коллеги!

Сердечно поздравляю вас с наступающим Новым годом!

Уходящий год был тяжелым и сложным для всех нас, пандемия Covid 19 затронула все сферы жизни человека и потребовала неимоверных усилий всех медицинских работников в противостоянии ее разрушительной силе. Бесценный вклад внесли в борьбу с Covid 19 и специалисты медико-профилактического профиля, эпидемиологи, инфекционисты, микробиологи. Студенты, ординаторы, аспиранты работали и продолжают работать в «красной зоне», оказывая непосредственную помощь в спасении больных.

Несмотря на все трудности и сложности, мы с вами остались верны своему профессиональному долгу и продолжаем достойно нести вахту на всех участках профилактической медицины.

Дорогие коллеги, желаю всем вам, чтобы с изменением даты на календаре в нашей жизни все перемены были только к лучшему!

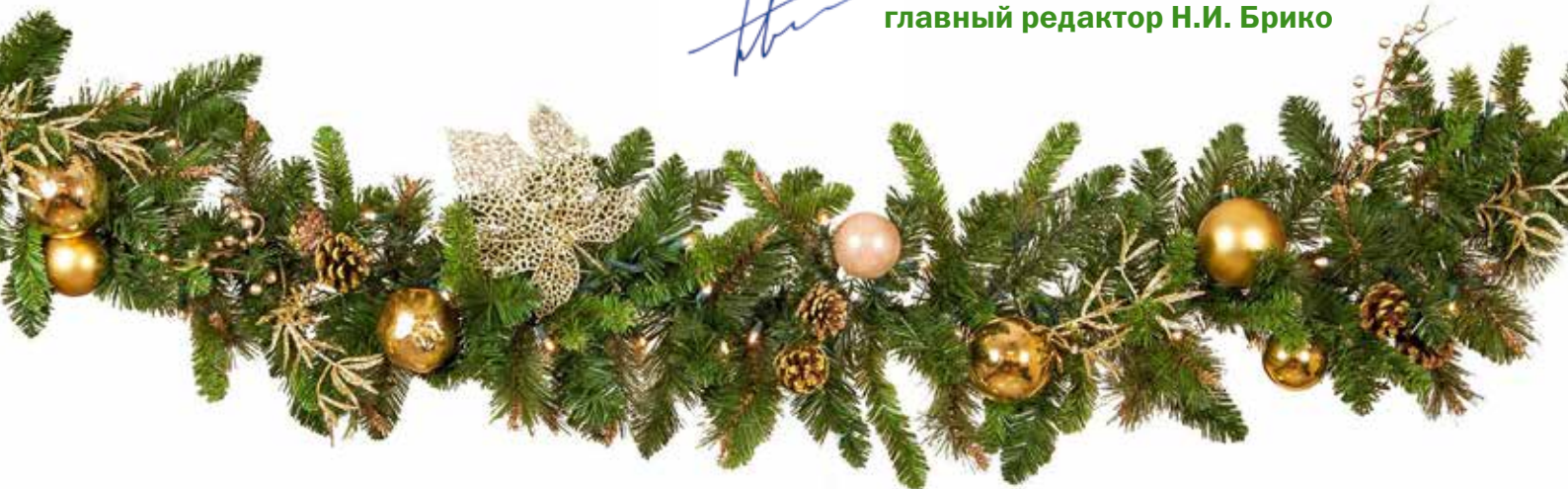
Пусть все плохое останется в уходящем году, а в Новом 2022 году нас ждут новые достижения и победы на поприще научно-практической и педагогической деятельности.

Желаю, чтобы вы чувствовали себя уверенно, спокойно и стабильно! Бодрости и сил, уверенности и энтузиазма! Пусть будут здоровы ваши близкие и родные люди!

Счастья, позитива, добра и успеха в Новом году!

С глубоким уважением и теплотой

главный редактор Н.И. Брико



<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-5-11>

Иммунобиологические свойства антигенных препаратов *Streptococcus pneumoniae* и их смесей

М. М. Токарская*¹, Е. А. Наянова^{1,2}, О. В. Нечаева^{1,2}, С. А. Барановская¹,
О. М. Афанасьева¹, Д. С. Воробьев^{1,2}, И. М. Грубер¹, Е. А. Асташкина¹, Н. Н. Овечко¹,
И. Б. Семенова¹, Н. Е. Ястребова¹

¹ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. Типоспецифический иммунитет не защищает от инфицирования другими серотипами пневмококков. Известен феномен смены серотипов, доминирующих в популяции *Streptococcus pneumoniae*, отчасти обусловленный интенсивным рекомбинационным процессом и явлением «переключения капсулы». Поэтому разработка серотипнезависимой пневмококковой вакцины является важнейшим направлением в профилактике пневмококковой инфекции. **Цель.** Исследование иммунобиологических свойств кандидатных компонентов будущей вакцины с серотипнезависимой активностью. **Материалы и методы.** Для иммунизации мышей использовали препараты капсульного полисахарида пневмококка серотипа 3 (КПС); белоксодержащую фракцию (БСФ), полученную из водного экстракта клеток *S. pneumoniae* 6B; рекомбинантный пневмолизин (Ply); смеси препаратов (КПС + Ply; КПС + БСФ; БСФ + Ply); конъюгированную вакцину «Превенар-13» (производство Pfizer Inc. США). Мышей иммунизировали внутрибрюшинно, 2-кратно с интервалом 14 дней. В качестве контрольной группы использовали интактных мышей. Для оценки гуморального иммунного IgG ответа использовали метод твердофазного ИФА. Фагоцитарную активность изучали на 7, 14, 21 и 28-й день после второй иммунизации. Уровень цитокинов определяли в сыворотках крови мышей после второй иммунизации через 2, 4, 8 и 24 часа. **Результаты.** Иммунизация мышей Ply, а также его смесями с КПС и с БСФ вызывала достоверно значимое повышение уровня антител к Ply. Установлено, что не было очевидного уменьшения уровня антиген-специфических антител, когда антигены вводили в комбинации с другими. Пневмолизин, применяемый отдельно или в комбинации с БСФ и КПС, вызывает выработку противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, а также IL-5, выявляемого на протяжении всего исследования. Это подтверждается при исследовании опсоно-фагоцитарной активности нейтрофилов мышей, иммунизированных КПС + Ply, Ply + БСФ и Ply, в их крови наблюдается значительное повышение числа эозинофилов за счет стимуляции их выработки IL-5. **Выводы.** В результате проведенных исследований показано, что Ply, применяемый отдельно или в комбинации с КПС и с БСФ, обладает наибольшей иммуногенностью: стимулирует значимое повышение уровня специфических антител, стимулирует выработку иммунорегуляторных цитокинов, влияющих на дифференцировку Th-1 и Th-2.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, иммунобиологическая активность, компоненты вакцины
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Токарская М. М., Наянова Е. А., Нечаева О. В. и др. Иммунобиологические свойства антигенных препаратов *Streptococcus pneumoniae* и их смесей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 5–11. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-5-11>.

Immunobiological Properties of Antigenic Preparations *Streptococcus pneumoniae* and their Mixtures

MM Tokarskaya**¹, EA Nayanova^{1,2}, OV Nechaeva^{1,2}, SA Baranovskaya¹, OM Afanasyeva¹, DS Vorobyev^{1,2}, IM Gruber¹, EA Astashkina¹, NN Ovechko¹, IB Semenova¹, NE Yastrebova¹

¹ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

² Sechenov University, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Type-specific immunity does not protect against infection with other pneumococcal serotypes. The phenomenon of the change of serotypes dominating the population of *Streptococcus pneumoniae* is known, in part due to the intensive recombination process and the phenomenon of «capsule switching». Therefore, the development of a serotype-independent

*Для переписки: Токарская Марина Михайловна, н. с. лаборатории иммунохимической диагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», 142455, Моск. обл., Г.О. Богородский, г. Электроугли, ул. Школьная, д. 51-А, кв. 32. +7 (915) 064-98-81, marina.tokarskaja@yandex.ru.

©Токарская М. М. и др.

** For correspondence: Marina M. Tokarskaya, researcher of the Laboratory of immunochemical diagnostics Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; appart. 32, 51-A, st. Shkolnaya, Elektrougli, 142455, Moscow Region. +7 (915) 064-98-81, marina.tokarskaja@yandex.ru.
©Tokarskaya MM et al.

pneumococcal vaccine is an important global public health priority. **Aims.** Investigation of immunobiological properties of candidate components of a future vaccine with serotype-independent activity. **Materials and methods.** For immunization of mice, preparations of the capsular polysaccharide of pneumococcus serotype 3 (CPS) were used; protein-containing fraction (PCF) obtained from an aqueous extract of *S. pneumoniae* 6B cells; recombinant pneumolysin (Ply); mixtures of drugs (CPS + Ply; CPS + PCF; PCF + Ply); conjugate vaccine Prevnar 13 (manufactured by PFIZER Inc. USA). Mice were immunized intraperitoneally, 2 times with an interval of 14 days. Intact mice were used as a control group. To assess the humoral immune IgG response, the method of solid-phase ELISA was used. Phagocytic activity was studied at 7, 14, 21 and 28 days after the second immunization. The cytokine level was determined in the blood sera of mice after the second immunization 2, 4, 8, and 24 hours later on a NovoCyte flow cytometer (ACEA Biosciences, USA) using the MACSPlex CytoKine 10 Kit mouse (Miltenyi Biotec Inc., USA) according to the manufacturer's instructions. **Results.** Immunization of mice with Ply as well as mixtures with CPS and PCF caused a significant increase in the level of antibodies to Ply. It was found that there was no apparent decrease in the level of antigen-specific antibodies when antigens were administered in combination with others. Pneumolysin, used alone or in combination with PCF and CPS, induces the production of anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10, and IL-5 detected throughout the study. This is confirmed by a study of the opsonophagocytic activity of neutrophils from immunized CPS + Ply, Ply + PCF and Ply mice; a significant increase in the number of eosinophils is observed in their blood due to the stimulation of their production of IL-5. **Conclusions.** As a result of the studies, it was shown that Ply, used alone or in combination with CPS and PCF, has the highest immunogenicity: it stimulates a significant increase in the level of specific antibodies, stimulates Th-2, and induces the production of anti-inflammatory cytokines.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, immunobiological activity, vaccine components
No conflict of interest to declare.

For citation: Tokarskaya MM, Nayanova EA, Nechaeva OV, et al. Immunobiological properties of antigenic preparations *Streptococcus pneumoniae* and their mixtures. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 5–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-5-11>.

Введение

Не одно десятилетие пневмококк остается наиболее распространенным возбудителем бактериальных инфекций. Из-за значительного серотипового разнообразия пневмококковые инфекции развиваются в любом возрасте. Несмотря на имеющиеся в арсенале для борьбы с пневмококковой инфекцией эффективные антибактериальные препараты, согласно позиции ВОЗ «...вакцинация – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией» [1]. Однако, несмотря на замечательные успехи пневмококковых вакцин, отмечаются некоторые ограничения. Во-первых, клиническую эффективность вакцин в предотвращении наиболее распространенных проявлений пневмококковой инфекции, а именно среднего отита и пневмонии, труднее установить напрямую из-за трудностей с установлением точного диагноза. Во-вторых, постлицензионные эпиднадзорные исследования носительства и изолятов пневмококка после внедрения конъюгированных вакцин продемонстрировали рост показателей носительства и впоследствии пневмококковых инфекций, связанных с невакцинными серотипами [2]. Типоспецифический иммунитет не защищает от инфицирования другими серотипами пневмококков. Известен феномен смены серотипов, доминирующих в популяции *S. pneumoniae*, отчасти обусловленный интенсивным рекомбинационным процессом и явлением «переключения капсулы» [3–5]. Если серотипы могут вытеснять друг друга в ходе естественной конкуренции и эволюции, то специфическая вакцинация провоцирует частичную замену

«вакцинных» серотипов на «невакцинные» еще более эффективно. По всем этим причинам разработка серотипнезависимой пневмококковой вакцины является важным направлением в профилактике пневмококковой инфекции [6]. Одним из наиболее практичных способов достижения этого является иммунизация некапсулярными пневмококковыми антигенами, которые обладают высокой иммуногенностью и консервативны для всех серотипов. Анализируя данные литературы, можно заключить, что основными типами инновационных вакцин, способных охватывать большинство пневмококковых штаммов, являются разрабатываемые на основе протективных белковых антигенов, в том числе в комплексе с капсульными полисахаридами, с использованием адъювантов или систем доставки антигена, а также инактивированные цельноклеточные препараты и живые аттенуированные вакцины [7–9]. Вероятно, использование антигенов пневмококка различного происхождения и поиск их оптимальной комбинации для иммунизации является перспективным направлением в создании серотипнезависимой вакцины против пневмококковой инфекции.

Цель работы – исследование иммунобиологических свойств кандидатных компонентов будущей вакцины с серотипнезависимой активностью.

Материалы и методы

Мыши линии Balb/c, самцы, массой 14–16 г были получены из питомника ГУ НЦ Биомедицинских технологий. Мыши содержались в условиях вивария. Все эксперименты на животных проводили в соответствии с межгосударственным

стандартом по содержанию и уходу за лабораторными животными (ГОСТ 33216-2014).

Для иммунизации мышей использовали капсульный полисахарид (КПС), пневмолизин (Ply), белоксодержащую фракцию (БСФ), смеси КПС + Ply, КПС + БСФ, Ply + БСФ, Превенар® 13 (производство Pfizer Inc. США). Мышей иммунизировали внутрибрюшинно, 2-кратно с интервалом 14 дней. Разовую иммунизирующую дозу вводили в физиологическом растворе объеме 0,5 мл. В качестве контрольной группы использовали интактных мышей.

Контрольной группе вводили физиологический раствор. Капсульный полисахарид получали из культуры свежeweделенного штамма *S. pneumoniae* сер. 3, выращенного на полусинтетической питательной среде (штамм депонирован в коллекции ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, свидетельство № 316). Этапы выделения включали ультрафильтрацию и концентрирование, обработку ферментами, фенольную депротеинизацию и диализ. Белковую фракцию 30–100 kDa получали при помощи фильтров Amicon Ultra из водного экстракта инактивированных ацетоном клеток *S. pneumoniae* 6B № 296 [10]. Рекомбинантный пневмолизин был предоставлен сотрудниками НИИВС им. И.И. Мечникова.

Для оценки гуморального иммунного IgG ответа использовали метод твердофазного ИФА.

С целью получения иммуносорбентов лунки отдельных полистирольных пластин («Greiner», Германия) сорбировали каждым из препаратов: КПС, БСФ и Ply. Препараты растворяли в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ) с pH – 7,2–7,4 до концентрации 2 мкг/мл. Используя полученные иммуносорбенты, сыворотки анализировали согласно описанной методике [11]. Результаты выражали в условных единицах (J), рассчитанных по формуле: $J = [OP_{анал.} / (OP_{К-} + 0,25)] \times 100$, где $OP_{анал.}$ – оптическая плотность в лунке с анализируемой сывороткой; $OP_{К-}$ – оптическая плотность в лунке с отрицательной контрольной сывороткой. В качестве отрицательного контроля (К-) использовали сыворотки неиммунизированных мышей. Уровень аутоиммунных антител определяли согласно описанной методике [12]. Фагоцитарную активность изучали на 7, 14, 21 и 28-й день после второй иммунизации. У всех мышей брали кровь из ретроорбитального синуса. В приготовленных и окрашенных по Май-Грюнвальду мазках определяли количество фагоцитированных бактерий [13].

Уровень цитокинов определяли в сыворотках крови мышей после второй иммунизации через 2, 4, 8 и 24 часа на проточном цитометре NovoCyte (ACEA Biosciences, USA), с использованием набора MACSplex CytoKine 10 Kit mouse (Miltenyi Biotec Inc., USA) согласно инструкции производителя.

Таблица 1. Препараты и их смеси, использованные для иммунизации
Table 1. Preparations and mixtures used for immunization

Препарат, использованный для иммунизации The preparation used for immunization	Первая иммунизация First immunization		Вторая иммунизация Second immunization	
	доза мкг/мышь dose mkg/mice	кол-во мышей number of mice	доза мкг/мышь dose mkg/mice	кол-во мышей number of mice
КПС CPS	5	40	5	40
КПС+ БСФ CPS + PCF	5 + 50	40	5 + 50	40
КПС + Ply CPS + Ply	5 + 25	40	5 + 50	40
Ply + БСФ Ply + PCF	25 + 50	40	25 + 50	40
Ply Ply	25	40	25	40
БСФ PCF	50	40	50	40
Превенар® 13* Prevnar 13™*	1/5 ч.д.	40	–	–
Контроль Control	–	40	–	40

Примечание: *препаратом Превенар® 13 проведена однократная иммунизация 1/5 человеческой дозы
Note: * single immunization of 1/5 of the human dose was carried out with Prevna 13™

Статистическую обработку полученных данных проводили, используя компьютерные программы Microsoft Excel и Biostat. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$ [14].

Результаты и обсуждение

Исследование уровня специфических антител показало, что введение мышам монопрепаратов КПС и БСФ, а также их смеси давало незначительное увеличение показателей уровня антител (табл. 2), в отличие от иммунизации мышей препаратом Ply. Уровень антител к пневмолизину после иммунизации был в 12,9 раза выше, чем у интактных животных. Иммунизация смесью Ply с КПС также вызывала достоверно значимое повышение уровня антител к Ply (в 11,6 раза). Иммунизация мышей смесью препаратов Ply с БСФ давала повышение уровня антител к Ply в 9 раз, а к БСФ – в 7 раз, чем у интактных животных. Вероятно, в этом случае прослеживается кумулятивный эффект стимуляции гуморального иммунного ответа, так как иммунизация монопрепаратом БСФ не давала достоверно значимого повышения уровня антител ни к одному из использованных в ИФА антигенов. Кроме того, не было очевидного уменьшения уровня антиген-специфических антител, когда антигены вводили в комбинации с другими, что указывает на отсутствие детектируемого антагонистического эффекта объединения антигенов.

При изучении влияния иммунизации препаратами *S. pneumoniae* на образование аутоантител не было выявлено значимого повышения уровня антител к нативной (н-ДНК) и денатурированной (д-ДНК) дезоксирибонуклеиновой кислоте (табл. 3). Использование смеси препаратов не выявило способности препаратов усиливать реактогенность друг друга.

Уровни цитокинов в сыворотке крови мышей определяли в опытах *in vivo* через 2, 4, 8 и 24 часа после двукратной иммунизации препаратами *S. pneumoniae*. Динамика продукции цитокинов представлена в таблице 4. Из таблицы видно, что иммунизация мышей препаратом КПС приводила к незначительному повышению продукции IFN- γ в сравнении с контрольной группой. Иммунизация препаратом БСФ через 8 часов вызывала однократную выработку высоких концентраций провоспалительных цитокинов IL-12p70, IL-23 и IFN- γ , индуцирующих клеточный иммунный ответ. При совместном введении этих препаратов (КПС + БСФ) выработка цитокинов практически не изменялась, что может свидетельствовать о том, что КПС не усиливал влияние БСФ на продукцию цитокинов. Через 2 часа после иммунизации смесью КПС + Ply наблюдали синтез иммунорегуляторных цитокинов IL-2, IL-4, которые участвуют в организации лимфоидного ответа и активации противовоспалительного цитокина IL-10, что может

Таблица 2. Уровень антител (АТ) к отдельным антигенам в сыворотках мышей, двукратно иммунизированных моно- и бивалентными препаратами

Table 2. The level of antibodies (AB) to individual antigens in the sera of mice immunized twice with mono- and bivalent preparations

Препараты для иммунизации The preparations used for immunization	Уровень АТ (J) к: AB (J) level to:		
	КПС Pn 3 CPS Pn3	Ply Ply	БСФ PCF
КПС CPS	46,2 ± 21,0	25,1 ± 3,7	42,6 ± 3,7
КПС + БСФ CPS + PCF	55,0 ± 26,2	32,9 ± 6,9	61,7 ± 4,4
КПС + Ply CPS + Ply	55,0 ± 21,2	323,9 ± 19,1**	80,9 ± 33,7
Ply + БСФ Ply + PCF	43,3 ± 17,9	245,1 ± 19,6**	327,7 ± 5,2**
Ply Ply	38,1 ± 17,3	357,5 ± 13,3**	57,4 ± 21,1
БСФ PCF	50,4 ± 17,7	37,6 ± 7,9	53,2 ± 8,2
Превенар® 13* Prevnam 13™	51,3 ± 14,1	34,1 ± 6,4	–
Контроль Control	38,9 ± 17,8	27,7 ± 9,2	46,8 ± 11,4

Примечание: * препаратом Превенар® 13 проведена однократная иммунизация; **различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем
Note: * single immunization was carried out with Prevnam 13™; **differences are significant ($p < 0.05$) compared to control

Таблица 3. Уровень аутоантител к органонеспецифическим антигенам в сыворотках мышей, иммунизированных моно препаратами и их смесями

Table 3. The level of autoantibodies to organ-nospecific in the sera of mice immunized with mono drugs and their mixtures

Препараты для иммунизации The preparations used for immunization	Уровень АТ (J) к: AB (J) level to:	
	н-ДНК* n-DNA	д-ДНК** d-DNA
КПС CPS	51,9 ± 6,5	73,7 ± 8,3
КПС + БСФ CPS + PCF	58,3 ± 10,9	78,6 ± 6,0
КПС + Ply CPS + Ply	51,9 ± 2,7	76,9 ± 11,9
Ply + БСФ Ply + PCF	54,5 ± 10,8	72,5 ± 8,5
Ply Ply	57,6 ± 8,2	72,2 ± 17,6
БСФ PCF	56,9 ± 9,3	71,6 ± 12,2
Превенар® 13 Prevnar 13™	50,9 ± 10,8	68,4 ± 4,5
Контроль Control	54,5 ± 8,9	74,2 ± 9,5

Примечание: *н-ДНК – нативная дезоксирибонуклеиновая кислота; **д-ДНК – денатурированная дезоксирибонуклеиновая кислота
Note: *n-DNA – native deoxyribonucleic acid; **d-DNA – denatured deoxyribonucleic acid

свидетельствовать об активации как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Через 4 часа выявляли IL-2, стимулирующий дифференцировку и пролиферацию Т-клеток и выработку IFN-γ; IL-23, участвующий в созревании Т-клеток памяти, а также высокие значения IFN-γ. Далее через 8 часов концентрация IFN-γ падала, и через 24 часа цитокины не выявляли. После иммунизации мышей смесью Ply + БСФ через 2 часа выявляли высокие концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, антагонистическое действие которых приводило к выявлению на 4 часа только незначительных концентраций IFN-γ, который сохранялся через 8 часов и исчезал через 24 часа. При иммунизации препаратом Ply наблюдали активную выработку иммунорегуляторных цитокинов, таких как IL-2, IL-4 и IL-5, на протяжении всего опыта и однократное повышение противовоспалительного цитокина IL-10 через 2 часа. Определение в сыворотке крови мышей IL-2 и IL-4 в первые 4 часа может свидетельствовать о формировании сначала клеточного иммунного ответа, а обнаружение IL-5 на протяжении всего эксперимента при отсутствии других цитокинов в сыворотке крови животных подтверждает последующую активацию гуморального иммунного ответа. У мышей, иммунизированных препаратами КПС + Ply и Ply + БСФ, секреция цитокинов IL-2 и IL-12p70 быстро подавлялась, а продукция IL-23 и IFN-γ, вероятно, была обусловлена действием КПС и БСФ на Th-1, что подтверждают результаты иммунизации этими компонентами

по отдельности. Стоит отметить, что при исследовании влияния иммунизации препаратами КПС + Ply, Ply + БСФ и Ply на динамику продукции цитокинов на протяжении всего времени выявляли IL-5, который относится к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов и отвечает за дифференцировку В-лимфоцитов и развитие аллергического воспаления. Результаты, полученные при исследовании опсоно-фагоцитарной активности нейтрофилов иммунизированных мышей, подтверждают данные, приведенные в таблице 4: в крови мышей, иммунизированных КПС + Ply, Ply + БСФ и Ply наблюдали значительное повышение числа эозинофилов, вероятно, на фоне повышенной секреции IL-5. Лимфоцитоз, наблюдаемый в мазках, можно объяснить активной стимуляцией пролиферации В-лимфоцитов противовоспалительными цитокинами.

Выводы

1. Пневмолизин, применяемый отдельно или в комбинации с КПС и с БСФ, обладал наибольшей иммуногенностью: стимулировал значимое повышение уровня специфических антител, вызывал индукцию Th-1 и Th-2 лимфоцитов посредством выработки иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов.
2. В крови мышей, иммунизированных КПС + Ply, Ply + БСФ и Ply, наблюдали значительное повышение числа эозинофилов, вероятно, на фоне увеличения секреции IL-5.

Таблица 4. Динамика продукции цитокинов при введении препаратов *S. pneumoniae*
Table 4. Dynamics of cytokine production upon administration of *S. pneumoniae* preparations

Препарат Preparation	Уровень цитокинов в сыворотке крови мышей, пкг/мл через: The level of cytokines in the blood serum of mice, pkg/ml after:			
	2 часа 2 hours	4 часа 4 hours	8 часов 8 hours	24 часа 24 hours
КПС CPS	–	IFN-γ 39,75 ± 8,1	IFN-γ 50,85 ± 13,29	–
КПС + БСФ CPS + PCF	IL-23 1,74 ± 0,14 IFN-γ 136,4 ± 16,77	–	IFN-γ 50,26 ± 17,9	–
КПС + Ply CPS + Ply	IL-4 13,84 ± 1,21 IL-2 4,17 ± 0,27 IL-5 2,64 ± 0,07 IL-10 7,97 ± 0,21	IL-2 4,45 ± 1,22 IL-5 4,58 ± 0,43 IL-23 1,58 ± 0,73 IFN-γ 166,3 ± 21,68	IL-5 4,07 ± 0,16 IFN-γ 43,17 ± 1,78	–
Ply+ БСФ Ply + PCF	IL-4 12,26 ± 0,78 IL-2 9 ± 0,83 IL-10 20,54 ± 0,47 IL-12 (p70) 0,28 ± 0,14 IL-23 1,86 ± 0,73 IFN-γ 167,87 ± 18,39	IL-5 3,14 ± 0,05 IFN-γ 41,88 ± 2,85	IL-5 3,27 ± 0,06 IFN-γ 58,33 ± 7,71	–
Ply Ply	IL-4 15,36 ± 0,21 IL-2 25,08 ± 0,89 IL-10 22,22 ± 1,53 IL-12 (p70) 0,45 ± 0,22	IL-4 1,67±0,07 IL-2 17,56±2,91 IL-5 5,62±0,16	IL-5 6,61 ± 0,63	IL-5 2,66±0,04
БСФ PCF	–	–	IL-12 (p70) 0,62 ± 0,11 IL-23 3,89 ± 0,37 IFN-γ 160,34 ± 24,89	–
Контроль Control	–	IFN-γ 36,74 ± 10,96	–	IFN-γ 23,17 ± 5,04

- При введении КПС, КПС + БСФ и БСФ не было очевидного уменьшения уровня антиген-специфических антител, что указывает на отсутствие детектируемого антагонистического эффекта объединения антигенов.
- У мышей, иммунизированных препаратами КПС + Ply и Ply + БСФ, продукция цитокинов

- IL-23 и IFN-γ была обусловлена действием КПС и БСФ на Th-1, что подтверждают результаты иммунизации этими компонентами по отдельности.
- Полученные результаты позволяют продолжить исследование оптимального состава смеси антигенов пневмококка, обладающей свойствами серотипнезависимой вакцины.

Литература

- Izu A, Solomon F, Nzenze SA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bulletin of the World Health Organisation*. 2017. Vol. 95, N9. P. 618–628.
- Feldman C, Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections [version 1; peer review: 2 approved] // *F1000Research*. 2020. Vol. 9 (F1000 Faculty Rev), N338. P. 1–10.
- Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Факторы патогенности пневмококка и их протективные свойства. *Журнал микробиологии и эпидемиологии*. 2014. №3. С. 67–77.
- Löchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Scientific Reports*. 2020. Vol.10, N1. 18977.

5. Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19, N6. P. e213–e220.
6. Converso TR, Assoni L, André GO, et al. The long search for a serotype independent pneumococcal vaccine. *Expert Review of Vaccines*. 2020. Vol. 19, N1. P. 57–70.
7. Chan WY, Entwistle C, Ercoli G, et al. A novel, multiple-antigen pneumococcal vaccine protects against lethal *Streptococcus pneumoniae* challenge // *Infection and Immunity*. 2019. Vol. 87, N3. P. e00846–18.
8. Colijn C, Corander J, Croucher NJ. Designing ecologically optimized pneumococcal vaccines using population genomics. *Nature Microbiology*. 2020. Vol. 5, N3. P. 473–485.
9. Jang AY, Ahn KB, Zhi Y, et al. Serotype-independent protection against invasive pneumococcal infections conferred by live vaccine with *lgt* deletion // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10, N1212. P. 1–14.
10. Кукина О.М., Грубер И.М., Ахматова Н.К. и др. Исследование иммунобиологических свойств поверхностных белоксодержащих антигенов *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020. Т.19, №3. С. 21–27.
11. Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е. Специфический иммунный ответ к отдельным капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у здоровых доноров крови и лиц, иммунизированных пневмококковыми вакцинами // *Журн. Микробиол.* 2015. №5. С. 20–26.
12. Ястребова Н.Е., Ванеева Н.П., Демин А.А. и др. Иммуноферментный анализ антител к нативной и денатурированной ДНК // *Иммунология*. 1987. №5. С. 73–75.
13. Березина Ю.А., Домский И.А., Бельтюкова З.Н. и др. Сравнительный анализ иммунного ответа у лисиц, иммунизированных разными вакцинами препаратами. *Вестник КрасГАУ*. 2019. №3. С. 97–102.
14. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. М.: Издательство «Практика»; 1999.

References

1. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bulletin of the World Health Organisation*. 2017;95(9):618–28. doi: 10.2471/BLT.16.187849
2. Feldman C, Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections [version 1; peer review: 2 approved], *F1000Research*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-338. doi: 10.12688/f1000research.22341.1
3. Kostyukova NN, Bekhalo VA. Pathogenicity factors of pneumococcus and their protective properties. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014;(3):67–77 (In Russ).
4. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Scientific Reports*. 2020;10(1):18977. doi: 10.1038/s41598-020-75691-5
5. Lewnard JA, Hanage WP. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(6):e213–e220. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30660-1
6. Converso TR, Assoni L, André GO, et al. The long search for a serotype independent pneumococcal vaccine. *Expert Review of Vaccines*. 2020;19(1):57–70. doi: 10.1080/14760584.2020.1711055
7. Chan WY, Entwistle C, Ercoli G, et al. A novel, multiple-antigen pneumococcal vaccine protects against lethal *Streptococcus pneumoniae* challenge. *Infection and Immunity*. 2019;87(3):e00846–18. doi: 10.1128/IAI.00846-18.
8. Colijn C, Corander J, Croucher NJ. Designing ecologically optimized pneumococcal vaccines using population genomics. *Nature Microbiology*. 2020;5(3):473–85. doi: 10.1038/s41564-019-0651-y.
9. Jang AY, Ahn KB, Zhi Y, et al. Serotype-independent protection against invasive pneumococcal infections conferred by live vaccine with *lgt* deletion. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1212. doi: 10.3389/fimmu.2019.01212.
10. Kukina OM, Gruber IM, Akhmatova NK, et al. Study of the immunobiological properties of surface protein-containing antigens of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6B. *Epidemiologiia i vakcinooprofilaktika*. 2020;19(3):21–7. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-21-27
11. Vaneeva NP, Yastrebova NE. Specific immune response to individual *S. pneumoniae* capsular polysaccharides in healthy blood donors and persons immunized with pneumococcal vaccines. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2015;(5):20–6. (In Russ).
12. Yastrebova NE, Vaneeva NP, Demin AA, et al. Immunoassay of antibodies to native and denatured DNA. *Immunologia*. 1987;(5):73–5. (In Russ).
13. Berezina YA, Domskey IA, Belyukova ZN, et al. Comparative analysis of the immune response in foxes immunized with different vaccine preparations. *Bulletin of KrasGAU*. 2019;(3):97–102 (In Russ).
14. Glantz SA. *Primer of biostatistics*. 4th ed. Moscow: Praktika; 1999 (In Russ).

Об авторах

- **Марина Михайловна Токарская** – научный сотрудник лаборатории иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-22-63, marina.tokarskaja@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5175-5433.
- **Елена Андреевна Наянова** – лаборант-исследователь лаборатории иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва; студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет); +7 (495) 916-22-63, alena.nayanova@mail.ru.
- **Ольга Валерьевна Нечаева** – лаборант-исследователь лаборатории иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва; студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет); +7 (495) 916-22-63, ne4aewalyolia@yandex.ru.
- **Софья Александровна Барановская** – младший научный сотрудник лаборатории иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-22-63, sofya-baranovskaya@gmail.com.
- **Ольга Максимовна Афанасьева** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-20-47, kukina1994@mail.ru.
- **Денис Сергеевич Воробьев** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва; старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет). +7 (495) 917-57-74, vorobievdenis@yandex.ru.
- **Ирина Мироновна Грубер** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-20-47, igruber_instmech@mail.ru.
- **Елена Андреевна Асташкина** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 916-20-47, selena7-87@rambler.ru.
- **Николай Николаевич Овечко** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 917-07-41, med-complex@yandex.ru.
- **Ирина Борисовна Семенова** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 917-57-74, ibsemenova@yandex.ru.
- **Наталья Евгеньевна Ястребова** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Москва. +7 (495) 917-07-41, yastreb03@rambler.ru.

Поступила: 04.06.2021. Принята к печати: 20.10.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Marina M. Tokarskaya** – researcher of the Laboratory of immunochemical diagnostics, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 916-22-63, marina.tokarskaja@yandex.ru. ORCID 0000-0002-5175-5433.
- **Elena A. Nayanova** – research assistant of the Laboratory of immunochemical diagnostics, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; student of the Sechenov University. +7 (495) 916-22-63, alena.nayanova@mail.ru.
- **Olga V. Nechaeva** – research assistant of the Laboratory of immunochemical diagnostics, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; student of the Sechenov University. +7 (495) 916-22-63, ne4aewalyolia@yandex.ru.
- **Sofya A. Baranovskaya** – junior researcher of the Laboratory of immunochemical diagnostics, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 916-22-63, sofya-baranovskaya@gmail.com.
- **Olga M. Afanaseva** – junior researcher of the Laboratory of experimental microbiology, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 916-20-47, kukina1994@mail.ru.
- **Denis S. Vorobyov** – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Laboratory of therapeutic vaccines, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; senior lecturer, department of Microbiology, Virology and Immunology of the Sechenov University. +7 (495) 917-57-74, vorobievdenis@yandex.ru.
- **Irina M. Gruber** – Dr. Sci (Med), professor, Head of the Laboratory of experimental microbiology, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 916-20-47, igruber_instmech@mail.ru.
- **Elena A. Astashkina** – Cand. Sci. (Bio.), senior researcher of the Laboratory of experimental microbiology, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 916-20-47, selena7-87@rambler.ru.
- **Nikolay N. Ovechko** – Cand. Sci. (Bio.), senior researcher of the Laboratory of immunochemical diagnostics, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 917-07-41, med-complex@yandex.ru.
- **Irina B. Semenova** – Cand. Sci. (Bio.), leading researcher of the Laboratory of therapeutic vaccines, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 917-57-74, ibsemenova@yandex.ru.
- **Natalia E. Yastrebova** – Dr. Sci (Med), professor, Head of the Laboratory of immunochemical diagnostics, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia. +7 (495) 917-07-41, yastreb03@rambler.ru.

Received: 04.06.2021. Accepted: 20.10.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Повышение иммуногенной и протективной активности вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ в условиях культивирования с азоксимером бромидом (полиоксидонием)

Т. Н. Щуковская*, А. Ю. Гончарова, С. А. Бугоркова, О. М. Кудрявцева,
Н. Е. Щербаклова, А. С. Абдрашитова

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

Резюме

Актуальность. Для профилактики чумы в России используют вакцину чумную живую на основе вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ, вызывающую развитие иммунитета длительностью до 1 года, что обуславливает необходимость проведения ежегодной ревакцинации прививаемого контингента. Разработка новых способов усиления иммуногенности вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ является актуальной задачей. **Цель** – изучение влияния иммуноадьюванта азоксимера бромида (полиоксидония, ПО) на иммунобиологические свойства *Y. pestis* EV НИИЭГ в условиях культивирования. **Материалы и методы.** *Y. pestis* EV НИИЭГ выращивали при 28 °C в течение 48 ч на LB agar pH 7,2 (Sigma-Aldrich, USA) как с ПО, так и без. Снятие масс-спектров экстрактов клеток *Y. pestis* EV НИИЭГ проводили на масс-спектрометре Microflex™ LT (Bruker Daltonics, Германия). Протективные свойства оценивали в условиях моделирования чумной инфекции по интегральному показателю ImD_{50} на морских свинках и мышах BALB/c при заражении вирулентными штаммами основного подвида *Y. pestis* 231, *Y. pestis* P-13268 Вьетнам. Иммуногенность – по уровню антител к F1 чумного микроба методом ТИФА. **Результаты и обсуждение.** Внесение ПО в среду культивирования вызывает достоверное повышение иммуногенности вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, сопровождающееся ростом продукции антител к капсульному антигену F1 чумного микроба и выраженным усилением защитного действия вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ при моделировании бубонной формы чумы на двух видах экспериментальных животных – мышах линии BALB/c и морских свинках. Зарегистрировано значимое ($p < 0,05$) уменьшение величины ImD_{50} для культур вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, выращенных на среде с добавлением ПО, по сравнению с ImD_{50} для *Y. pestis* EV НИИЭГ в стандартных условиях культивирования. **Выводы.** Выявлены изменения количественных и качественных характеристик на масс-спектрах *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенного на среде с ПО, сопровождавшиеся повышением его иммуногенной и протективной активности. Морфологические исследования подтверждают отсутствие влияния ПО на безвредность вакцинного штамма.

Ключевые слова: азоксимера бромид (полиоксидоний), *Y. pestis* EV НИИЭГ, иммуногенность, протективность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Щуковская Т. Н., Гончарова А. Ю., Бугоркова С. А. и др. Повышение иммуногенной и протективной активности вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV НИИЭГ в условиях культивирования с азоксимером бромида (полиоксидонием). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 12–19. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-12-19>.

Enhancement of the *Yersinia pestis* EV NIEG Vaccine Strain Immunogenic and Protective Activity under Cultivation with Azoximer Bromide (Polyoxidonium)

TN Shchukovskaya**, AY Goncharova, SA Bugorkova, OM Kudryavtseva, NE Shcherbakova, AS Abdrashitova
Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe" Rospotrebnadzor, Saratov, Russia

Abstract

Background. The live-attenuated vaccine based on the *Yersinia pestis* strain EV line NIEG is still used in Russia, providing protective efficacy against plague. Nevertheless, there is an urgent need for developing new ways to increase the immunogenicity of the *Y. pestis* EV NIEG vaccine strain. In this study, the ability of direct action of immunoadjuvant azoximer bromide (polyoxidonium, PO) on the immunobiological properties of vaccine strain *Y. pestis* EV NIEG during cultivation on a dense nutrient medium was

*Для переписки: Щуковская Татьяна Николаевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46. +7 (845-2) 26-21-31, Факс: +7 (845-2) 51-52-12. rusrapi@microbe.ru. tatyanaschuk@mail.ru. ©Щуковская Т. Н. и др.

**For correspondence: Shchukovskaya Tatiana N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Researcher, Department of Immunology, Federal Government Health Institution "Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia. +7 (845-2) 26-21-31, fax: +7 (845-2) 51-52-12. rusrapi@microbe.ru. tatyanaschuk@mail.ru. ©Shchukovskaya TN et al.

evaluated. **Materials & Methods.** *Y. pestis* EV NIEG, cultivated at 28 °C for 48 h on LB agar, Miller pH 7.2 ± 0.1 (Sigma-Aldrich, USA) with the addition of PO and without. MALDI-TOF mass-spectrometry was deployed for the obtainment of mass-spectra of ribosomal proteins from *Y. pestis* EV NIEG cells on the Microflex™ LT mass spectrometer (Bruker Daltonics, Germany). Protective efficacy was evaluated under subcutaneously challenge guinea pigs and mice BALB's with 400 LD₅₀ doses of the *Y. pestis* 231, *Y. pestis* P-13268 Vietnam (MLD=5 CFU). Antibody titers to F1 in serum were determined using an ELISA. **Results.** The addition of the therapeutic concentration of PO in the cultivation medium induced a significant increase in the immunogenicity of *Y. pestis* EV NIEG that resulted in enhancement of serum antibody levels against *Y. pestis* F1 antigen and several times the growth of protective efficacy in the bubonic plague model on two types of experimental animals. ImD₅₀ of the vaccine strain *Y. pestis* EV NIEG, cultivated with PO, was significantly ($p < 0,05$) lower in comparison to ImD₅₀ for *Y. pestis* EV NIEG in standard cultivation conditions. One year of storage at a temperature of 4 °C did not alter the protective properties of the vaccine strain *Y. pestis* EV NIEG, cultivated with PO. **Conclusions.** Morphological studies confirmed the absence of influence PO introduction into the cultivation environment on the safety of the vaccine strain. MALDI-TOF MS profile of the *Y. pestis* EV NIEG, cultivated with PO, had peaks characteristic features. The mass peak at m/z 3,061 was significantly down-regulated and new mass peaks at m/z 2,759, m/z 3,533 were determined. These changes are accompanied by the increase of *Y. pestis* EV NIEG immunogenicity.

Keywords: azoximer bromide (polyoxidonium), cultivation *Y. pestis* EV NIEG, immunogenic and protective properties
No conflict of interest to declare.

For citation: Shchukovskaya TN, Goncharova AY, Bugorkova SA, et al. Enhancement of the *Yersinia pestis* EV NIEG vaccine strain immunogenic and protective activity under cultivation with azoximer bromide (polyoxidonium). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 12–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-12-19>.

Введение

Чума – особо опасная инфекционная болезнь с природной очаговостью, возбудитель которой *Yersinia pestis* относится к микроорганизмам I группы патогенности. На территории Российской Федерации действуют 11 природных очагов чумы, в 7 из которых циркулируют высоковирулентные и эпидемически значимые штаммы. Ситуация также осложняется ежегодным выявлением новых случаев чумы среди населения сопредельных с Россией государств (Казахстан, Монголия, Китай) [1–3]. Для профилактики чумы предусмотрено проведение комплекса многоплановых профилактических мероприятий, включая вакцинацию, которая внесена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [4]. За рубежом отсутствуют лицензированные вакцины для специфической профилактики чумы [5,6]. В России для этого используют вакцину чумную живую (ВЧЖ), которая формирует напряженный иммунитет продолжительностью 6–12 месяцев, что обуславливает необходимость проведения ежегодной ревакцинации прививаемого контингента [4]. Обострение эпидемической ситуации в 2015–2016 гг. в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы, вызванное единичными случаями бубонной формы чумы среди людей, в том числе и у вакцинированных [7], заставляет интенсифицировать поиск возможных путей повышения иммуногенных и протективных свойств ВЧЖ.

Действие вакцины основано на приживлении и размножении в макроорганизме клеток вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, сопровождающемся формированием иммунного ответа на целый ряд антигенов чумного микроба и развитием специфической резистентности к чуме. В этой связи разработка новых способов усиления иммуногенности вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ,

включая прямое воздействие иммуoadъювантов на его биологические свойства, является актуальной задачей.

В России синтезирован и внедрен в практику не имеющий аналогов за рубежом адъювант-иммуоактиватор азоксимера бромид (полиоксидоний) с молекулярной массой 80 kD. Данный препарат представляет собой водорастворимое N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с наличием на поверхности молекулы большого количества различных активных групп, которые могут взаимодействовать с белками поверхностных структур бактериальных клеток [8]. Известно, что полиоксидоний (ПО) обладает выраженным иммуномодулирующим и антигенусиливающим эффектом [9]. Введение ПО в схему вакцинации против чумы усиливало защитное действие вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ в условиях моделирования бубонной и легочной форм чумы штаммами *Y. pestis* основного и неосновного подвидов из различных природных очагов [10]. В настоящее время отсутствуют сведения о прямом действии адъювантов с иммуоактивирующим действием на биологические свойства возбудителей особо опасных заболеваний бактериальной этиологии и на вакцинные штаммы.

Цель работы – изучение влияния азоксимера бромида (полиоксидония) на иммуногенные и протективные свойства вакцинного штамма чумного микроба *Y. pestis* EV НИИЭГ в условиях культивирования на плотной питательной среде.

Материалы и методы

Работа проводилась в соответствии с СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)» [11]. Вакцинный штамм *Y. pestis* EV линии НИИЭГ (Pgm–,

pYT⁺, pYV⁺, pYP⁺) и вирулентные штаммы основного подвида *Y. pestis* 231 (Pgm⁺, pYT⁺, pYV⁺, pYP⁺), LD₅₀ при подкожном введении для белых мышей 5 м. кл., LD₅₀ для морских свинок 10 м. кл.; *Y. pestis* P-13268 (Pgm⁺, pYT⁺, pYV⁺, pYP⁺) Вьетнам, LD₅₀ для белых мышей 5 м. кл. получены из Государственной коллекции патогенных бактерий РосНИПЧИ «Микроб». В экспериментах использовали мышей линии BALB/c массой (18 ± 2) г и морских свинок массой (300 ± 50) г, полученных из отдела экспериментальных животных с виварием РосНИПЧИ «Микроб» (г. Саратов). Манипуляции с животными, а также выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [12]. Протокол исследований одобрен Комиссией по биоэтике при ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб».

Y. pestis EV НИИЭГ выращивали при 28 °C в течение 48 ч на питательной среде LB agar, Miller pH 7,2 ± 0,1 (Sigma-Aldrich, USA) как с добавлением ПО в конечной концентрации 60 мкг/мл, что соответствует его терапевтической концентрации при разовом введении человеку, так и без внесения в среду ПО.

Иммуногенность *Y. pestis* EV НИИЭГ в условиях культивирования с ПО и без оценивали по уровню антител (АТ) к капсульному антигену F1 чумного микроба в сыворотке крови на 21-е сутки после иммунизации подкожно мышью BALB/c дозой 2,5×10⁴ колониеобразующих единиц (КОЕ), морских свинок дозами 10³ и 5×10³ КОЕ. Определение АТ проводили методом ТИФА с применением тест-системы «ИФА-АТ-Ф1 YERSINIA PESTIS» рег. уд. № ФСР 2012/13946 – 101012 (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб»). Учет оптической плотности осуществляли на микропланшетном фотометре Stat Fax-3200 (USA) при длине волны 405 нм.

Защитное действие вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ при культивировании с ПО и без определяли в условиях моделирования чумной инфекции по интегральному показателю ImD₅₀ на морских свинках и мышах линии BALB/c при заражении вирулентными штаммами основного

подвида *Y. pestis* 231, *Y. pestis* P-13268 Вьетнам. *Y. pestis* EV НИИЭГ вводили подкожно соответствующим группам мышей BALB/c в дозах 2×10², 10³, 5×10³ и 2,5×10⁴ КОЕ, морским свинкам – 4×10¹, 2×10², 10³, 5×10³ КОЕ. Заражение осуществляли подкожно дозой 400 LD₅₀ на 21-е сутки после вакцинации [13]. За инфицированными животными наблюдали в течение 20 суток. Величину ImD₅₀ – количество живых микробных клеток, выраженное в колониеобразующих единицах и способных защитить через 21 сутки 50% взятых в опыт животных от заражения вирулентными штаммами *Y. pestis* дозой 400 LD₅₀, рассчитывали по методу Кербера в модификации И. П. Ашмарина [14].

Для гистологического исследования морфологический материал фиксировали в 10% водном нейтральном растворе формалина («НеваРеагент», Россия) с дальнейшей обработкой по стандартной схеме [15]. Препараты, окрашенные гематоксилином и эозином (Merck, Германия), анализировали на микроскопе OLYMPUS CX 41 (Olympus, Япония) при увеличении X 100-400 и цифровой камере VZ-C31S (VideoZavr, Россия) в программе VideoZavr (версия 1.5).

Снятие масс-спектров экстрактов клеток *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенных на среде с ПО и без, проводили в автоматическом режиме на масс-спектрометре MicroflexTM LT (Bruker Daltonics, Германия). Экстракцию белков осуществляли в соответствии с MP 4.2.0089-14 [16]. В качестве матрицы применяли насыщенный раствор α-циано-4-гидроксикоричной кислоты. Анализируемый диапазон масса/заряд (m/z) составлял 2000–20000 Да. Для получения одиночного масс-спектра использовали 40 импульсов азотного лазера (частота 60 Гц). Сравнение пиков белковых масс-спектров проводили в программе общего доступа mMass [http://www.mmass.org/]. Идентификацию пептидов по значению m/z осуществляли с использованием международной базы белков UniProt [http://www.uniprot.org/].

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ

Таблица 1. Титры антител к капсульному антигену F1 чумного микроба в сыворотке крови мышей BALB/c, вакцинированных штаммом *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, культивированном с добавлением азоксимера бромид и без него

Table 1. Antibody titers to F1 *Y. pestis* capsule antigen in serum BALB/c mice vaccinated with *Y. pestis* EV NIEG cultured with and without addition of azoximer bromide

Иммунизирующий штамм, доза (КОЕ) Immunized strain, dose (CFU)	Количество животных Number of animals	Реципрокные значения среднегеометрического титра Geometric mean reciprocal titers
		M ± m
<i>Y. pestis</i> EV НИИЭГ (LB agar) 2,5 × 10 ⁴	10	76 ± 35,43
<i>Y. pestis</i> EV НИИЭГ (LB agar+ PO) 2,5 × 10 ⁴	10	136 ± 36,6 *
0,9% раствор натрия хлорида PBS	10	< 40

Примечание: *p < 0,05 по отношению к группе сравнения, иммунизированной *Y. pestis* EV НИИЭГ.
Note: *p < 0.05 in comparison with vaccinated mice *Y. pestis* EV NIEG without PO

Таблица 2. Влияние азоксимера бромид в условиях культивирования на защитное действие вакцинного штамма чумного микроба *Y. pestis* EV НИИЭГ

Table 2. The influence of azoximer bromide under cultivation on the protective efficacy of vaccine strain *Y. pestis* EV line NIEG

Заражающий штамм. Доза Challenge strain. Dose	Иммунизирующий штамм Immunizing strain					
	<i>Y. pestis</i> EV НИИЭГ (LB agar, Miller pH 7,2)			<i>Y. pestis</i> EV НИИЭГ (LB agar, Miller pH 7,2 + PO)		
	Иммуни- зирующая доза (КОЕ) Immunizing dose (CFU)	Число животных (выжившие/ общее кол-во) Number of animals (survived/ inoculated)	ImD ₅₀ КОЕ (CFU)	Иммуни- зирующая доза (КОЕ) Immunizing dose (CFU)	Число ж-х (выжив-шие/ общее кол-во) Number of animals (survived/ inoculated)	ImD ₅₀ КОЕ (CFU)
<i>Y. pestis</i> 231 400 LD ₅₀	2x10 ² 1x10 ³ 5x10 ³ 2,5x10 ⁴	0/10 0/10 1/10 3/10	2,9 x 10 ⁴ (29000 КОЕ)	2x10 ² 1x10 ³ 5x10 ³ 2,5x10 ⁴	4/10 4/10 2/10 10/10	0,22 x10 ⁴ (2231 КОЕ)
<i>Y. pestis</i> 13268 (Вьетнам) 400 LD ₅₀	2x10 ² 1x10 ³ 5x10 ³ 2,5x10 ⁴	0/10 0/10 2/10 4/10	2,1 x 10 ⁴ (21000 КОЕ)	2x10 ² 1x10 ³ 5x10 ³ 2,5x10 ⁴	6/10 8/10 4/10 10/10	0,06 x10 ⁴ (616 КОЕ)

Примечание: *p < 0,05 при сравнении с вакцинированными *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенным на LB agar, Miller pH 7,2 ± 0,1 без ПО;
Note: *p < 0.05 in comparison with vaccinated mice *Y. pestis* EV NIEG without PO

Таблица 3. Протективные свойства вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенного с добавлением азоксимера бромид, после 1 года хранения при 4 °C

Table 3. The protective properties of the vaccine strain *Y. pestis* EV line NIEG, grown with the addition of azoximer bromide after 1 year of storage (4 °C)

Иммунизирующий штамм, доза (КОЕ) Immunizing strain, dose (CFU)	Заражающий штамм <i>Y. pestis</i> 231, доза Challenge strain <i>Y. pestis</i> 231, dose	Без хранения No storage		1 год при 4 °C After 1 year of storage (4 °C)	
		Число животных (павшие/ общее кол-во) Number of animals (Dead/ inoculated)	% выживших Survival (%)	Число животных (павшие/ общее кол-во) Number of animals (Dead/ inoculated)	% выживших Survival (%)
<i>Y. pestis</i> EV НИИЭГ (LB agar + PO) 1x10 ⁵ КОЕ (CFU)	400 LD ₅₀	0/8	100 %	0/8	100 %
0,9% раствор натрия хлорида PBS	400 LD ₅₀	10/10	0	–	–
0,9% раствор натрия хлорида PBS	10 LD ₅₀	10/10	0	–	–

Microsoft Office Excel 2016. Взаимосвязь между переменными определяли с помощью рангового корреляционного анализа по Спирмену. Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – средняя квадратическая ошибка средней арифметической. Значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

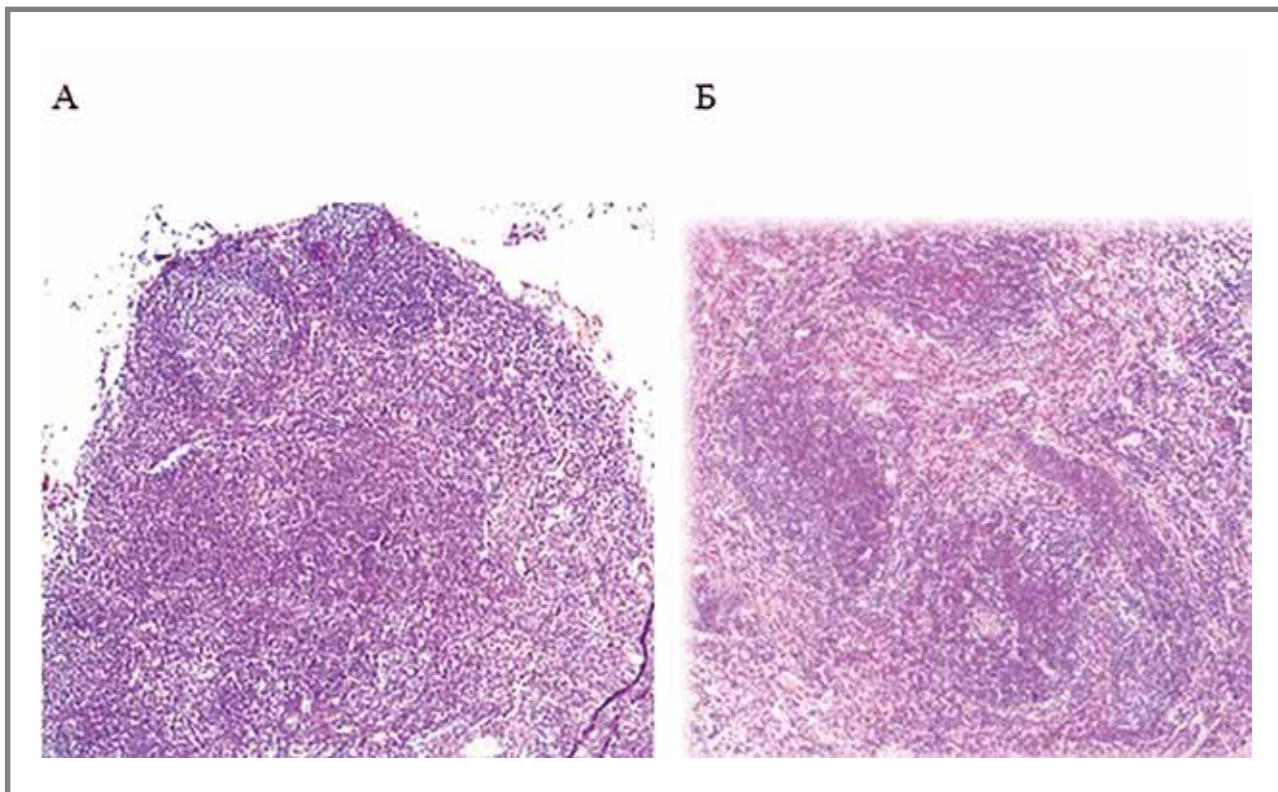
Результаты и обсуждение

Как известно, ПО характеризуется быстрым всасыванием и высокой скоростью распределения

по всем органам и тканям организма, проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры. Биодоступность препарата составляет более 90% при парентеральном введении, а максимальная концентрация в крови достигается через 40 минут. Период полувыведения ПО для разного возраста – от 36 до 65 часов [17]. Также ПО способен блокировать растворимые токсические вещества и микрочастицы, выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибировать перекисное окисление липидов как за счет перехвата свободных радикалов, так и посредством элиминации каталитически активных ионов Fe^{2+} [18].

Рисунок 1. Мыши BALB/c на 7 сутки после вакцинации штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенным с добавлением азоксимера бромида, в дозе $2,5 \times 10^4$ КОЕ. А – лимфатический узел, активация паракортикальной зоны; В – селезенка, гиперплазия Т-зон. Окр. Гематоксилин-Эозин. Ув. $\times 100$

Figure 1. Mice BALB/c on 7 day after vaccination with $2,5 \times 10^4$ CFU of *Y. pestis* EV НИИЭГ, cultivated on LB agar with the addition of azoximer bromide (PO). A – lymph node, activation of the paracortic zone. B – spleen, T-zone hyperplasia. Stained with hematoxylin and eosin. Original magnification, $\times 100$ (main images). Data are representative of three experiments



Одновременное внутривенное введение ВЧЖ и ПО кроликам и морским свинкам индуцировало выявление антител к капсульному антигену чумного микроба F1 в более ранние сроки и повышало протективную активность данной вакцины [19]. Эффективность сочетанного применения ПО и ВЧЖ может быть обусловлена не только его иммуностимулирующим действием, но и непосредственным воздействием на размножающиеся в вакцинированном организме клетки вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ.

В настоящем исследовании проведено изучение возможности прямого действия ПО на биологические свойства *Y. pestis* EV НИИЭГ в условиях культивирования на плотной питательной среде. Выбор питательной среды LB agar, Miller pH $7,2 \pm 0,1$ обусловлен сравнительно близким по данным транскриптомного анализа характером роста чумного микроба в плазме крови человека [20], что позволяет более адекватно экстраполировать результаты исследований на процессы иммунопатогенеза в организме людей при чуме.

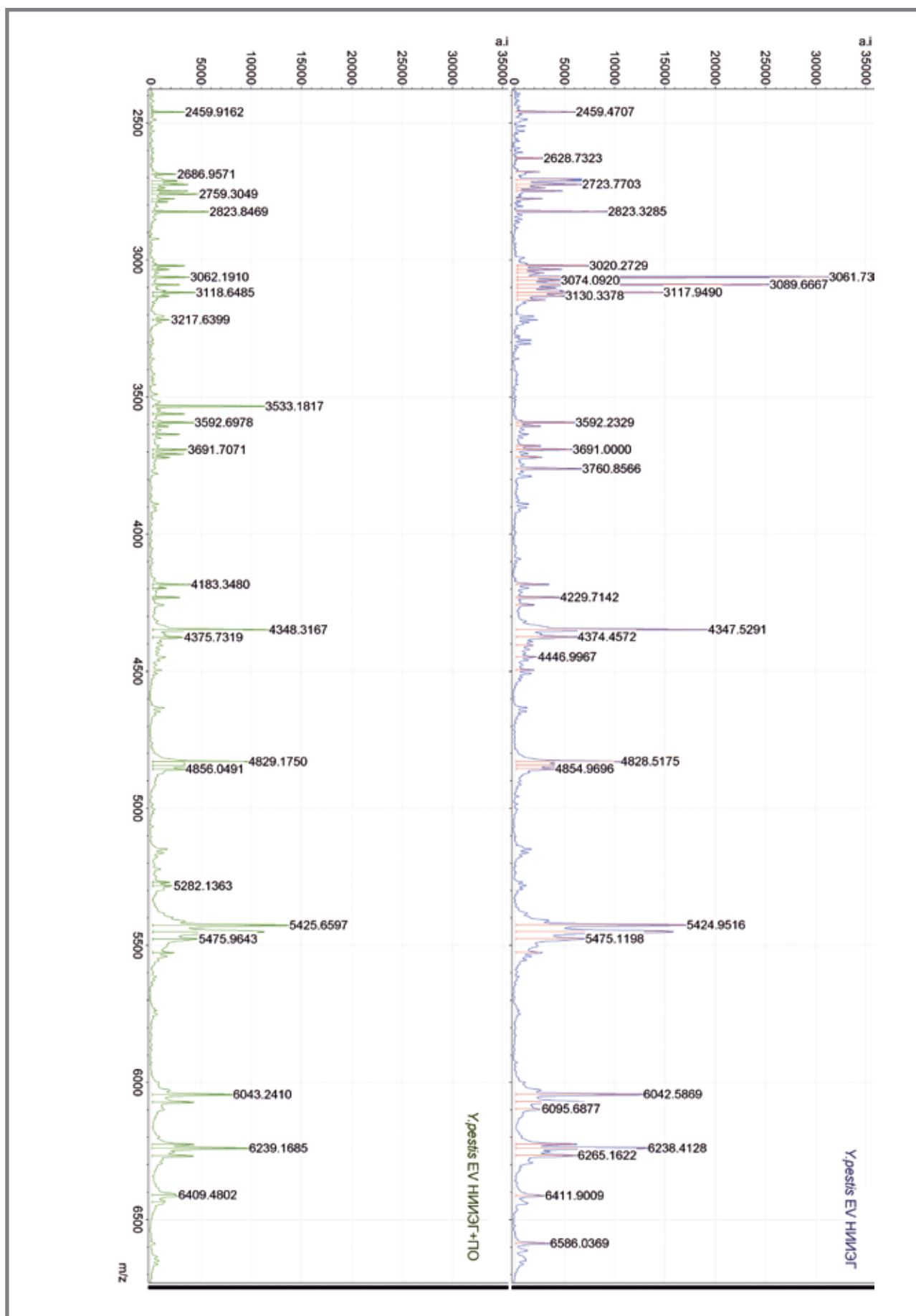
Характеристики антигенной активности культур *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенных на LB агаре с ПО и без, при вакцинации мышей BALB/c представлены в таблице 1. Установлено, что уровень антител к капсульному антигену чумного микроба F1 в 1,7 раза выше в группе животных, иммунизированных

вакцинным штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенным на питательной среде с ПО. Аналогичные по вектору достоверные изменения титров антител к F1 чумного микроба наблюдались у другого вида биомодельных животных – морских свинок. Зарегистрировано 4-кратное повышение титров антител к F1 чумного микроба в группе животных, иммунизированных *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенным на среде с ПО, по сравнению с уровнем антител, детектируемым у морских свинок, иммунизированных вакцинным штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенным в стандартных условиях. Реципрокные значения среднегеометрического титров антител к F1 чумного микроба в сыворотке крови морских свинок, вакцинированных 1000 КОЕ и 5000 КОЕ *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенным на LB agar с добавлением ПО и без составили $266,6 \pm 75,4$; $640 \pm 0,1$ и $66,7 \pm 18,8$; $133,3 \pm 37,1$ соответственно при $p < 0,05$. Выявлена высокая степень прямой связи между наличием ПО в среде культивирования и уровнем АТ к капсульному антигену чумного микроба F1 ($r = 1,0$, $p < 0,05$).

Нами проведена оценка влияния азоксимера бромида на протективные свойства вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ по интегральному показателю ImD_{50} при моделировании бубонной формы чумы на двух видах экспериментальных животных – мышах линии BALB/c и морских свинках.

Рисунок 2. MALDI-TOF MS профили белковых экстрактов *Y. pestis* EV НИИЭГ, полученных с добавлением азоксимера бромида

Figure 2. MALDI-TOF MS profiles of protein extracts *Y. pestis* EV NIEG obtained with the addition of azoximer bromide



Установлено, что введение ПО в состав среды культивирования приводило к достоверному повышению защитного действия вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ у мышей BALB/c (табл. 2). Регистрировалось значимое ($p < 0,05$) уменьшение величины ImD_{50} для культур вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенных на среде с добавлением ПО, по сравнению с ImD_{50} для *Y. pestis* EV НИИЭГ в стандартных условиях культивирования. Отмечалось снижение ImD_{50} в 13 раз при заражении высоковирулентным штаммом *Y. pestis* 231, применяющимся в качестве заражающего тест-штамма при контроле вакцины чумной живой, и в 30 раз при инфицировании штаммом основного подвида *Y. pestis* P-13268 (Вьетнам). Введение ПО в состав среды культивирования приводило также к достоверному повышению защитного действия *Y. pestis* EV НИИЭГ при моделировании бубонной формы чумы у морских свинок. Наблюдалось значимое ($p < 0,05$) уменьшение величины ImD_{50} для вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенного на среде с добавлением ПО, по сравнению с ImD_{50} для *Y. pestis* EV НИИЭГ в стандартных условиях культивирования (151 КОЕ и 448 КОЕ соответственно). Длительное хранение (1 год) при температуре 4 °C не влияло на протективные свойства вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенного на среде с добавлением ПО (табл. 3).

Морфологические исследования органов мышей BALB/c, иммунизированных *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенным на среде с добавлением ПО и без, в дозах 5×10^3 и $2,5 \times 10^4$ КОЕ, не выявили грубых изменений. При гистологическом исследовании на фоне отсутствия признаков повреждения тканей регистрировали гиперпластические процессы в лимфоидных органах, причем у животных, иммунизированных *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенном на среде с ПО, выраженная активация лимфатических структур началась уже с 7-х суток. Отмечалась более выраженная активация паракортикальных зон в лимфатических узлах и раннее формирование активных Т-зон в селезенке (рис. 1).

Сравнительный анализ масс-спектрометрических профилей *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенных на среде с ПО и без, показал, что основное количество зафиксированных пиков локализовано в интервале значений масс 2400–12000 Да (рис. 2). На всех масс-спектрах встречались гомологичные

сигналы, отличающиеся по абсолютной интенсивности ($m/z \pm 5$ Да): 2459, 2823, 3592, 3691, 4347, 4829, 5424, 5475, 6042, 6238, 6411. Введение ПО в среду культивирования приводило к резкому снижению интенсивности пика (m/z 3061), характерного для штаммов *Y. pestis* основного подвида, имеющих плазмиду *pYP* (*pPst*) [21,22], исчезновению отдельных сигналов (m/z 3760, 6585) и появлению новых (m/z 2759, 3533). Пик со значением m/z 2759 соответствует пептиду, состоящему из 23 аминокислотных остатков, который идентифицируется в базе данных UniProtKB как фрагмент гипотетической цинк-связывающей дегидрогеназы, сигнал m/z 3533 – как не охарактеризованный белок, состоящий из 34 аминокислотных остатков, показанный для *Y. pestis* *biovar Orientalis str. PEXU2*. Изменения количественных и качественных характеристик на масс-спектрах *Y. pestis* EV НИИЭГ, выращенного на среде с ПО, сопровождались повышением его иммуногенной и протективной активности.

Таким образом, в данной работе экспериментально обоснована возможность использования азоксимера бромида для повышения иммуногенной и протективной активности вакцинного штамма чумного микроба. Показано, что внесение ПО в среду культивирования вызывает значимое повышение иммуногенности вакцинного штамма *Y. pestis* EV НИИЭГ, характеризующееся ростом продукции антител к капсульному антигену F1 чумного микроба и выраженным усилением защитного действия вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ при моделировании бубонной формы чумы на двух видах экспериментальных животных – мышах линии BALB/c и морских свинок при отсутствии негативного влияния на безвредность вакцинного штамма. Разработанный подход позволяет получить культуру вакцинного штамма чумного микроба, обладающего высокой иммуногенностью, без использования живого организма (анимализации), клеточных культур. Вопрос о молекулярных механизмах этого воздействия является предметом дальнейших исследований.

Исследование выполнено при поддержке бюджетного финансирования в рамках темы НИР № AAAA-A16-118011590103-A.

The research was carried out with the support of budgetary funding within the framework of research project No. AAAA-A16-118011590103-A.

Литература

1. 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, 2020. 299 с.
2. Shi L., Yang G., Zhang Z., et al. Reemergence of human plague in Yunnan, China in 2016 // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, N 6:e0198067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198067>
3. Kehrman J., Popp W., Delgermaa B., et al. Two fatal cases of plague after consumption of raw marmot organs. *Emerg Microbes Infect.* 2020. Vol. 9, N 1. P. 1878–1880. [DOI 10.1080/22221751.2020.1807412](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1807412)
4. Профилактика чумы. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.3465-17. Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. 2017. № 4. С. 3–21.
5. WHO Workshop Meeting Report «Efficacy trials of Plague Vaccines: endpoints, trial design, site selection». 2018, INSERM, Paris, 12 p. https://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/PlagueVxeval_FinalMeetingReport.pdf?ua=1
6. Demeure C.E., Dussurget O., Fiol G.M., et al. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics // *Genes and Immunity*. 2019. Vol. 20. P. 357–370. <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0065-0>
7. Балахонов С. В., Попова А. Ю., Мищенко А. И. и др. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республике Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты. Проблемы особо опасных инфекций. 2016. № 1. С. 55–60. [DOI 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-1-55-60)
8. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Некрасов А. В. и др. Полиоксидоний: Механизм действия и клиническое применение. Медицинская иммунология. 2000. Т. 2, № 3. С. 271–278.

Выбор точек мониторинга численности и инфицированности основных переносчиков вируса Западного Нила в Волгоградской области

Н. В. Бородай*, А. В. Несговорова, В. К. Фомина, А. К. Мендыгалиева,
А. А. Батулин, Д. Н. Никитин, Е. В. Путинцева

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора, г. Волгоград

Резюме

Актуальность. С 1999 г. в Волгоградской области регистрируют заболеваемость населения лихорадкой Западного Нила. Основными переносчиками вируса Западного Нила (ВЗН) на территории России являются комары *Cx. pipiens* L. и *Cx. modestus* Fic. Объективно оценивать энтомологическую ситуацию и уровень инфицированности этих видов в рамках эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила возможно только на биотопах с достаточно высокими показателями численности комаров, поэтому выбор мест размещения точек отбора проб является актуальной задачей. **Цель.** Анализ показателей средней численности, приуроченности и инфицированности основных переносчиков вируса Западного Нила – комаров *Cx. pipiens* L. и *Cx. modestus* Fic. на различных открытых биотопах Волгоградской области для обоснования выбора оптимальных точек энтомологического мониторинга. **Материалы и методы.** В 2015–2019 гг. проводили с мая по август (в третью декаду каждого месяца) отлов и учет численности комаров в пойменном лесу, на приусадебном участке, на дачном участке и на берегу водоема. За единицу учета принимали количество комаров, собранных в обе ловушки за ловушко-ночь. Среднюю численность, индекс приуроченности и уровень инфицированности определяли общепринятыми методами. Выявление РНК вируса Западного Нила в образцах суспензий пулов комаров проводили методом ОТ-ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс WNV-FL». **Результаты.** С 2015 г. по 2019 г. за 80 ловушко-ночей на выбранных стационарных точках Волгоградской области было собрано 17 468 комаров рода *Culex*: 8258 экз. – *Cx. pipiens* L., 9210 экз. – *Cx. modestus* Fic. Средняя численность *Cx. pipiens* L. составляла: в пойменном лесу – 4,6 особей за 1 ловушко-ночь; на приусадебном участке – 183,9; на дачном участке – 30,2; на берегу водоема – 194,3. Средняя численность *Cx. modestus* Fic. составляла: в пойменном лесу – 5,2 особи за 1 ловушко-ночь; на приусадебном участке – 8,3; на дачном участке – 2,5; на берегу водоема – 444,6. Индекс приуроченности *Cx. pipiens* L. был высоким на берегу водоема и на приусадебном участке (47,1% и 44,5% соответственно), значительно ниже – на дачном участке (7,3%) и в пойменном лесу (1,1%). Инфицированы ВЗН были 5,4% *Cx. pipiens* L., собранных на приусадебном участке, 3,6% – на дачном участке, 2,2% – на берегу водоема, в пойменном лесу инфицированные особи не выявлены. РНК ВЗН в пробах от комаров *Cx. modestus* Fic. обнаружена только в особях, отловленных на берегу водоема. Уровень их инфицированности составил 1,2%. **Выводы.** Для мониторинга численности и инфицированности комаров вида *Cx. pipiens* L. точки учета и отбора следует размещать в открытых стациях на приусадебных участках в населенных пунктах, берегах водоемов и на дачных участках. Энтомологический мониторинг за *Cx. modestus* Fic. рекомендуем осуществлять только на берегах водоемов по урезу воды в тростниковых зарослях. Размещение точек мониторинга численности и инфицированности основных переносчиков ВЗН в пойменном лесу нецелесообразно.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, переносчик, точки отбора, численность, приуроченность, инфицированность
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Бородай Н. В., Несговорова А. В., Фомина В. К. и др. Выбор точек мониторинга численности и инфицированности основных переносчиков вируса Западного Нила в Волгоградской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 20–27. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-20-27>.

Благодарности: авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Федоровой М. В. за рекомендации по использованию автоматической ловушки «ЛовКом-1».

Selection of Monitoring points for the Number and Infectivity of the Main Vectors of West Nile Virus in the Volgograd Region
NV Boroday**, AV Nesgovorova, VK Fomina, AK Mendygaliyeva, AA Baturin, DN Nikitin, EV Putinceva
Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia

* Для переписки: Бородай Наталья Владимировна, старший научный сотрудник сектора эпизоотологического мониторинга, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, 7. +7 (8442) 393348, факс: +7 (8442) 393336, vari2@sprint-v.com.ru. ©Бородай Н. В. и др.

** For correspondence: Boroday Federal Government Health Institution "Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, st. Golubinskaya, Volgograd, 400131, Russia. +7 (8442) 393348, vari2@sprint-v.com.ru. © Boroday NV et al.

Abstract

Relevance. Since 1999, the incidence of West Nile fever has been recorded in the Volgograd region. The main vectors of West Nile virus in Russia are *Cx. pipiens* L. and *Cx. modestus* Fic. An objective assessment of the entomological situation and infection rate of these species within the framework of epidemiological surveillance of West Nile fever is possible only in biotopes with sufficiently high numbers of mosquitoes; therefore, the choice of sampling points is an urgent task. **Purpose of the study.** Analysis of the West Nile virus main vectors - mosquitoes *Cx. pipiens* L. and *Cx. modestus* Fic. average number, occurrence and infection rate at the various open biotopes of the Volgograd region to justify the choice of optimal points for entomological monitoring. **Materials and methods.** The catching and accounting of the mosquitoes' number was carried out in 2015–2019 from May to August in the third decade of each month in a floodplain forest, at a personal plot, a summer cottage and on bank of water body. To catch mosquitoes, automatic traps Mosquito Magnet Executive and LovKom-1 were used. The accounting unit was the number of mosquitoes collected in both traps per trap-night. The average number, the index of occurrence and infection rate were determined by generally accepted methods. Detection of West Nile virus RNA in samples of mosquito pool suspensions was performed by RT-PCR using the AmpliSense WNV-FL reagent kit. The results were statistically processed using Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA). **Results.** In the 2015-2019 period, 17468 mosquitoes of the genus *Culex*: 8258 species – *Cx. pipiens* L., 9210 species – *Cx. modestus* Fic. were collected in over than 80 trap nights at the selected stationary points of the Volgograd region. Average number of *Cx. pipiens* L. was: in the floodplain forest – 4.6 individuals per 1 trap-night; at the personal plot – 183.9; at the summer cottage – 30.2; on the bank of water body – 194.3. Average number of *Cx. modestus* Fic. was: in the floodplain forest – 5.2 individuals per 1 trap-night; at the personal plot – 8.3; at the summer cottage – 2.5; on the bank of water body – 444.6. Occurrence index *Cx. pipiens* L. was high on the bank of water body and at the personal plot (47.1% and 44.5%, respectively), much lower – at the summer cottage (7.3%) and in the floodplain forest (1.1%). Level of WNV infection among *Cx. pipiens* L. on a personal plot was 5.4%, on a summer cottage – 3.6%, on the bank of water body – 2.2%. No infected samples were found among *Cx. pipiens* L. collected from the floodplain forest. WNV RNA in samples from mosquitoes *Cx. modestus* Fic. found only in individuals caught on the bank of water body. Their infection rate was 1.2%. **Discussion.** Ecological plasticity of *Cx. pipiens* L. mosquitoes allows them to live in settlements and near water bodies. Mosquitoes of the species *Cx. modestus* Fic. do not fly away from ponds, breeding places. **Conclusion.** High numbers and occurrence of the *Cx. pipiens* L. mosquitoes were observed at a personal plot within the city and on the bank of water body, *Cx. modestus* Fic. – on the bank of water body. WNV RNA positive samples were detected from mosquitoes collected at the personal plot, the summer cottage and on the bank of water body. To monitor the number and infection rate among *Cx. pipiens* L., points of registration and sampling should be placed in open stations on personal plots in settlements, banks of water bodies and summer cottages. We recommend to carry entomological monitoring for *Cx. modestus* Fic. out only on the banks of water bodies along the water's edge in reed thickets. The placement of the main WNV vectors number and infection rate monitoring points in the floodplain forest is not advisable.

Keywords: West Nile fever, vector, sampling points, number, occurrence, infection rate

No conflict of interest to declare.

For citation: Boroday NV, Nesgovorova AV, Fomina VK et al. Selection of the points for monitoring the main West Nile virus vectors' number and infection rate in the Volgograd region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 20–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-20-27>.

Введение

С 1999 г. в Волгоградской области регистрируют заболеваемость населения лихорадкой Западного Нила (ЛЗН). Резервуарами возбудителя данной арбовирусной инфекции являются птицы, переносчиками – кровососущие комары (*Diptera, Culicidae*). Естественные водоемы области и их побережья характеризуются большим видовым разнообразием птиц и кровососущих комаров, участвующих в энзоотичном цикле вируса Западного Нила (ВЗН). В условиях жаркого климата на приусадебных и дачных участках население хранит запасы воды для полива в различных емкостях, оборудует места отдыха небольшими бассейнами и декоративными водоемами. Такие искусственные водоемы при редкой смене воды в них становятся местами выплода комаров. Интенсивность передачи ВЗН в природе оценить довольно сложно, поскольку она зависит как от численности популяций переносчиков, так и от ряда других факторов: поведения комаров и наличия для них альтернативных источников питания,

временного и пространственного распределения, иммунологического статуса резервуарных хозяев-птиц [1]. Контроль численности и инфицированности основных переносчиков ВЗН являются важными звеньями энтомологического мониторинга в рамках эпидемиологического надзора за ЛЗН и планирования профилактических мероприятий [2]. Основными переносчиками ВЗН на территории России являются комары рода *Culex*, отбор и учет численности которых рекомендовано проводить в открытых станциях [3]. Наиболее многочисленными видами этого рода на эндемичных по ЛЗН территориях являются *Cx. modestus* и *Cx. pipiens* [4]. Объективно оценивать энтомологическую ситуацию и уровень инфицированности основных переносчиков возможно только на биотопах с достаточно высокими показателями численности последних, поэтому выбор мест размещения точек отбора проб так важен при эпиднадзоре за ЛЗН.

Цель исследования – анализ показателей средней численности, приуроченности и инфицированности

Original Articles

основных переносчиков вируса Западного Нила – комаров *Cx. pipiens* L. и *Cx. modestus* Fic. на различных открытых биотопах Волгоградской области для обоснования выбора оптимальных точек энтомологического мониторинга.

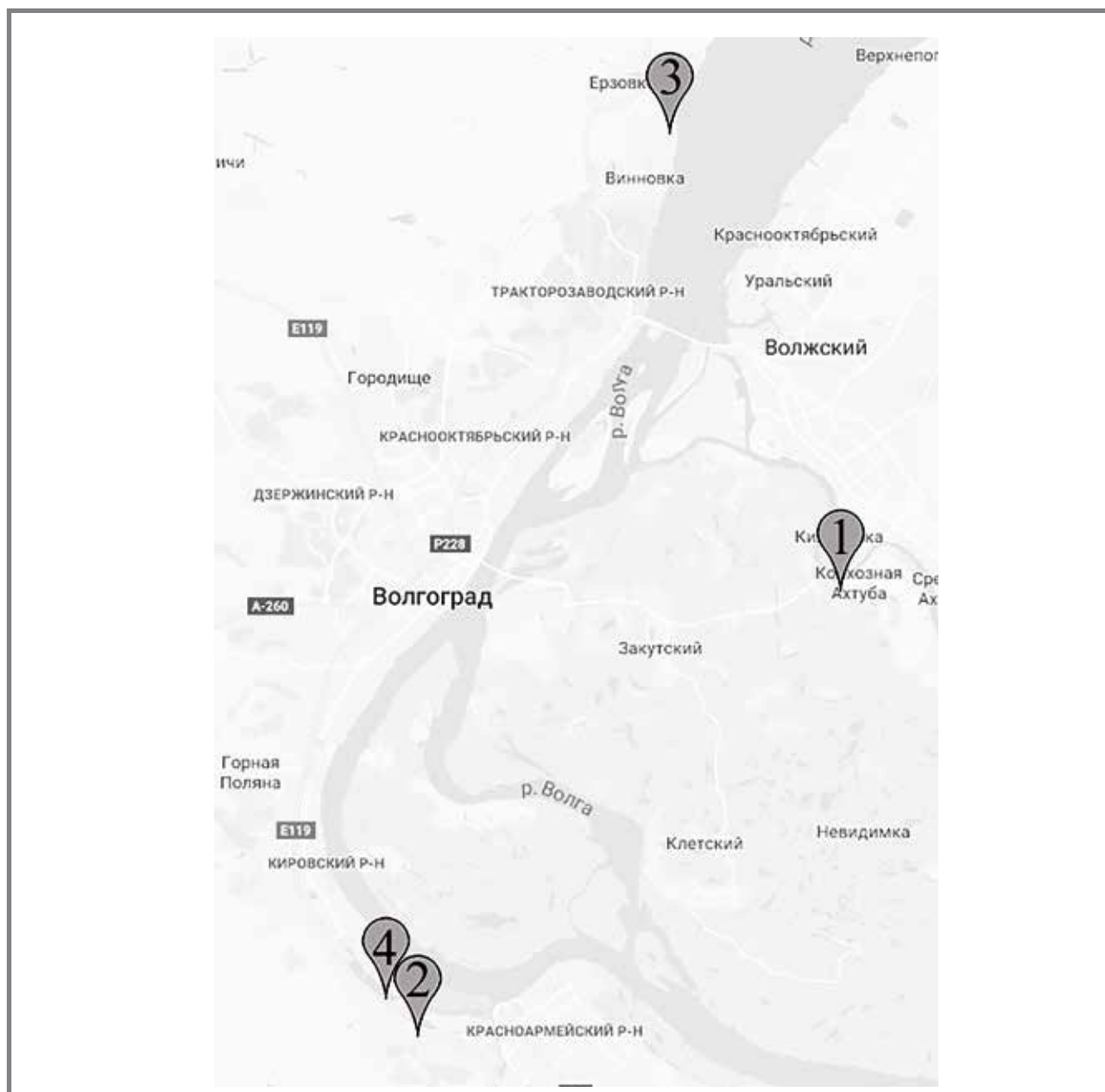
Материалы и методы

Мониторинговые точки намечались с учетом данных эпидемиологических исследований, анализ которых показал, что заражение больных ЛЗН в Волгоградской области происходило в основном по месту постоянного проживания, в рекреационных зонах, на дачах и берегах водоемов [5–7]. При выборе конкретных стационарных точек мониторинга ориентировались также на

локацию наиболее часто посещаемых населением в эпидсезон мест. Отлов и учет численности комаров проводили в 2015–2019 гг. с мая по август (в третью декаду каждого месяца) в следующих точках: 1) пойменный лес в 200 м от р. Ахтуба в Среднеахтубинском районе области; 2) приусадебный участок в поселке им. Сакко и Ванцетти с частной застройкой в Красноармейском районе г. Волгограда; 3) берег большого замкнутого постоянного водоема «Лесобаза» с тростниковыми зарослями по периметру в Красноармейском районе г. Волгограда; 4) дачный участок в садоводческом народном товариществе «Мелиоратор» в Городищенском районе области (рис. 1). В каждой точке проведено по 20 учетов. Закрытые

Рисунок 1. Расположение стационарных точек отлова комаров: 1 – пойменный лес, 2 – приусадебный участок, 3 – дачный участок, 4 – берег водоема

Figure 1. Location of stationary catching points of mosquitoes: 1 – floodplain forest, 2 – personal plot, 3 – summer cottage, 4 – bank of water body



станции (затопленные подвалы) нами не рассматривались, т. к. жилищный фонд многоквартирных домов после вспышек ЛЗН в регионе был приведен в должное санитарное состояние и постоянных подтоплений за исследованный период в них не регистрировалось.

Для отбора комаров были использованы автоматические ловушки Mosquito Magnet Executive (Woodstream Corporation, США) и ЛовКом-1, (ООО «ПроТехноСистемс», Россия). В качестве аттрактанта в ловушках использовали Октонол (Woodstream Corporation, США). Источником углекислого газа, имитирующего дыхание человека, в Mosquito Magnet Executive являлся продукт разложения пропана (ОАО «Газпром», Россия), в ЛовКом-1 – сухой лед (ООО «Вайс», Россия). За единицу учета принимали количество комаров, собранных в обе ловушки за ловушко-ночь (с 20.00 ч текущих суток до 8.00 ч следующих). Средняя численность определялась путем деления общего количества особей, собранных в ловушки, на количество ловушко-ночей в этой точке. Сетки с отловленными комарами доставляли в лабораторию в термоконтейнерах («Термо-Конт МК», Россия) с хладоэлементами. Комаров с целью обездвиживания помещали в морозильную камеру с температурой –20 °С на 5–7 минут, определяли до вида по руководству Гущевича [8] и фасовали пулы на холоде от 2 до 30 особей. Пулы помещали в микроцентрифужные пробирки (Eppendorf, Германия) и готовили суспензии в физиологическом растворе. Выявление РНК вируса Западного Нила в образцах суспензий пулов комаров проводили методом ОТ-ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс WNV-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Уровень инфицированности на каждом биотопе определяли путем выделения доли положительных проб от количества исследованных (в %). Для определения индекса

приуроченности вычисляли долю населения вида на биотопе по отношению к суммарному обилию данного вида на всех биотопах (в %) [9].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Excel 2016 (Корпорация Майкрософт, США). Вычислялись показатели средней численности, уровня инфицированности и индекса приуроченности комаров *Cx. pipiens* L. и *Cx. modestus* Fic.

Результаты и обсуждение

С 2015 г. по 2019 г. за 80 ловушко-ночей на выбранных стационарных точках Волгоградской области было собрано 17 468 комаров рода *Culex*: 8258 экз. – *Cx. pipiens* L., 9210 экз. – *Cx. modestus* Fic. (табл. 1).

Средняя численность комаров *Cx. pipiens* L. и *Cx. modestus* Fic. на различных биотопах значительно отличалась (рис. 2). Данный показатель был высоким для комаров *Cx. pipiens* L., отловленных на берегу водоема и на приусадебном участке в г. Волгограде. На дачном участке этот показатель был ниже, чем на берегу водоема и приусадебном участке в 6,4 и 6,1 раза соответственно. Наименьшее значение средней численности *Cx. pipiens* L. было установлено для пойменного леса. Средняя численность *Cx. modestus* Fic. на берегу водоема была выше, чем в пойменном лесу, на приусадебном и дачном участках в 86, 54 и 178 раза соответственно.

При проведении сравнительных учетов также была выявлена приуроченность комаров видов *Cx. pipiens* L. и *Cx. modestus* Fic. к различным биотопам. Показателем, характеризующим степень участия различных единиц среды в размещении вида, является индекс приуроченности (ИП). Анализ полученных данных показал, что наибольшей экологической пластичностью по отношению к обитанию в различных биотопах обладает *Cx. pipiens* L. В основном комары этого вида

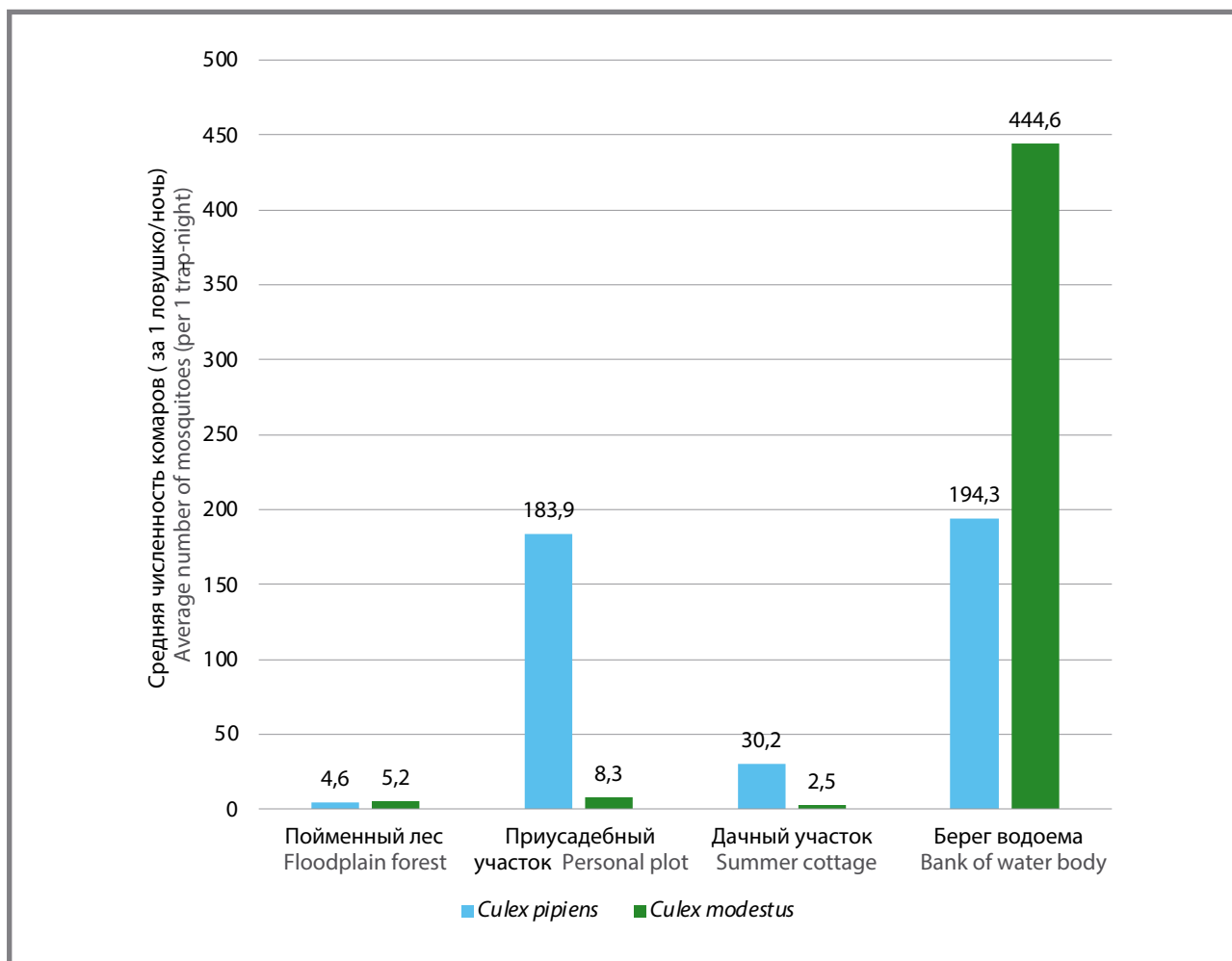
Таблица 1. Количество и результаты исследования на наличие РНК ВЗН комаров видов *Culex pipiens* L. и *Culex modestus* Fic. с различных биотопов Волгоградской области

Table 1. The number and results of the study for the presence of RNA WNV mosquitoes of the species *Culex pipiens* L. and *Culex modestus* Fic. from various biotopes of the Volgograd region

Биотоп Biotope	Количество собранных комаров Number of collected mosquitoes		Количество исследованных на ВЗН пулов/ количество положительных результатов Number of pools tested at WNV / number of positive results	
	<i>Cx. pipiens</i> L.	<i>Cx. modestus</i> Fic.	<i>Cx. pipiens</i> L.	<i>Cx. modestus</i> Fic.
Пойменный лес Floodplain forest	91	103	13/0	15/0
Приусадебный участок Personal plot	3678	166	147/8	24/0
Дачный участок Summer cottage	603	49	28/1	6/0
Берег водоема bank of water body	3886	8892	139/3	329/4
Итого/Total	8258	9210	327/12	374/4

Рисунок 2. Средняя численность комаров *Culex pipiens* L. и *Culex modestus* Fic. на различных биотопах за 1 ловушко-ночь

Figure 2. Average abundance of *Culex pipiens* L. and *Culex modestus* Fic. mosquitoes in different biotopes for 1 trap-night



приурочены к приусадебному участку и постоянно-му водоему, значительно реже они встречаются на дачном участке, единично – в пойменном лесу (рис. 3).

Комары вида *Cx. modestus* Fic. приурочены почти исключительно к тростниковым зарослям на берегу водоема (рис. 4).

Количественной характеристикой зараженности популяции переносчика возбудителем является уровень инфицированности. Определение этого показателя имеет большое значение для оценки риска заражения населения. Положительные на наличие РНК ВЗН пробы были выявлены от комаров, отловленных на берегу водоема, приусадебном и дачном участках (см. табл. 1). Уровень инфицированности ВЗН *Cx. pipiens* L. на приусадебном участке составил 5,4%, на дачном – 3,6%, на берегу водоема – 2,2%, в пойменном лесу – не выявлено. РНК ВЗН в пробах от комаров *Cx. modestus* Fic. обнаружена только в особях, отловленных на берегу водоема, их инфицированность составила 1,2%.

На сегодняшний день актуальной задачей является совершенствование энтомологического

мониторинга за основными переносчиками ВЗН. Распространение комаров-переносчиков и предпочтение ими различных биотопов для обитания и нападения на прокормителей определяются в первую очередь экологическими особенностями видов.

Cx. pipiens включает две формы, или экотипа (биотипа): *pipiens* и *molestus*. При незначительных морфологических различиях они хорошо различаются по эколого-физиологическим особенностям. Форма *molestus* характеризуется автогенной (развитием первой порции яиц без кровососания), стеногамией (спариванием в небольшом пространстве) и гомодинамным развитием (отсутствием диапаузы). Форму *pipiens* отличают неспособность к автогенному овогенезу, эвригамия (спаривание возможно только при отсутствии значительных пространственных ограничений) и способность формировать репродуктивную диапаузу [10]. Основными местами развития преимагинальных стадий *Cx. pipiens f. pipiens* являются открытые стоячие водоемы с относительно чистой водой: прибрежная часть прудов, озер, водохранилищ. Но встречаются

Рисунок 3. Индекс приуроченности (%) комаров вида *Cx. pipiens* L. на различных биотопах
Figure 3. Index of the occurrence (%) of mosquito species *Cx. pipiens* L. in different biotopes

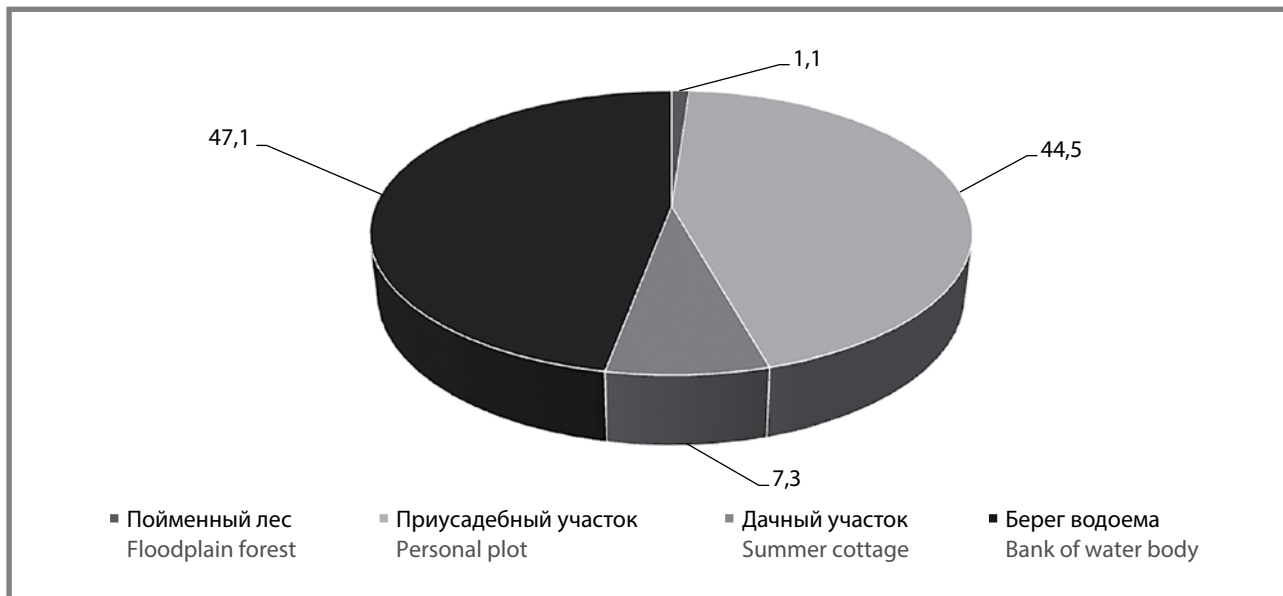


Рисунок 4. Индекс приуроченности (%) комаров вида *Cx. modestus* Fic. на различных биотопах
Figure 4. Index of the occurrence (%) of mosquito species *Cx. modestus* Fic. in different biotopes



они и в водоемах, загрязненных органическими отходами. От мест выплода комары этой формы могут разлетаться на расстояние до 2 км. *Cx. pipiens f. molestus* развиваются в разнообразных искусственных скоплениях воды в подвалах, тоннелях метро, на чердаках, трассах теплоцентралей, купальных бассейнах, в бочках, фонтанах. Личинки обитают в воде, загрязненной органическими, растительными и технологическими отходами, вплоть до сточных вод канализационной системы. В замкнутых помещениях при отсутствии добычи популяция *Cx. pipiens f. molestus* может поддерживаться за счет автогенных кладок [11]. В исследованиях, проведенных на территории Волгоградской области в 2012 г., было показано, что обе формы могут

быть инфицированы ВЗН, а также выявлено широкое расселение комаров формы *molestus* в открытые городских и загородных биотопах [4]. Таким образом, экологическая пластичность комаров вида *Cx. pipiens* L. позволяет им обитать в населенных пунктах и у водоемов.

Высокие показатели численности и приуроченности *Cx. pipiens* L. на берегу хорошо прогреваемого, заросшего тростниками водоема «Лесобазы» обусловлены близостью к местам развития преимагинальных фаз с благоприятными условиями. Заражение *Cx. pipiens* L. на берегу водоема с тростниковыми зарослями происходит, вероятно, за счет контакта с инфицированными лимнофильными птицами. На приусадебном участке высокая

численность этого вида поддерживается за счет особей, выплывших в большом естественном водоеме «Сарепта» (расположенном в 500 м от данной точки), в емкостях с запасами воды на территории поселка частного сектора и в затопленных подвалах многоквартирных домов, находящихся в непосредственной близости от усадьбы. Индекс приуроченности *Cx. pipiens* L. на приусадебном участке был значительно выше, чем в пойменном биотопе и на дачном участке. Уровень инфицированности также был выше, чем на других точках, т.к. в энзотичный цикл здесь вовлекаются как дикие, так и домашние птицы.

Местами выплыва *Cx. pipiens* L. на дачном участке являются, вероятно, только заполненные застоявшейся водой искусственные резервуары: бочки, емкости, ведра, ванны, небольшие бассейны, декоративные миниводоемы. В 50 м от дачного участка находится Волгоградское водохранилище, но выплыва комаров в нем не происходит, т.к. условия для развития личинок неблагоприятны (сильный волновой, течение, отсутствие водной растительности). Поэтому на дачном участке наблюдалась невысокая численность *Cx. pipiens* L. Индекс приуроченности вида был более чем в 6 раз ниже, чем на берегу водоема «Лесобазы» и приусадебного участка в городе. Тем не менее, энтомологическим службам целесообразно иметь на подобном биотопе точку мониторинга, т.к. уровень инфицированности комаров здесь достаточно высок, а в летний период велика вероятность контактов населения с переносчиками. Заражение комаров здесь возможно как при контакте с различными птицами на территории дачного общества, так и с лимнофильными – на берегу водохранилища.

В пойменном лесу численность *Cx. pipiens* L., вероятно, поддерживается только за счет заноса с ветром единичных особей с постоянного водоема и дачных участков, расположенных в 2 км от точки. Вероятность передачи ВЗН здесь при такой низкой численности переносчиков минимальна. Индекс приуроченности *Cx. pipiens* L. на данном биотопе оказался также самым низким.

Комары *Cx. modestus* Fic. выплывают в водоемах с обильной растительностью по берегам, в прибрежных участках озер, болот, в разливах

оросительной системы, на рисовых полях. Личинки могут развиваться в солоноватой воде с небольшой степенью минерализации. Имаго очень влаголюбивы [11], они не разлетаются от мест выплыва и нападают почти исключительно в тростниках по урезу воды в водоеме.

Высокая численность *Cx. modestus* Fic. была зафиксирована только на берегу водоема. Индекс приуроченности превысил в этой точке 96%, что соответствует биологическим особенностям комаров этого вида. В пойменный лес, на приусадебный и дачный участок комары *Cx. modestus* Fic. были занесены, скорее всего, с потоками воздуха при сильном ветре. Инфицированные ВЗН особи этого вида обнаружены только на берегу водоема, где возможны контакты с зараженными лимнофильными птицами. Именно на этом биотопе возможен сбор комаров *Cx. modestus* Fic. в количестве, необходимом для выявления вируса на обследуемой территории.

Стоит отметить, что не все водоемы заселяются личинками комаров рода *Culex*, поэтому при выборе точки отбора необходимо проводить учет численности преимагинальных фаз развития и учитывать продуктивный потенциал постоянных и искусственных водоемов на исследуемой территории.

Заключение

Высокие показатели численности и приуроченности комаров вида *Cx. pipiens* L. наблюдались на приусадебном участке в черте города и берегу водоема, вида *Cx. modestus* Fic. – на берегу водоема. Положительные на наличие РНК ВЗН пробы выявлены от комаров, собранных на приусадебном участке, на дачном участке и берегу водоема. Для мониторинга численности и инфицированности комаров вида *Cx. pipiens* L. точки учета и отбора следует размещать в открытых стациях на приусадебных участках в населенных пунктах, берегах водоемов и на дачных участках. Энтомологический мониторинг за *Cx. modestus* Fic. рекомендуем осуществлять только на берегах водоемов по урезу воды в тростниковых зарослях. Размещение точек мониторинга численности и инфицированности основных переносчиков ВЗН в пойменном лесу нецелесообразно.

Литература

1. Chaskopoulou A., L'Ambert G., Petric D., Bellini R., Zgomba M., Groen T. A., et al. Ecology of West Nile virus across four European countries: review of weather profiles, vector population dynamics and vector control response. *Parasites Vectors*. 2016;9:482.
2. Алексейчик И. О., Бородай Н. В., Смелянский В. П. и др. Энтомологический мониторинг за переносчиками лихорадки Западного Нила в Волгоградской области. *Пест-Менеджмент*. 2019. № 1 (109). С. 9–14.
3. Федорова М. В., Бородай Н. В. О необходимости и путях совершенствования энтомологического мониторинга при эпидемиологическом надзоре за лихорадкой Западного Нила. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2017. №2. С. 37–42.
4. Федорова М. В., Бородай Н. В., Шайкевич Е. В. Особенности пространственного распределения и зараженность вирусом Западного Нила комаров *Culex pipiens* L. в Волгоградской области во время вспышки лихорадки Западного Нила. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2015. №1. С.36–42.
5. Сборник материалов по вспышке лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2010 году. Волгоград: Волга-Паблицер; 2011.
6. Лихорадка Западного Нила. Топорков А. В., Викторов Д. В., Смелянский В. П. и др., ред. Волгоград: Волга-Пресс; 2017.
7. Путинцева Е. В., Смелянский В. П., Алексейчик И. О. и др. Итоги мониторинга возбудителя лихорадки Западного Нила в 2017 г. на территории Российской Федерации. Прогноз развития ситуации в 2018 г. в России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018. № 1. С. 56–62.
8. Гущев А. В., Мончадский А. С., Штакельберг А. А. Комары (Семейство Culicidae). В. серии: Фауна СССР. Насекомые двукрылые. Л.: Наука; 1970. Т. III, вып. 4.
9. Балашов Ю. С. Паразитизм клещей и насекомых на наземных позвоночных. Санкт-Петербург. Наука; 2009.

10. Виноградова Е. Б., Ившина Е. В., Шайкевич Е. В. Изучение биотопического распределения комаров *Culex pipiens* L. (Diptera, Culicidae) в Закавказье с применением молекулярных методов их идентификации. *Энтомологическое обозрение*. 2012. Т. 91. № 3. С. 492–497.
11. Ганушкина Л. А., Дремова В. П. Комары р. *Culex*, характеристика отдельных видов, эпидемиологическое значение, контроль численности. Сообщение 1. Характеристика рода *Culex*, отдельных видов, эпидемиологическое значение. *РЭТ-инфо*. 2006. № 4. С. 7–10

References

1. Chaskopoulou A., L'Ambert G., Petric D., et al. Ecology of West Nile virus across four European countries: review of weather profiles, vector population dynamics and vector control response. *Parasites Vectors*. 2016;9:482. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1736-6>
2. Alekseychik I.O., Borodai N.V., Smelyansky V.P., et al. Entomological monitoring of vectors of West Nile fever in the Volgograd region. *Pest Management*. 2019;1(109):9–14 (In Russ). doi:10.25732/PM.2019.109.1.002
3. Fedorova M.V., Borodai N.V. On the necessity and ways to improve the entomological monitoring in the epidemiological surveillance for West Nile fever. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 2017;2:37–42 (In Russ).
4. Fedorova M.V., Borodai N.V., Shaikevich E.V. The spatial distribution and infection of *Culex pipiens* L. mosquitoes with Western Nile virus in the Volgograd region. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 2015;1:36–42 (In Russ).
5. Collection of materials on the outbreak of West Nile fever in the Russian Federation in 2010. Volgograd.Volga-Publisher. 2011 (In Russ).
6. West Nile virus. Ed.: Toporkov A.V., Victorov D.V., Smelyansky V.P., et al. Volgograd. Volga-Press. 2017 (In Russ).
7. Putintseva E.V., Smelyansky V.P., Alekseychik I.O., et al. Results of Monitoring over the West Nile Fever Pathogen in the Territory of the Russian Federation in 2017. Forecast of Epidemic Situation Development in Russia in 2018. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018;1:56–62 (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-56-62>
8. Gutsevich A.V., Monchadskiy A.S., Shtakel'berg A.A. Mosquitoes (Family Culicidae). In the series: Fauna of the USSR. Diptera insects. L.: Science; 4th ed. 1970; III (In Russ).
9. Balashov Yu. S. Acari and Insect parasitism on terrestrial vertebrates. St. Petersburg: Science. 2009 (In Russ).
10. Vinogradova E.B., Ivshina E.V., Shaikevich E.V. A study of the of the mosquito *Culex pipiens* L. (Diptera, Culicidae) population structure in Transcaucasus by molecular methods of identification. *Entomological Review*. 2012;91(3):492–497 (In Russ).
11. Ganushkina L.A., Dremova V.P. Mosquitoes of *Culex*, description of some species, epidemiological significance, pest control. Report No1. Description of genus *Culex* and some species, epidemiological significance. *RET-INFO*. 2006;4:7–10 (In Russ).

Об авторах

- **Наталья Владимировна Бородай** – старший научный сотрудник сектора эпизоотологического мониторинга ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-2076-5276.
- **Анна Владимировна Несговорова** – научный сотрудник сектора эпизоотологического мониторинга ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-5810-8864.
- **Валерия Константиновна Фомина** – научный сотрудник сектора эпизоотологического мониторинга ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-6081-4052.
- **Айна Кеннжеовна Мендыгалиева** – научный сотрудник сектора эпизоотологического мониторинга ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-3862-9133
- **Артем Александрович Батури** – научный сотрудник лаборатории генодиагностики Волгоградского НИ противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-9510-7246.
- **Дмитрий Николаевич Никитин** – научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и противоэпидемического обеспечения ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-6940-0350.
- **Елена Викторовна Путинцева** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и противоэпидемического обеспечения ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Волгоград. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-9368-6165.

Поступила: 21.05.2021. Принята к печати: 10.11.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natal'ya V. Boroday** – Senior Researcher, Epizootic Monitoring Sector of Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-2076-5276.
- **Anna V. Nesgovorova** – Acting Researcher, Epizootic Monitoring Sector of Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-5810-8864.
- **Valeriya K. Fomina** – Researcher, Epizootic Monitoring Sector of Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-6081-4052.
- **Ayna K. Mendygaliyeva** – Researcher, Epizootic Monitoring Sector, of Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-3862-9133.
- **Artem A. Baturin** – Researcher, Laboratory of Genodiagnostics of Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-9510-7246.
- **Dmitriy N. Nikitin** – Acting Researcher of the Laboratory for Epidemiological Analysis and Anti-Epidemic Support of Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0001-6940-0350.
- **Elena V. Putinceva** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory for Epidemiological Analysis and Anti-Epidemic Support of Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd, Russia. +7 (8442) 39-33-48, vari2@sprint-v.com.ru. ORCID 0000-0002-9368-6165.

Received: 21.05.2021. Accepted: 10.11.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Многоуровневый мониторинг приверженности прививкам различных групп населения в условиях пандемии COVID-19: проблемные вопросы

А. А. Голубкова^{1,2}, Т. А. Платонова^{*3}, Т. А. Семенов^{4,5}, С. С. Смирнова^{6,7},
А. Д. Никитская⁸, М. В. Чикунова⁷

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

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

⁴ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

⁵ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

⁶ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

⁸ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва

Резюме

Введение. Несмотря на значительные успехи вакцинопрофилактики многих инфекционных заболеваний, ряд организационных вопросов по-прежнему остается в зоне особого внимания. Одним из них является обеспечение своевременности и полноты охвата прививками в декретированных возрастных группах, что возможно только при высоком уровне приверженности населения вакцинации. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) достижение высокого уровня охвата населения прививками Национального календаря профилактических прививок приобретает особую актуальность. **Цель.** С использованием современных онлайн-ресурсов провести оценку приверженности прививкам населения для разработки эффективных технологий управления коммуникативными рисками при организации иммунопрофилактики в условиях пандемии COVID-19. **Материалы и методы.** Для оценки приверженности различных групп населения и профессиональных контингентов крупного промышленного города вакцинопрофилактике на начальном этапе был проведен опрос 965 родителей, а в последующем – опрос 2632 сотрудников медицинских организаций, в том числе в период до пандемии COVID-19 – 1422 человек, в «первую волну» пандемии – 572 и во «вторую волну» – 638 человек. Для оперативного получения необходимой информации были применены современные электронные онлайн-ресурсы (Google-формы, корпоративные электронные почты, мессенджеры «WhatsApp», «Telegram», социальные сети «Facebook», «Instagram», «ВКонтакте»). В работе использованы социологический и статистический методы исследования. **Результаты и обсуждение.** При оценке отношения родителей к вакцинации установлено, что 78,8% респондентов были настроены к прививкам положительно, 14,6% сомневались в их эффективности и безопасности, 6,6% отрицали их необходимость. Основным источником информации, формирующим отношение к прививкам родителей, было мнение медицинских работников. При опросе 1422 медицинских сотрудников было выявлено 190 человек (13,3%), негативно относящихся к вакцинации. При оценке приверженности сотрудников медицинских организаций вакцинопрофилактике новой коронавирусной инфекции отношение к прививке было неоднозначным, особенно в группе среднего медицинского персонала и сотрудников немедицинских специальностей женского пола, которые являются потенциальной группой риска по формированию негативного отношения к прививкам и могут выступить в роли «лидеров мнений» по этому вопросу для других категорий населения. **Заключение.** Показано, что применение современных технологий и программных средств позволяет проводить анализ большого массива данных для решения задач преодоления коммуникативных рисков. Полученные результаты нацеливают на необходимость оперативного проведения коррекционных мероприятий в части внедрения образовательных программ по повышению приверженности вакцинопрофилактике, особенно в группах потенциального риска заболевания, в том числе среди медицинских работников.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, COVID-19, мониторинг приверженности, коммуникативные риски, электронные онлайн-ресурсы

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Платонова Татьяна Александровна – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д. 113. +7 (343) 344-27-67, доб. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill. 1990@inbox.ru. ©Платонова Т. А. и др.

Для цитирования: Голубкова А. А., Платонова Т. А., Семенов Т. А. и др. Многоуровневый мониторинг приверженности прививкам различных групп населения в условиях пандемии COVID-19: проблемные вопросы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 28–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-28-36>.

Multi-Level Monitoring of Vaccination Adherence of Various Population Groups in the Context of the COVID-19 Pandemic: Problematic Issues

AA Golubkova^{1,2}, TA Platonova^{*3}, TA Semenenko^{4,5}, SS Smirnova^{6,7}, AD Nikitskaya⁸, MV Chikunova⁷

¹ Central research Institute of epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³ European medical center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia

⁴ ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, Russia

⁵ The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Healthcare the Russian Federation, Moscow, Russia

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare the Russian Federation, Moscow, Russia

⁷ Ural state medical University, Yekaterinburg, Russia

⁸ City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Despite significant progress in the prevention of many infectious diseases, a number of organizational issues remain in the area of special attention. One of them is to ensure the timeliness and completeness of vaccination coverage in the decreed age groups, which is possible only with a high level of public commitment to vaccination. During the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19), achieving a high level of vaccination coverage of the National Calendar of Preventive vaccinations is of particular relevance. **Aim.** Using state-of-the-art online resources, assess population vaccination adherence to develop effective communication risk management technologies for immunoprophylaxis in the COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** To assess the commitment of various population groups and professional contingents of a large industrial city to vaccine prevention, a survey of 965 parents was conducted at the initial stage, and subsequently a survey of 2,632 employees of medical organizations, including 1,422 people in the period before the COVID - 19 pandemic, 572 people in the «first wave» of the pandemic and 638 people in the «second wave». Instagram Facebook, Instagram, and VKontakte social networks were used to quickly obtain the necessary information (Google forms, corporate e-mails, WhatsApp, Telegram messengers, etc.). The work uses epidemiological, sociological and statistical methods of research. **Results and discussion.** When assessing the attitude of parents to vaccination, it was found that 78.8% of respondents were positive about vaccinations, 14.6% doubted their effectiveness and safety, and 6.6% denied their need. The main source of information that forms the attitude to vaccinations of parents was the opinion of medical professionals. In a survey of 1,422 employees, 190 people (13.3%) were identified, mainly from among the trained specialists, who themselves had a negative attitude to vaccination. When assessing the commitment of employees of medical organizations to the vaccination of a new coronavirus infection, the attitude to vaccination was ambiguous, especially in the group of secondary medical personnel and female employees of non-medical specialties, who are a potential risk group for forming a negative attitude to vaccinations and can act as «opinion leaders» on this issue for other categories of the population. Insufficient adherence to COVID-19 vaccine prevention has also been observed in other countries among various population groups, which is a serious problem on a global scale, hindering the fight against the pandemic of a new disease, which requires corrective measures. **Conclusion.** In this study, using modern online resources, a rapid assessment of the vaccination adherence of various population groups (parents and medical professionals) was carried out. It is shown that the use of modern technologies and software tools makes it possible to analyze a large array of data to solve problems of overcoming communication risks. The results obtained point to the need for prompt corrective measures in terms of the introduction of educational programs to increase adherence to vaccination, especially in groups at potential risk of the disease, including medical professionals, which is a priority for health care in all countries.

Keywords: vaccine prevention, COVID-19, adherence monitoring, communication risks, online electronic resources

No conflict of interest to declare.

Для цитирования: Golubkova AA, Platonova TA, Semenenko TA, et al. Multi-level monitoring of vaccination adherence of various population groups in the context of the COVID-19 pandemic: problematic issues. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 28–36. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-28-36>.

Введение

Эра вакцинопрофилактики открыла новые возможности для контроля значительного

количества инфекций. Благодаря вакцинации были достигнуты впечатляющие успехи в части ликвидации отдельных инфекционных заболеваний

**** For correspondence:** Platonova Tatyana A. – Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department of epidemiologist of European medical center «UMMC-Health», Sheinkmana str., Yekaterinburg, 620144, Russia. +7 (343) 344-27-67, *1894, +7 (982) 691-88-30, fill. 1990@inbox.ru. © PlatonovaTA, et al.

или существенного снижения заболеваемости и смертности при других инфекциях. Однако в современных условиях успех контроля инфекций зависит от полноты охвата и своевременности вакцинации в декретированные сроки, определенные Национальным календарем профилактических прививок [1–9].

Серьезным вызовом человечеству в настоящее время стала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), прекратить дальнейшее распространение которой возможно только вакцинопрофилактикой. Несмотря на то, что практическое здравоохранение получило ряд высокоактивных иммунобиологических препаратов для профилактики этого заболевания, организаторам здравоохранения приходится сталкиваться с негативным отношением населения к вакцинации и мощным антипрививочным движением, что создает серьезные эпидемиологические риски для оперативного формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 [10–17]. Поэтому особую актуальность приобретают анализ причин низкой приверженности прививкам в отдельных группах населения и разработка мер, направленных на адекватное отношение к вакцинопрофилактике и на преодоление коммуникативных рисков.

Цель исследования – с использованием современных онлайн-ресурсов провести оценку приверженности прививкам населения для разработки эффективных технологий управления коммуникативными рисками при организации иммунопрофилактики в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Исследование выполнено в 2018–2020 гг. на базе пяти медицинских организаций на территории крупного промышленного центра Среднего Урала. Для оценки отношения родителей к вакцинации был проведен опрос 965 человек методом анкетирования. Анкета для исследования была разработана совместно с сотрудниками кафедры клинической психологии и педагогики ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (заведующий кафедрой – Набойченко Е. С., доктор психологических наук, профессор) и включала 13 вопросов, дающих возможность оценить отношение родителей к вакцинации и источники получения информации о прививках.

Далее в несколько этапов был проведен опрос сотрудников медицинских организаций (МО). На первом из них (2018–2019 гг.) была использована анкета, разработанная на кафедре эпидемиологии и доказательной медицины ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (заведующий кафедрой – Брико Н.И., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор). В опросе участвовали 1422 медицинских работника. Второй и третий этапы исследования включали анализ и оценку приверженности сотрудников

МО вакцинопрофилактике новой коронавирусной инфекции. Для этого авторами разработано две онлайн-анкеты, которые были апробированы в период так называемой «первой волны» пандемии в июне–июле 2020 г. (572 респондента) и «второй волны» в ноябре–декабре 2020 г. (638 чел.).

Онлайн-формы вышеуказанных анкет были созданы на базе электронных сервисов Google и распространялись посредством корпоративной электронной почты, мессенджеров «WhatsApp», «Telegram» и возможностей нескольких социальных сетей («Facebook», «Instagram», «ВКонтакте»).

В исследовании применяли социологический и статистический методы исследования. При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и специализированного онлайн-калькулятора на портале <https://www.psychol-ok.ru/>.

Результаты исследования

Среди 965 родителей наибольшую долю (81,3%, или 785 чел.) составили лица в возрасте 20–39 лет, родителей возрастной категории 40–49 лет было 12,7% (123 чел.), в возрасте до 20 и старше 50 лет соответственно 2,3% (22 чел.) и 3,6% (35 чел.). Гендерное распределение: 865 (89,6%) женщин и 100 (10,4%) мужчин. Большинство родителей имели высшее образование (683, или 70,8%), 238 (24,7%) – среднее специальное и 44 (4,6%) – среднее.

Практически 80% опрошенных родителей (760 чел.) считали вакцинацию эффективной мерой профилактики инфекционных болезней, хотя были и те, кто затруднялись с ответом на данный вопрос (141, или 14,6%) либо вообще были настроены категорически против прививок (64, или 6,6%).

Негативное отношение к вакцинации или сомнение в ее эффективности родители чаще всего связывали с неуверенностью в ее безопасности и риском поствакцинальных осложнений (44,7%). Часть опрошенных (15,5%) отметили, что прививка не гарантирует полной безопасности, и что «привитые также могут болеть, как и непривитые». Другие (11,5%) указывали на неудовлетворительное качество применяемых вакцин. Следующая часть респондентов (10,8%) ссылалась на личный негативный опыт прививок, у 1,1% – имело место неприятие прививок всеми членами семьи, что стало для них определяющим фактором в принятии решения об отказе от вакцинации.

Были респонденты (16,4%), затруднявшиеся с ответом на вопрос об отношении к вакцинации в связи с отсутствием личного опыта в этом вопросе.

Родителям было предложено проранжировать источники информации о прививках по частоте

обращения к ним, а также самостоятельно указать наиболее авторитетный, которому они доверяют более всего. Было установлено, что на первом месте по частоте получения информации у всех категорий опрошенных находились медицинские работники (от 42,8% до 82,2%, $\varphi > 2,31$, $p < 0,01$); далее родственники, знакомые и интернет, без значимых различий ($\varphi < 1,64$, $p > 0,05$).

У лиц с разной приверженностью прививкам источники информации различались. Для родителей, положительно настроенных к вакцинации (79,4%) либо сомневающих в ее эффективности (57,3%), наиболее авторитетным источником информации были медицинские работники. Для лиц, негативно относящихся к прививкам, таких источников было два: медицинские работники и интернет (по 26,2%). С учетом выявленных источников получения информации о прививках необходимо было оценить отношение самих медицинских работников к вакцинопрофилактике.

Для оценки отношения к прививкам медицинского персонала в рамках настоящего исследования проведен опрос 1422 сотрудников разнопрофильных медицинских организаций: 551 (38,7%) врач, 581 (40,9%) средних и 66 (5,1%) младших медицинских работников, 218 (15,3%) сотрудников из категории немедицинского персонала (администрация, регистратура, пищеблоки, аптеки больничные, службы клиентского сервиса и поддержки пациентов и т.д.). Среди опрошенных 318 человек (22,4%) были со стажем работы до 5 лет, 294 (20,7%) – 5–10 лет, 324 (22,8%) – 10–20 лет и 486 сотрудников (34,2%) – более 20 лет. В опросе участвовало 1274 женщины (89,6%) и 148 мужчин (10,4%).

Большинство сотрудников медицинских организаций (1232, или 86,6%) положительно относились к вакцинопрофилактике, считая ее эффективным мероприятием, позволяющим контролировать заболеваемость. Однако 62 человека (4,4%) были настроены к вакцинации крайне негативно. В своем отношении к прививкам не определились 128 (9,0%) респондентов из МО.

Среди 190 сотрудников, не доверяющих и не имеющих позиции в отношении вакцинации, были 42 врача (7,6% от всех врачей), 80 средних и 15 младших медицинских работников (13,8% и 20,8% от соответствующей категории) и 53 прочих сотрудника (24,3% среди всех сотрудников из категории немедицинского персонала).

Среди врачей, негативно относящихся к прививкам, более всего было стоматологов (11), хирургов (5) и педиатров (4). В единичных случаях это были анестезиологи-реаниматологи, терапевты, акушеры-гинекологи, неврологи, врачи функциональной диагностики, врачи КДЛ, гастроэнтерологи, эндоскописты, дерматовенерологи, офтальмологи, травматологи, остеопаты, мануальные терапевты и рентгенологи.

Большинство не доверяющих иммунопрофилактике сотрудников были специалистами со стажем

работы более 20 лет (30,8% от данной категории, $\varphi > 2,31$, $p < 0,01$). Среди лиц с меньшим опытом работы структура негативно настроенных к прививкам и сомневающих в их эффективности была примерно одинаковой (до 5 лет и 5–10 лет – по 10,2%, 10–20 лет – 6,0%; $\varphi < 1,64$, $p > 0,05$). По гендерной характеристике значимых различий установлено не было (15,5% среди мужчин и 13,1% среди женщин; $\varphi = 1,53$, $p > 0,05$).

Основными причинами негативного отношения к прививкам были возможность возникновения поствакцинальных реакций и осложнений (42,5%), предшествующий личный неудачный опыт вакцинации (19,9%) и мнение людей из медицинской научной среды (9,0%). В нескольких анкетах были указаны иные причины: информация из медиа-источников, мнение коллег и недостаток информации.

С учетом современных вызовов времени важно было изучить отношение медицинских работников к вакцинации против новой коронавирусной инфекции. В данном онлайн-опросе приняли участие сотрудники различных специальностей и должностей: врачи, средние медицинские работники, административно-управленческий персонал, а также сотрудники технической и хозяйственной служб, имевшие разный стаж профессиональной деятельности в МО. Сотрудники выполняли различные функциональные обязанности, в том числе оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19, и имели разный анамнез по перенесенному ранее заболеванию новой коронавирусной инфекцией (табл. 1).

В анкете были вопросы по отношению сотрудников МО к современной ситуации по COVID-19. Отмечено, что в «первую волну» пандемии далеко не у всех медицинских работников было понимание опасности сложившейся ситуации, только 267 (45,0%) указали, что «пандемия является серьезной проблемой» и что «это заболевание очень серьезное и опасное». Однако с течением времени осознание реальной эпидемиологической обстановки сформировалось окончательно, и во «вторую волну» 511 (80,1%) респондентов согласились с вышеуказанным утверждением.

Отношение к вакцинации против COVID-19 тоже было неоднозначным и динамически менялось с течением времени. В июне–июле 2020 г. 175 (30,6%) сотрудников были готовы привиться против коронавирусной инфекции, если появится такая возможность, 217 (37,9%) сомневались в ее необходимости и 180 (31,5%) были настроены категорически против. Во «вторую волну» пандемии, когда вакцинация стала доступна во многих регионах Российской Федерации, мнение респондентов изменилось: только 137 (21,5%) респондентов МО считали прививку эффективной мерой защиты населения и были готовы привиться в ближайшее время, 404 (63,3%) указали на необходимость дополнительного времени для принятия решения

Таблица 1. Характеристика сотрудников медицинских организаций, участвовавших в опросе
Table 1. Characteristics of employees of medical organizations who participated in the survey

№	Параметр Parameter	Период опроса Survey period			
		«Первая волна» «First Wave»		«Вторая волна» «Second wave»	
		Абс.ч. Quantity	%	Абс.ч. Quantity	%
Должность Profession					
1	Врач Doctor	178	31,1	276	43,3
2	Средний медперсонал Average medical staff	130	22,7	150	23,5
3	Сотрудник администрации Administration employee	55	9,6	51	8,0
4	Немедицинский персонал Non-medical personnel	209	36,6	161	25,2
Пол Gender					
5	Мужской Male	79	13,8	102	16,0
6	Женский Female	493	86,2	536	84,0
Стаж работы, лет Work experience, years					
7	До 5 Up to 5	109	19,1	192	30,1
8	6–10	99	17,3	109	17,1
9	11–20	174	30,4	145	22,7
10	Более 20 More than 20	190	33,2	192	30,1
Профессиональная деятельность связана с оказанием медицинской помощи пациентам с COVID-19 Professional activity is related to the provision of medical care to patients with COVID-19					
11	Да Yes	151	26,4	263	41,2
12	Нет No	421	73,6	375	58,8
Переболели COVID-19 до прохождения опроса* Did you get over COVID-19 before passing the survey*					
13	Да Yes	–	–	200	31,3
14	Нет No	–	–	438	68,7

Примечание: *во время опроса в «первую волну» пандемии данный вопрос не был включен в анкету в связи с невысоким уровнем распространения COVID-19 среди медицинского персонала в данный момент времени в конкретном регионе.

Note: *during the survey in the «first wave» of the pandemic, this question was not included in the questionnaire due to the low level of COVID-19 spread among medical personnel at a given time in a particular region.

и 97 (15,2%) были против. Следует отметить, что число сотрудников, которые относились к прививке крайне негативно, уменьшилось по сравнению с результатами опроса в «первую волну», однако увеличилось количество лиц, которые принципиально не были против вакцинации, но проявляли нерешительность в связи с отсутствием необходимой для принятия положительного решения информации о вакцине.

При оценке результатов опроса по приверженности прививкам против коронавирусной инфекции различных групп сотрудников МО отмечено, что более позитивное отношение к прививке было у врачей и административно-управленческого аппарата, преимущественно сотрудников мужского пола ($\varphi > 2,31$, $p < 0,01$). Стаж работы, оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19, перенесенное ранее собственное заболевание

значимо не влияли на приверженность вакцинации ($\varphi < 1,64$, $p > 0,05$), что было характерно для

опроса в как «первую», так и во «вторую волну» пандемии (табл. 2).

Таблица 2. Отношение сотрудников медицинских организаций к вакцинации против COVID-19 в различные периоды пандемии

Table 2. The attitude of employees of medical organizations to vaccination against COVID-19 in various periods of the pandemic

№	Параметр Parameter	Отношение к вакцинации против COVID-19 в Attitude to vaccination against COVID-19 in											
		«первую волну» «the first wave»						«вторую волну» «the second wave»					
		Положительное Positive		Отрицательное Negative		Неопределенное Indefinite		Положительное Positive		Отрицательное Negative		Неопределенное Indefinite	
		Абс.ч. Quantity	%	Абс.ч. Quantity	%	Абс.ч. Quantity	%	Абс.ч. Quantity	%	Абс.ч. Quantity	%	Абс.ч. Quantity	%
Должность Profession													
1	Врач Doctor	69	38,7	45	25,3	64	36,0	73	26,5	31	11,2	172	62,3
2	Средний медперсонал Average medical staff	30	23,1	43	33,1	57	43,8	28	18,6	21	14,0	101	67,4
3	Сотрудник администрации Administration employee	23	41,8	18	32,7	14	25,5	11	21,6	6	11,8	34	66,6
4	Немедицинский персонал Non-medical personnel	53	25,4	74	12,9	82	61,7	25	15,5	39	24,2	97	60,3
Пол Gender													
5	Мужской Male	42	53,2	12	15,2	25	31,6	26	25,5	8	7,8	68	66,7
6	Женский Female	133	27,0	168	34,1	192	38,9	105	19,6	89	16,6	342	63,8
Стаж работы, лет Work experience, years													
7	До 5 Up to 5	33	30,3	29	26,6	47,0	43,1	35	18,2	40	20,8	117	61,0
8	6–10	35	35,4	28	28,3	36	36,4	20	18,4	18	16,5	71	65,1
9	11–20	51	29,3	58	33,3	65	37,4	36	24,8	15	10,4	94	64,8
10	Более 20 More than 20	56	29,5	65	34,2	69	36,3	46	24,0	24	12,5	122	63,5
Профессиональная деятельность связана с оказанием медицинской помощи пациентам с COVID-19 Professional activity is related to the provision of medical care to patients with COVID-19													
11	Да Yes	51	33,8	38	25,2	62	41	56	21,3	38	14,4	169	64,3
12	Нет No	124	29,5	142	33,7	155	36,8	81	21,6	59	15,7	235	62,7
Переболели COVID- 19 до прохождения опроса Did you get over COVID- 19 before passing the survey													
13	Да Yes	–	–	–	–	–	–	51	25,5	30	15,0	119	59,5
14	Нет No	–	–	–	–	–	–	97	22,1	70	16,0	271	61,9

Полученные в нашем исследовании данные с высокой степенью коррелируют с результатами работ зарубежных авторов. Так, в исследовании, проведенном в Италии [18], было показано, что доля лиц, готовых привиться против COVID-19, слишком мала, а недоверие к вакцинам увеличивалось по мере развития пандемии. Онлайн-опрос проводили в 2 этапа: в «первую волну» пандемии (968 чел.) и во «вторую волну» (1004 чел.). Отмечено, что доверие итальянских граждан к науке и вакцинации снизилось в период между первой и второй фазами пандемии. На момент второго опроса только 50% населения были готовы вакцинироваться. Более того, было установлено, что пожилые люди, которые являются группой риска по этому заболеванию и нуждаются в первоочередной защите от COVID-19, менее активно вакцинировались по сравнению с более молодыми лицами. Эти данные вызывают беспокойство и требуют переосмысления для планирования конкретных инициатив, направленных на укрепление доверия к биомедицинским исследованиям и программе вакцинации против COVID-19.

Аналогичные результаты были получены в исследовании, выполненном в Китайской Народной Республике [19]. Во время первого онлайн-опроса в марте 2020 г. 91,9% респондентов хотели бы привиться, однако только 58,3% были готовы сделать это немедленно. Во время второго опроса в ноябре–декабре 2020 г. 88,6% планировали вакцинироваться и лишь 23,0% были готовы это сделать в ближайшее время. Следовательно, все больше респондентов хотели отложить вакцинацию до тех пор, пока не будет подтверждена безопасность вакцины. Общественное признание вакцинации против COVID-19 в Китае сохранялось на высоком уровне в разные фазы пандемии COVID-19, однако доля лиц с намерением немедленной вакцинации снизилась из-за опасений по поводу безопасности вакцины.

В США в апреле 2020 г. тоже было проведено исследование по оценке приверженности населения прививкам против COVID-19 (онлайн-опрос 991 человека). Среди респондентов 57,6% (571) участников намеревались пройти вакцинацию, 31,6% (313) не были уверены, а 10,8% (107) не собирались вакцинироваться в принципе. Лицами с наибольшей нерешительностью относительно вакцинации были молодые люди, преимущественно чернокожей расы, с более низким уровнем образования и отсутствием в анамнезе вакцинации против гриппа в предыдущем году. Негативное отношение к прививке против коронавирусной инфекции было обусловлено озабоченностью по поводу безопасности вакцины и потребностью в дополнительной информации. Таким образом, это исследование показало, что примерно 3 из 10 взрослых не были уверены, что они согласятся на вакцинацию, и каждый 10-й не был намерен вакцинироваться от COVID-19 [20].

Еще одно аналогичное исследование было проведено в Германии – онлайн-опрос 1779 взрослых с 1 по 11 января 2021 г. (через несколько дней после начала вакцинации в этой стране) [21]. Из числа опрошенных 64,5% заявили, что они абсолютно поддерживают вакцинацию, 13,8% считают ее предпочтительной, 10,4% затруднились с ответом, 5,2% не хотели бы прививаться и 6,0% абсолютно точно отказывались от вакцинации. При анализе причин различного отношения к вакцинации было установлено влияние в каждой когорте разных факторов, что свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к работе для изменения отношения к вакцинации.

Исследование в Саудовской Аравии было направлено на оценку приверженности прививке против COVID-19 медицинских работников [22]. Онлайн-опрос был проведен в декабре 2020 г. среди 673 сотрудников МО. Установлено, что только 50,5% респондентов были готовы вакцинироваться от COVID-19, при этом 49,7% из них были готовы это сделать, как только вакцина станет доступной, 50,3% хотели бы отложить свое решение до подтверждения безопасности вакцины. Более позитивное отношение к вакцинации против COVID-19 было у мужчин, которые осознали высокий риск заражения коронавирусной инфекцией у медицинских работников и считали, что вакцинация против COVID-19 должна быть обязательной для всех граждан и жителей страны, независимо от пола, возраста и профессиональной деятельности.

По данным систематического обзора 35 исследований с размером выборки от 123 до 16 158 (в среднем 2185 участников в исследовании), отмечено, что распространенность нерешительности в отношении вакцинации против COVID-19 среди медицинских работников во всем мире колебалась от 4,3 до 72% (в среднем 22,51% по всем 35 исследованиям с общим числом участников 76 471 человек) [23]. Большинство исследований выявили опасения по поводу безопасности, эффективности и возможных побочных реакций в качестве основных причин нерешительности в отношении вакцинации против COVID-19 среди сотрудников МО. Многие исследования также показали, что врачи, преимущественно мужского пола и пожилого возраста, с большей вероятностью готовы вакцинироваться против COVID-19. Было установлено, что такие факторы, как более высокий предполагаемый риск заражения COVID-19, непосредственное участие в лечении пациентов и наличие в анамнезе вакцинации против гриппа, свидетельствовали о высокой вероятности принятия положительного решения относительно и вакцинации против COVID-19.

Заключение

Таким образом, в данном исследовании с использованием современных онлайн-ресурсов была проведена оценка приверженности прививкам

различных групп населения (родителей и медицинских работников). Показано, что применение современных технологий и программных средств позволяет проводить анализ большого массива данных для решения задач оценки отношения населения к вакцинации и своевременного принятия управленческих решений. Установлено, что для родителей ведущим источником информации о прививках по-прежнему являются сотрудники медицинских организаций, однако среди данной профессиональной группы остается определенное количество лиц с негативным отношением

к вакцинации. При оценке приверженности сотрудников МО вакцинопрофилактике новой коронавирусной инфекции также было выявлено неоднозначное отношение к прививке, что коррелирует с данными исследований в других странах мира и требует оперативного проведения коррекционных мероприятий, особенно в группе среднего медицинского персонала и сотрудников немедицинских специальностей женского пола, которые являются «трансляторами», а в ряде случаев и «лидерами мнений» в части негативного отношения к прививкам среди коллег и населения.

Литература

- Брико Н. И., Цапкова Н. Н., Батыршина Л. Р., Коршунов В. А., Фельдблюм И. В., Бикмиева А. В., Субботина К. А., Филиппов О. В. Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(2):4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-4-15>
- Брико Н. И., Фельдблюм И. В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(5):4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>
- Брико Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. Медицинский научно-методический портал «Лечащий врач». Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/> (просмотрено 15.05.2021)
- Таточенко В. К., Озеретковский Н. А., Федоров А. М. Иммунопрофилактика. – 2018 (справочник). М.: ПедиатрЪ; 2014. 272 с.
- Галина Н. П., Миндлина А. Я., Полибин Р. В. Анализ организации прививок детского и взрослого населения РФ против дифтерии, столбняка, кори и вирусного гепатита В. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(5–6):779–786. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-779-786>
- Платонова Т. А., Голубкова А. А., Колтунова Е. С., Смирнова С. С., Абдулвалиева В. В., Кузнецова О. А. Национальный календарь профилактических прививок: качество исполнения и определяющие факторы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(2):97–103. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103>
- Баянова Т. А., Петрова А. Г., Ванякина А. С., Куприянова Н. Ю., Гаврилова Т. А. Приверженность отдельных групп населения вакцинопрофилактике гриппа: результаты анкетирования. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):69–75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-69-75>
- Платонова Т. А., Колтунова Е. С., Голубкова А. А., Жилиева И. В., Абдулвалиева В. В. Практические вопросы вакцинации детей в условиях поликлиники (по материалам экспертной оценки прививаемости в индикаторных группах). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(3):33–37. <https://doi.org/10.17238/РпМ1609-1175.2018.3.33-37>
- Ермоленко К. Д., Харит С. М., Рулева А. А., Дроздова Л. Ю. Построение диалога с пациентом о вакцинации (научный обзор). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(1):114–124. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124>
- Гоми Р., Асгари Н., Хаджихейдари А., Эстеки Р., Бабанаки Ф., Насиринасаб Ф. Пандемия COVID-19: систематический обзор современных данных. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(4):655–663. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TCР-1508>
- Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Бурсасова О. А., Кружкова И. С., Малеев В. В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(3):421–445. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-СЕС-1473>
- Брико Н. И., Каграманян И. Н., Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернявская О. П., Полежаева Н. А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2):4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>
- Руководство Всемирной Организации Здравоохранения от 26 марта 2020 г. «Руководящие принципы проведения мероприятий по иммунизации во время пандемии COVID-19»
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. 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. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887–897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Харченко Е. П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(5):4–17. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>
- Рыжиков А. Б., Рыжиков Е. А., Бозрянцева М. П., Усова С. В., Даниленко Е. Д., Нечаева Е. А. и др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(2):283–296. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
- Palazzo L, Barelli S, Boccia S, Graffigna G. Mistrust in biomedical research and vaccine hesitancy: the forefront challenge in the battle against COVID-19 in Italy. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug;35(8):785–788. doi: 10.1007/s10654-020-00675-8.
- Wang J, Lu X, Lai X, Liu Y, Zhang H, Fenghuang Y, et al. The Changing Acceptance of COVID-19 Vaccination in Different Epidemic Phases in China: A Longitudinal Study. *Vaccines (Basel)*. 2021 Feb 25;9(3):191. doi: 10.3390/vaccines9030191
- Fisher KA, Bloomstone SJ, Walder J, Crawford S, Fouayzi H, Mazar KM. Attitudes Toward a Potential SARS-CoV-2 Vaccine: A Survey of U.S. Adults. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 15;173(12):964–973. doi: 10.7326/M20-3569.
- Bendau A, Plag J, Petzold MB, Ströhle A. COVID-19 vaccine hesitancy and related fears and anxiety. *Int Immunopharmacol*. 2021 Apr 27;97:107724. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107724.
- Qattan AMN, Alshareef N, Alsharqi O, Al Rahaleh N, Chirwa GC, Al-Hanawi MK. Acceptability of a COVID-19 Vaccine Among Healthcare Workers in the Kingdom of Saudi Arabia. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 1;8:644300. doi: 10.3389/fmed.2021.644300.
- Biswas N, Mustapha T, Khubchandani J, Price JH. The Nature and Extent of COVID-19 Vaccination Hesitancy in Healthcare Workers. *J Community Health*. 2021 Apr 20:1–8. doi: 10.1007/s10900-021-00984-3.

References

- Briko N.I., Tsapkova N.N., Batoryshina L.R., Korshunov V.A., Feldblyum I.V., Bikmиеva A.V., et al. Problems of Vaccinal Prevention in Adult Population. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(2):4–15 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-4-15>
- Briko N.I., Feldblyum I.V. The Modern Concept of Development of Vaccine Prevention in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-4-13>
- Briko N.I. Evaluation of the quality and effectiveness of immunoprophylaxis. Medical scientific and methodological portal «Attending physician». Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435557/> (viewed May 15, 2021) (In Russ.).
- Tatochenko V.K., Ozeretkovsky N.A., Fedorov A.M. Immunoprophylaxis-2014 (reference book). Moscow: Pediatrician; 2018:272. (In Russ.).
- Galina N.P., Mindlina A.Y., Polibin R.V. Surveying children and adult vaccination program against diphtheria, tetanus, measles and viral hepatitis B in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(5–6):779–786 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-5-6-779-786>
- Platonova T.A., Golubkova A.A., Koltunova E.S., Smirnova S.S., Abdulvalieva V.V., Kuznezova O.A. National Vaccination Schedule: Quality of Performance and Determining Factors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(2):97–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103>

Original Articles

7. Bayanova T.A., Petrova A.G., Vanyarkina A.S., Kupriyana N.Yu., Gavrilova T.A. Adherence Population to Vaccination of Influenza: Survey Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):69–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-69-75>
8. Platonova T.A., Koltunova E.S., Golubkova A.A., Zhilyaeva I.V., Abdulvalievai V.V. Practical issues of vaccination of children in a polyclinic. *Pacific Medical Journal*. 2018;(3):33–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.33-37>
9. Ermolenko K.D., Kharit S.M., Ruleva A.A., Drozdova L.Yu. Establishing a Dialogue with a Patient on Vaccination (Scientific Review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(1):114–124 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-114-124>
10. Ghomi R., Asgari N., Hajheydari A., Esteki R., Biyabanaki F., Nasirinasab F. The COVID-19 pandemic: a systematic review of the current evidence. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(4):655–663 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TCP-1508>
11. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):421–445 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>
12. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernyavskaya O.P., Polezhaeva N.A. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):4–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>
13. World Health Organization Guidelines of March 26, 2020 «Guidelines for immunization activities during the COVID-19 pandemic»
14. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S., et al. 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. *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887–897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
15. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
16. Kharchenko E.P. Vaccines against Covid-19: the Comparative Estimates of Risks in Adenovirus Vectors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(5):4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-4-17>
17. Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., Usova S.V., Danilenko E.D., Nechaeva E.A., et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the «EpiVacCorona» Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I-II). *Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283–296 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
18. Palamenghi L., Barelli S., Boccia S., Graffigna G. Mistrust in biomedical research and vaccine hesitancy: the forefront challenge in the battle against COVID-19 in Italy. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug;35(8):785–788. doi: 10.1007/s10654-020-00675-8.
19. Wang J, Lu X, Lai X, Liu Y, Zhang H, Fenghuang Y, et al. The Changing Acceptance of COVID-19 Vaccination in Different Epidemic Phases in China: A Longitudinal Study. *Vaccines (Basel)*. 2021 Feb 25;9(3):191. doi: 10.3390/vaccines9030191
20. Fisher KA, Bloomstone SJ, Walder J, Crawford S, Fouayzi H, Mazon KM. Attitudes Toward a Potential SARS-CoV-2 Vaccine: A Survey of U.S. Adults. *Ann Intern Med*. 2020 Dec 15;173(12):964–973. doi: 10.7326/M20-3569.
21. Bendau A, Plag J, Petzold MB, Ströhle A. COVID-19 vaccine hesitancy and related fears and anxiety. *Int Immunopharmacol*. 2021 Apr 27;97:107724. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107724.
22. Qattan AMN, Alshareef N, Alsharqi O, Al Rahaleh N, Chirwa GC, Al-Hanawi MK. Acceptability of a COVID-19 Vaccine Among Healthcare Workers in the Kingdom of Saudi Arabia. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 1;8:644300. doi: 10.3389/fmed.2021.644300.
23. Biswas N, Mustapha T, Khubchandani J, Price JH. The Nature and Extent of COVID-19 Vaccination Hesitancy in Healthcare Workers. *J Community Health*. 2021 Apr 20:1–8. doi: 10.1007/s10900-021-00984-3.

Об авторах

- **Алла Александровна Голубкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID:0000-0003-4812-2165.
- **Татьяна Александровна Платонова** – к. м. н., заведующая эпидемиологическим отделом – врач-эпидемиолог ООО «Европейский медицинский центр «ГМК-Здоровье», 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, д.113. +7 (343) 344-27-67, доб. 1894, +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Татьяна Анатольевна Семенов** – д.м.н., профессор, академик РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18), профессор кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (499) 190-72-56 semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011.
- **Светлана Сергеевна Смирнова** – к. м. н., руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3. +7 (343) 261-99-47 (доб. 106), +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9749-4611.
- **Анна Дмитриевна Никитская** – врач-эпидемиолог ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, Департамента здравоохранения города Москвы, 117049, г. Москва, Ленинский просп., д. 8. +7 (906) 751-23-44, NikiNiri@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4836-8966.
- **Марина Валерьевна Чикун** – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3. +7 (950) 641-11-14, mvchikunova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0591-0535.

Поступила: 01.06.2021. Принята к печати: 05.12.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the authors

- **Alla A. Golubkova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher of the laboratory of infections associated with the provision of medical care of Central research Institute of epidemiology of Rosпотребнадзор, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; professor of the Department of Epidemiology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, building, 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia. +7 (912) 617-39-85, allagolubkova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4812-2165.
- **Tatyana A. Platonova** – Cand. Sci. (Med.), head of the epidemiological Department - epidemiologist of European medical center «UMMC-Health», Sheinkmana str., Yekaterinburg, 620144, Russia. +7 (343) 344-27-67, *1894, +7 (982) 691-88-30, fill.1990@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-5441-854X.
- **Semenenko Tatyana Anatolyevna** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Epidemiology Department of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 123098, Moscow, Gamalei str., 18; Professor of the Department of Infectology and Virology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. +7 (499) 190-72-56, semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011
- **Svetlana S. Smirnova** – Cand. Sci. (Med.), head of the Ural-Siberian Scientific and Methodological Center for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Assistance, Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections of ERIVI, FBRI SRC VB «Vector», Rosпотребнадзор, 23, Letnyaya str., Ekaterinburg, 620030, Russia; associate Professor of the Department of epidemiology, social hygiene and organization of Ural state medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (343) 261-99-47 (*106), +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9749-4611.
- **Anna D. Nikitskaya** – epidemiologist of the City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of the City of Moscow, 8, Leninsky prospect, Moscow, 117049, Russia. +7 (906) 751-23-44, NikiNiri@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4836-8966.
- **Marina V. Chikunova** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of faculty therapy and geriatrics of the Ural state medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russia. +7 (950) 641-11-14, mvchikunova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0591-0535.

Received: 01.06.2021. Accepted: 05.12.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Профилактическая эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины (популяционные аспекты)

И. Н. Протасова*¹, И. В. Фельдблюм², Н. В. Бахарева^{3,4}, О. П. Овчинникова⁵, С. В. Домрачева⁶

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

³КГАУЗ «Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД»

⁴Минздрава Красноярского края

⁵КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1»

⁶КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская больница № 4»

Резюме

Актуальность. Пневмококковая инфекция, несмотря на массовую иммунизацию детей раннего возраста, остается актуальной проблемой здравоохранения. Вопрос о влиянии массовой иммунизации детей до двух лет на уровень и этиологическую структуру заболеваемости при различных клинических формах пневмококковой инфекции детей и взрослых остается малоизученным. **Цель.** Изучение популяционного профилактического эффекта массовой иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной детей раннего возраста. **Материалы и методы.** Популяционный профилактический эффект массовой иммунизации детей раннего возраста был изучен путем сравнительной оценки интенсивности и этиологической структуры заболеваемости детей и взрослых Красноярского края (по данным официальной статистики и микробиологического мониторинга) бактериальными менингитами, болезнями среднего уха и сосцевидного отростка, внебольничными пневмониями в до- и поствакцинальный периоды. **Результаты.** Установлено изменение темпов снижения заболеваемости детей и взрослых всеми клиническими формами пневмококковой инфекции на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста за исключением внебольничной пневмонии. На фоне иммунизации выявлено изменение этиологической структуры заболеваемости и серотипового пейзажа *S. pneumoniae*. **Заключение.** Снижение заболеваемости детей детерминировано преимущественно вакцинопрофилактикой. Заболеваемость взрослых снизилась в результате уменьшения числа источников инфекции среди детей (популяционный эффект).

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковая инфекция, заболеваемость, конъюгированные вакцины, массовая иммунизация, популяционный эффект

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Протасова И. Н., Фельдблюм И. В., Бахарева Н. В. и др. Профилактическая эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины (популяционные аспекты). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 37–55. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-37-55>.

Preventive Efficacy of Pneumococcal Conjugated Vaccine (Population Aspects)

IN Protasova**¹, IV Feldblum², NV Bakhareva^{3,4}, OP Ovchinnikova⁵, SV Domracheva⁶

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russia

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russia

³Krasnoyarsk regional Center for Prevention and Control of AIDS, Russia

⁴Krasnoyarsk region Ministry of Public Healthcare, Russia

⁵Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital №1, Russia

⁶Krasnoyarsk Interregional Children's Hospital №4, Russia

* Для переписки: Протасова Ирина Николаевна, к. м. н., доцент кафедры микробиологии имени доцента Б. М. Зельмановича, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. +7 (960) 753-14-14, ovsyanka802@gmail.com. ©Протасова И. Н. и др.

** For correspondence: Protasova Irina N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Microbiology department, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. +7 (960) 753-14-14, ovsyanka802@gmail.com. ©Protasova IN et al.

Abstract

Relevance. Pneumococcal disease remains an urgent public health problem, despite mass immunization of infants and young children. The impact of children's universal vaccination on the morbidity and etiological structure in various clinical forms of infection remains unclear in children and adults. **Aim.** To evaluate the herd effect of children's mass immunization with a 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. **Materials and Methods.** The prophylactic efficacy of mass vaccination is studied within comparative retrospective epidemiological analysis of incidence rates and etiological structure of bacterial meningitis, ear diseases and mastoiditis, and community-acquired pneumonia in children and adults of Krasnoyarsk region in the pre- and post-vaccination periods, according to the official statistics and microbiological monitoring. **Results.** The changes in decrease of incidence rates with all clinical forms of pneumococcal infection except community-acquired pneumonia are revealed both in children and adults during mass immunization. Etiological structure changes and also changes of *S. pneumoniae* serotype distribution are detected in major clinical forms of infection. **Conclusion.** Reducing the incidence rates in children is determined predominantly by vaccinal prevention. The observed decrease of incidence rates in adults is the result of reducing the number of pneumococcal infection sources among children (herd immunity).

Keywords: Streptococcus pneumoniae, pneumococcal disease, incidence, conjugated vaccines, mass immunization, herd effect
No conflict of interest to declare.

For citation: Protasova IN, Feldblum IV, Bakhareva NV, et al. Preventive efficacy of pneumococcal conjugated vaccine (population aspects). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 37–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-37-55>.

Введение

Инфекционные заболевания, вызываемые *S. pneumoniae*, являются актуальной проблемой здравоохранения вследствие повсеместного распространения, высокого уровня заболеваемости, развития тяжелых клинических форм инфекции,

обуславливающих нередко инвалидность и летальные исходы. Пневмококковая инфекция (ПИ) представлена как инвазивными, так и неинвазивными клиническими формами, наиболее распространенными из которых являются менингит, острый гнойный средний отит и внебольничная пневмония (ВБП) [1–4].

Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости всего населения бактериальным менингитом не менингококковой этиологии на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2010–2019 гг. СМП – среднепогодный показатель

Figure 1. Long-term dynamics of non-meningococcal bacterial meningitis incidence among entire population of Krasnoyarsk region during mass immunization against pneumococcal infection, 2010–2019. SMP – average long-term incidence indicator

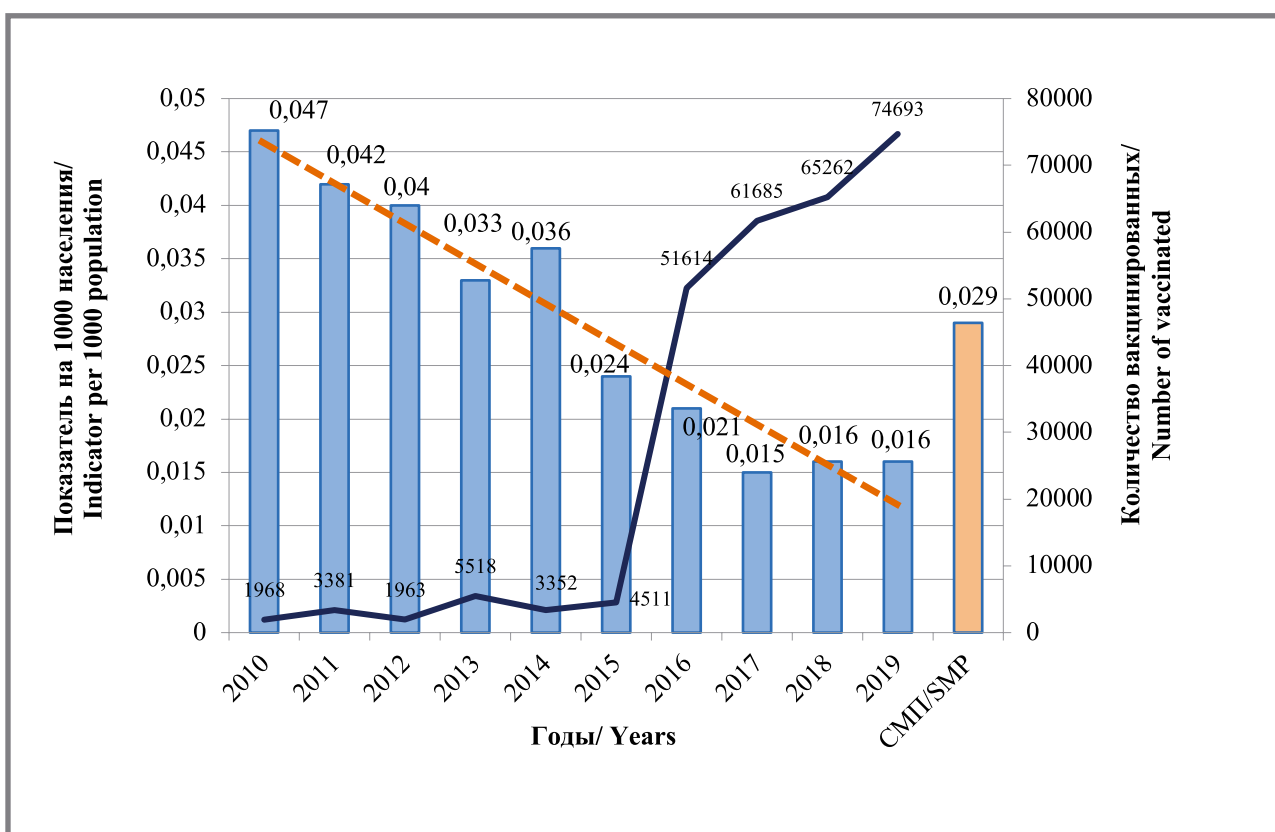
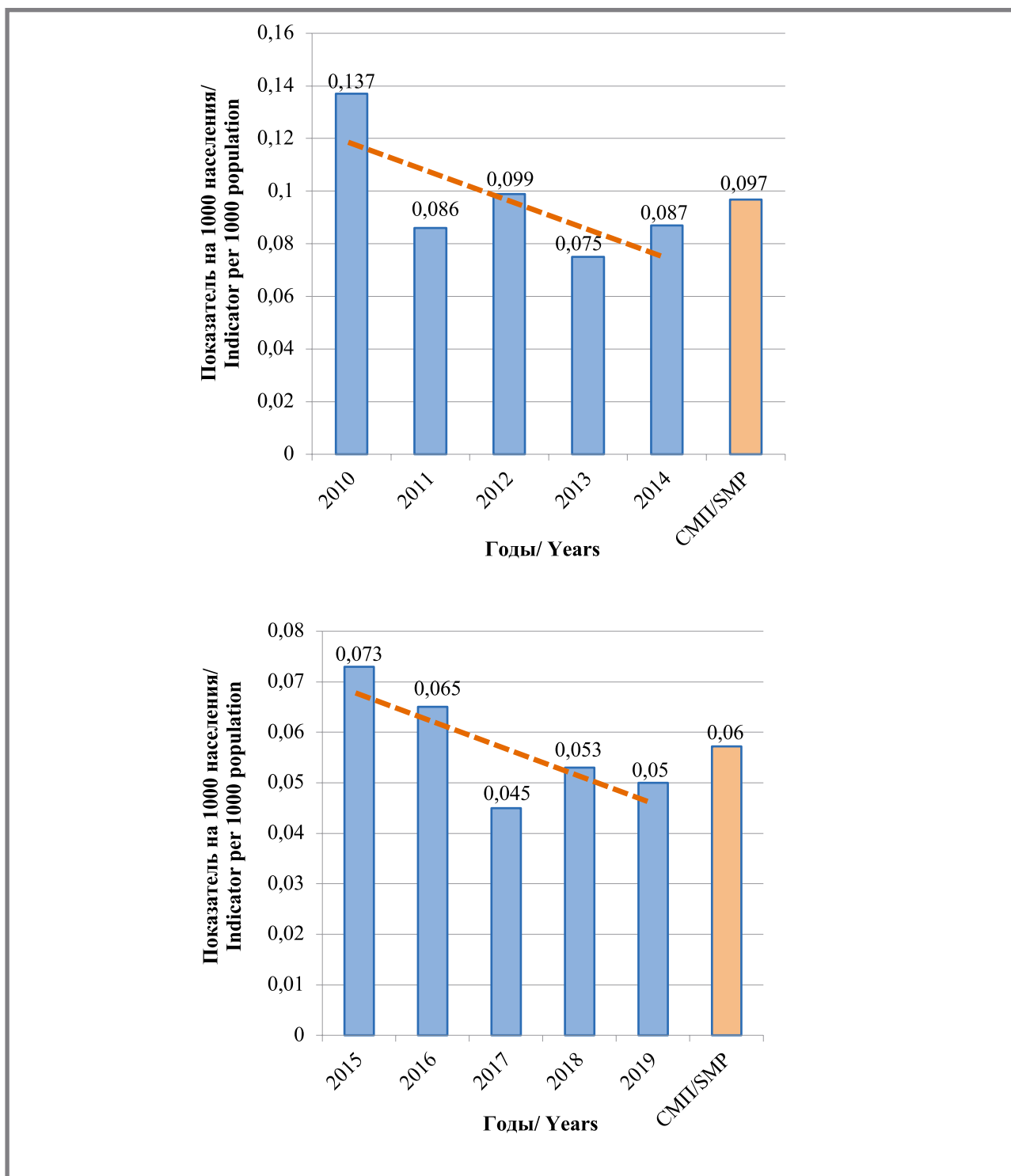


Рисунок 2. Динамика заболеваемости детей бактериальным менингитом не менингококковой этиологии до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2010–2019 гг. СМП – среднелетний показатель

Figure 2. Long-term dynamics of non-meningococcal bacterial meningitis incidence among children of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010–2019. SMP – average long-term incidence indicator



Заболеваемость может различаться в зависимости от географического положения региона, уровня лабораторной диагностики и качества организации специфической профилактики [1,2].

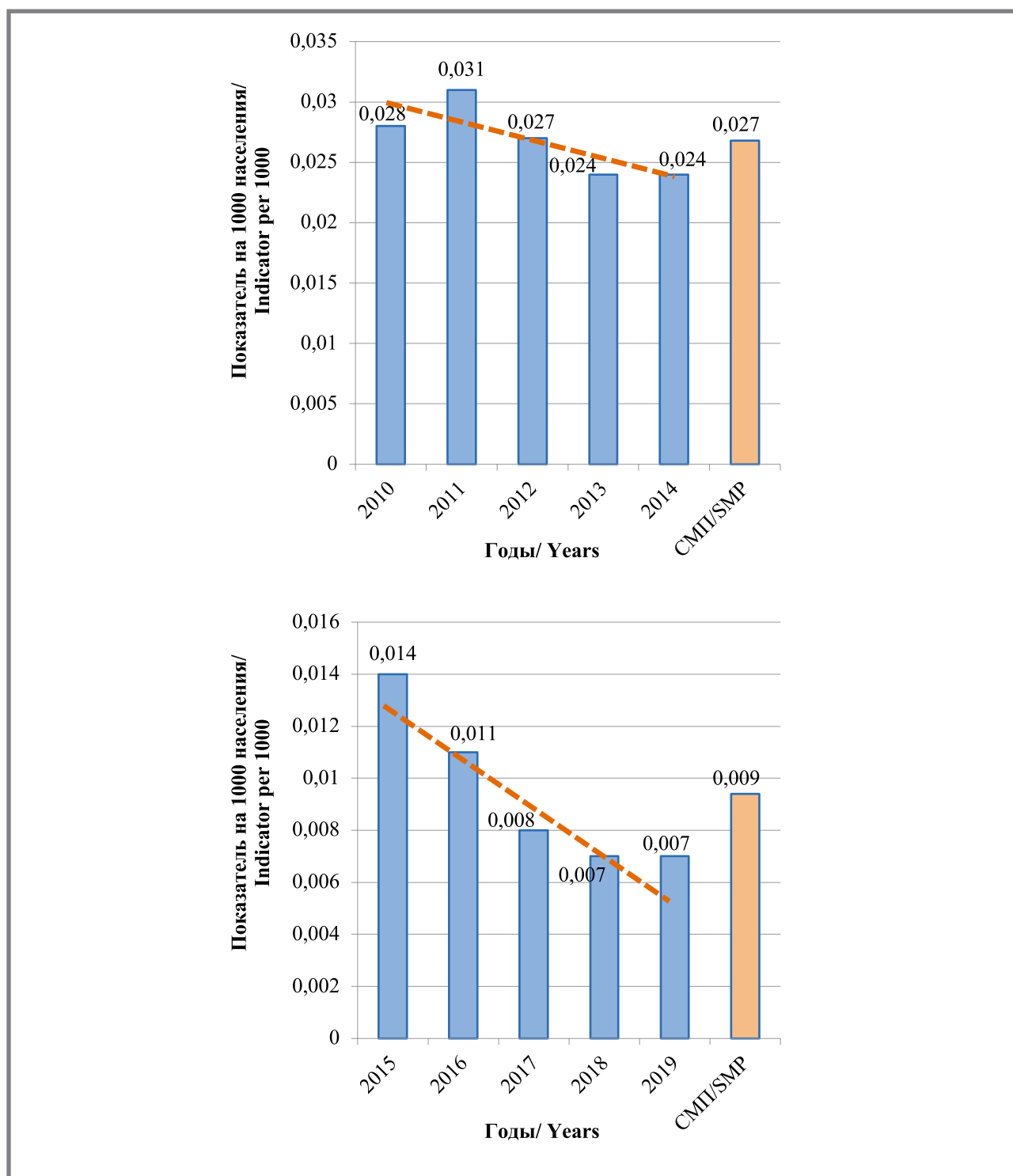
В Российской Федерации массовая вакцинация детей началась в 2014 г. с применением 13-валентной пневмококковой конъюгированной

вакцины (ПКВ13) [1,5]. Одновременно с иммунизацией детей раннего возраста в Календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям была регламентирована и вакцинация взрослых из групп риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 3. Динамика заболеваемости взрослых бактериальным менингитом не менингококковой этиологии до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2010–2019 гг. СМП – среднелетний показатель

Figure 3. Long-term dynamics of non-meningococcal bacterial meningitis incidence among adults of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010–2019. SMP – average long-term incidence indicator



легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания). Следует заметить, что если в 2018 г., по данным официальной статистики (учетная форма № 6), охват вакцинацией детского населения в РФ составил 91,9%, взрослого населения – лишь 2,6%.

Эффективность противоменингококковой вакцинации многократно доказана как на организменном, так и на популяционном уровнях [1–3]. Как свидетельствуют данные литературы, вакцинопрофилактика наиболее эффективна для предупреждения заболеваемости привитых лиц инвазивными пневмококковыми

инфекциями – менингитом и септициемией [6,7]. Однако среди привитых лиц снижается заболеваемость и другими, неинвазивными клиническими формами: средним отитом, пневмонией,

уменьшается распространенность носительства *S. pneumoniae* [8,9].

Известно, что вакцинопрофилактика детей конъюгированными вакцинами предупреждает

Таблица 1.

Корреляционный и регрессионный анализ заболеваемости бактериальным менингитом не менингококковой этиологии и привитости против пневмококковой инфекции населения Красноярского края, 2011–2019 гг.
Table 1. Correlation and regression analysis of non-meningococcal bacterial meningitis incidence and pneumococcal vaccination coverage among population of Krasnoyarsk region, 2011–2019

Все население Whole population		Дети Children		Взрослые Adults	
Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019
0,042	3381	0,086	3381	0,031	0
0,04	1963	0,099	1963	0,027	0
0,033	5518	0,075	5518	0,024	0
0,036	3352	0,087	2600	0,024	732
0,024	4511	0,073	18564	0,014	14657
0,021	51614	0,065	51042	0,011	572
0,015	61685	0,045	61062	0,008	623
0,016	65262	0,053	64110	0,007	1152
0,016	74693	0,05	58308	0,007	16385
Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient	
–0,88823		–0,92933		–0,44066	
Коэффициент детерминации (R2) Determination coefficient (R2)	Уровень значимости (p) Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R2) Determination coefficient (R2)	Уровень значимости (p) Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R2) Determination coefficient (R2)	Уровень значимости (p) Significance level (p)
0,789	0,0014	0,8637	0,0003	0,1942	0,2352

Рисунок 4. Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов не менингококковой этиологии у детей до начала массовой иммунизации (2011–2014 гг., слева, n = 27) и на фоне иммунизации (2015–2019 гг., справа, n = 36)

Figure 4. Etiological structure of non-meningococcal bacterial meningitis in children before the start of mass immunization (2011–2014, left, n = 27) and during immunization (2015–2019, right, n = 36)

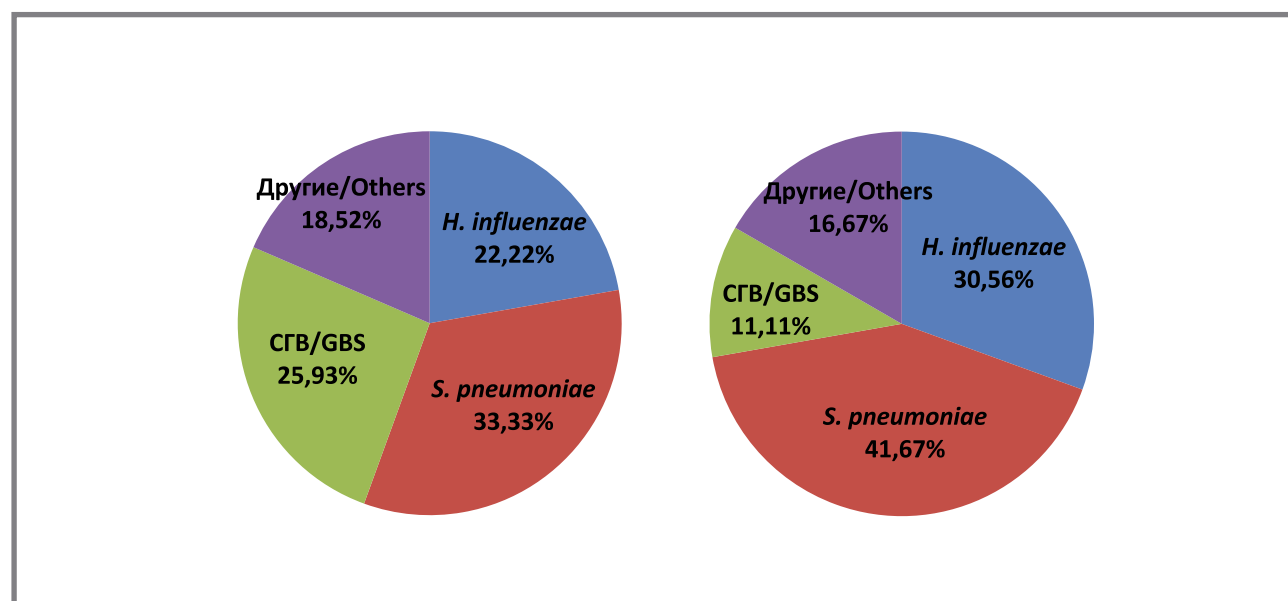


Таблица 2.

Корреляционный и регрессионный анализ заболеваемости болезнями среднего уха и сосцевидного отростка и привитости против пневмококковой инфекции населения Красноярского края, 2011–2019 гг.

Table 2. Correlation and regression analysis of ear diseases and mastoiditis incidence, and pneumococcal vaccination coverage among population of Krasnoyarsk region, 2011–2019

Все население Whole population		Дети Children		Взрослые Adults	
Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019
14,2	3381	41	3381	0,031	0
13,9	1963	40,6	1963	0,027	0
13	5518	36,7	5518	0,024	0
13,1	3352	37,8	2600	0,024	732
15,5	4511	36,2	18564	0,014	14657
15,2	51614	36,8	51042	0,011	572
14	61685	32,5	61062	0,008	623
12,7	65262	31,7	64110	0,007	1152
13,2	74693	28,6	58308	0,007	16385
Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient	
–0,18992		–0,84048		–0,44066	
Коэффициент детерминации (R ²)/ Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R ²)/ Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R ²)/ Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)
0,0253	0,6245	0,7064	0,0046	0,1942	0,2352

развитие заболевания и формирование носительства на организменном уровне. Популяционные же эффекты снижения заболеваемости и смертности от пневмококковой инфекции могут быть достигнуты только при нормативном охвате населения прививками (не менее 95%), что реализовано сегодня в Российской Федерации только в детской популяции. Спорным остается вопрос о влиянии иммунизации детского населения на заболеваемость взрослых, охват прививками которых остается низким и не в состоянии оказать упреждающего эффекта на заболеваемость. Ряд авторов считают, что высокий охват иммунизацией детей раннего возраста обеспечит непрямой эффект снижения заболеваемости и носительства в старших возрастных группах, главным образом, за счет элиминации вакцинных серотипов [10–12]. Другие авторы приводят доказательства отсутствия ожидаемого непрямого эффекта, обосновывая его тем, что заболеваемость в старших возрастных группах, особенно среди пожилых, на фоне массовой иммунизации детей не имеет тенденции к снижению [13,14]. Именно такая позиция во многом определяет стратегию и тактику иммунизации населения против пневмококковой инфекции.

В свете вышеизложенного цель данной работы – изучение популяционного профилактического эффекта массовой иммунизации 13-валентной

конъюгированной пневмококковой вакциной детей раннего возраста,

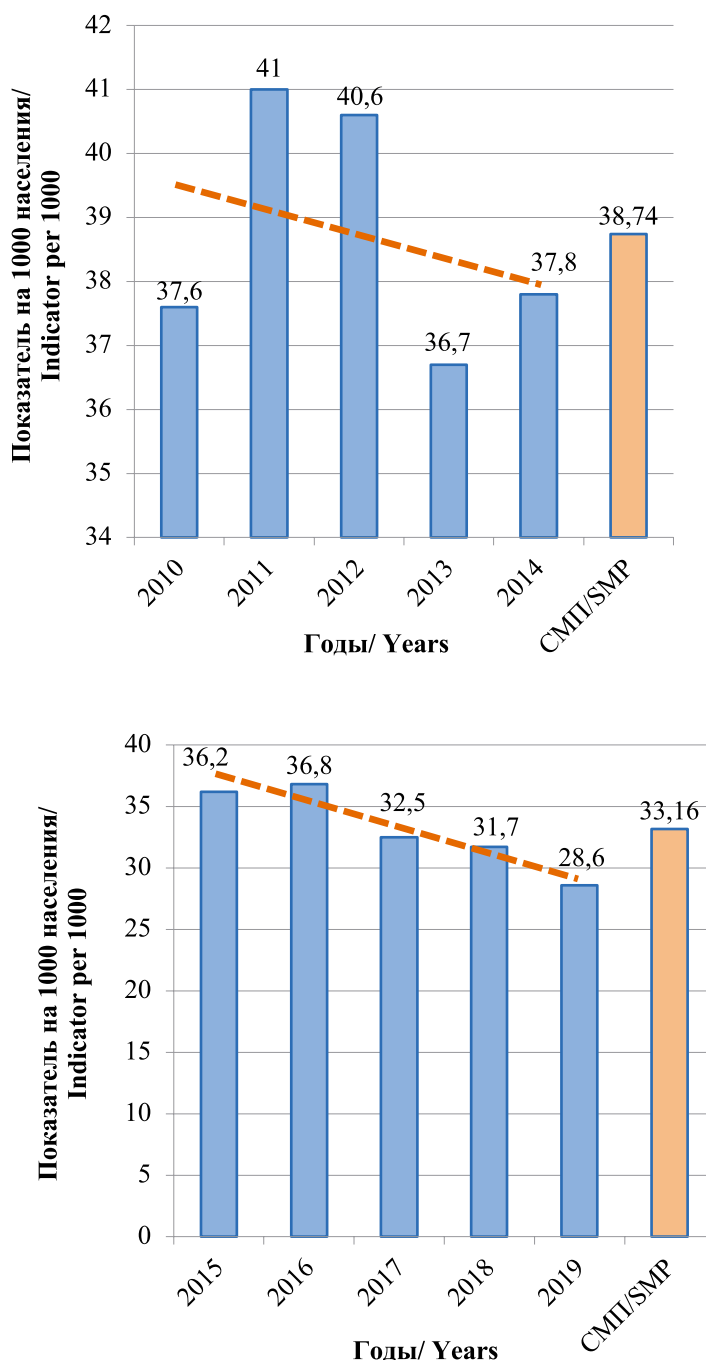
Материалы и методы

Изучение профилактической эффективности ПКВ13 на популяционном уровне проводилось, исходя из сравнительной оценки заболеваемости бактериальным менингитом не менингококковой этиологии, болезнями среднего уха и сосцевидного отростка и внебольничной пневмонией в периоды до введения вакцинации (2010–2014 гг.) и после (2015–2019) в Красноярском крае. Оценка заболеваемости проведена по данным официальной статистики КГБУЗ «Красноярский краевой медицинский информационно-аналитический центр» и Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю за 10 лет с использованием эпидемиологического ретроспективного оценочно-описательного метода. Изучены как количественные (интенсивность), так и качественные (многолетняя динамика, возрастная и этиологическая структура) проявления инфекции в трех клинических формах с использованием интенсивных и экстенсивных показателей.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Среднемноголетние показатели заболеваемости рассчитывались по принципу среднего

Рисунок 5. Динамика заболеваемости детей болезнями среднего уха и сосцевидного отростка до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2010–2019 гг. СМП – среднемноголетний показатель

Figure 5. Long-term dynamics of ear diseases and mastoiditis incidence among children of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010–2019. SMP – average long-term incidence indicator



арифметического. Статистическую значимость полученных среднемноголетних показателей определяли с помощью средней ошибки (m) по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{pq}{n}},$$

где p – величина показателя; q для показателя в ‰ – 1000- p , для показателя в ‰ – 100000- p ; n – численность всего населения или населения

соответствующего возраста. Сравнение двух показателей с целью определения достоверной разницы между ними проводили по формуле

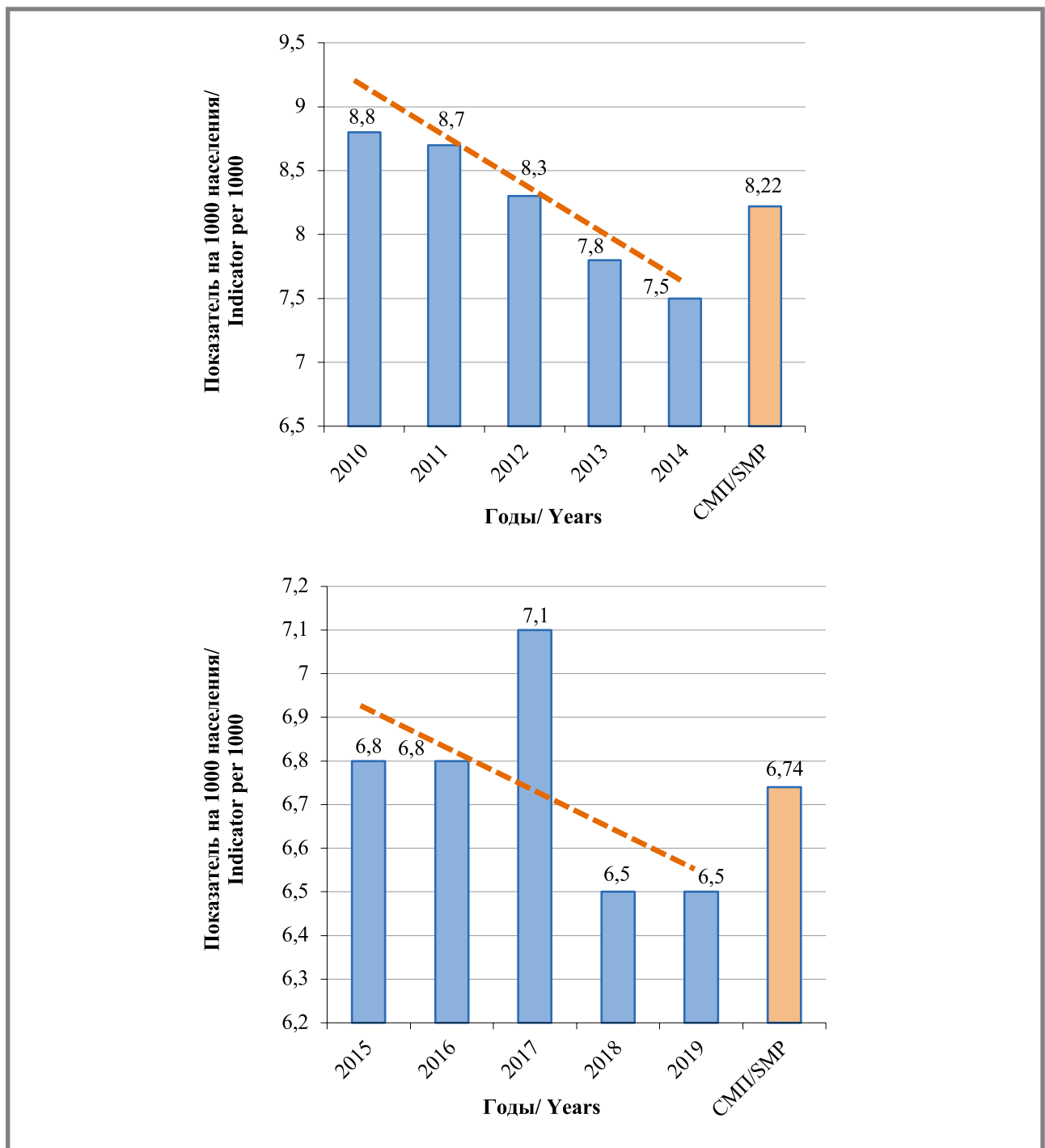
$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{(m_{p_1}^2 + m_{p_2}^2)}},$$

где p_1 – величина большего показателя, p_2 – величина меньшего показателя, m_{p_1} – средняя ошибка

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 6. Динамика заболеваемости взрослых болезнями среднего уха и сосцевидного отростка до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011–2019 гг. СМП – среднее многолетний показатель

Figure 6. Long-term dynamics of ear diseases and mastoiditis incidence among adults of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010–2019. SMP – average long-term incidence indicator

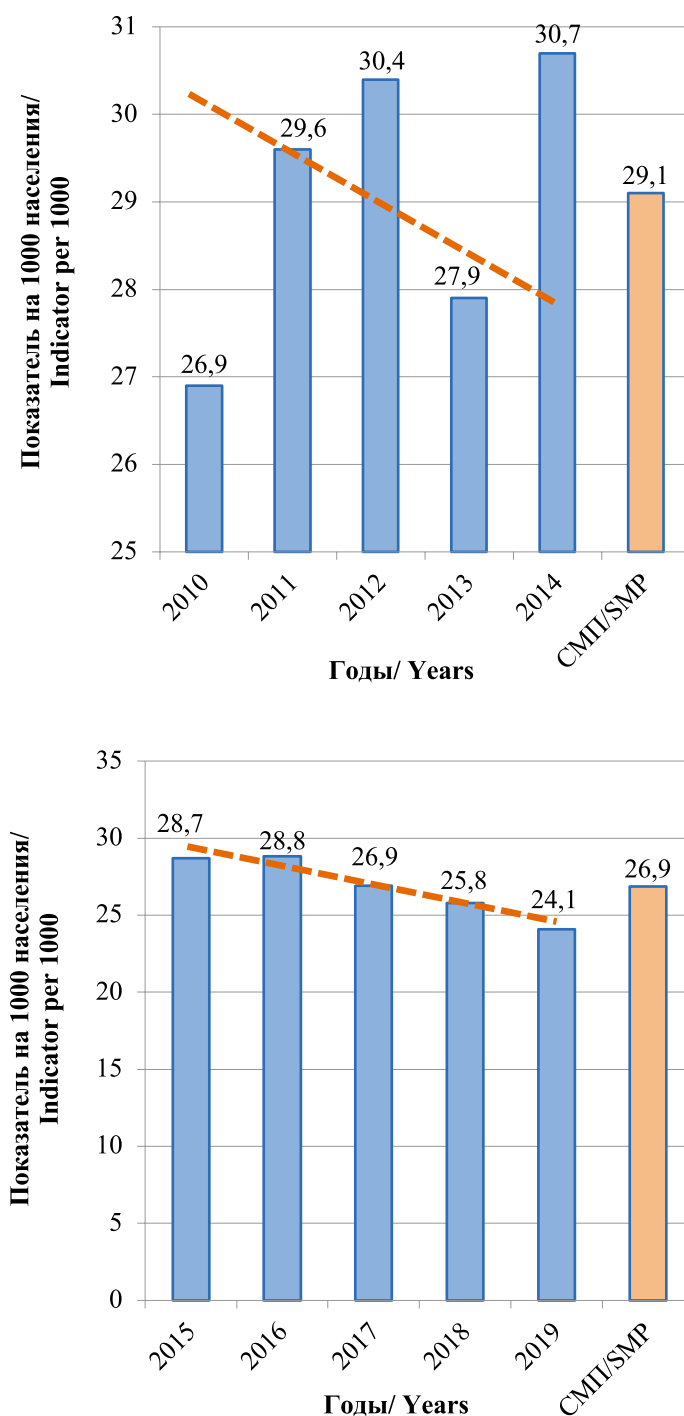


показателя p_1 , m_{p_2} – средняя ошибка показателя p_2 . Статистически достоверными считались различия $p < 0,05$ ($t \geq 2$) [15].

Тенденцию многолетней динамики заболеваемости определяли по методу наименьших квадратов в соответствии с характером распределения заболеваемости по годам. Выравнивание динамического ряда проводили по формуле $\hat{y}_1 = a + bx$, где $\hat{y}_1$ – показатель прямолинейной тенденции;

a – постоянная величина, характеризующая многолетний уровень заболеваемости; b – переменная величина для каждого анализируемого года, формирующая угол наклона тенденции; x – анализируемые временные интервалы. Для количественной оценки тенденции рассчитывался средний темп прироста (снижения) по формуле $T_{пр.ср.} = * 100$, где $K = 1$ при нечетном числе уровней ряда (показателей заболеваемости), $K = 2$ при четном числе

Рисунок 7. Динамика заболеваемости детей ОСО до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг. СМП – среднемноголетний показатель
Figure 7. Long-term dynamics of acute otitis media incidence among children of Krasnoyarsk Territory before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010-2019. SMP – average long-term incidence indicator

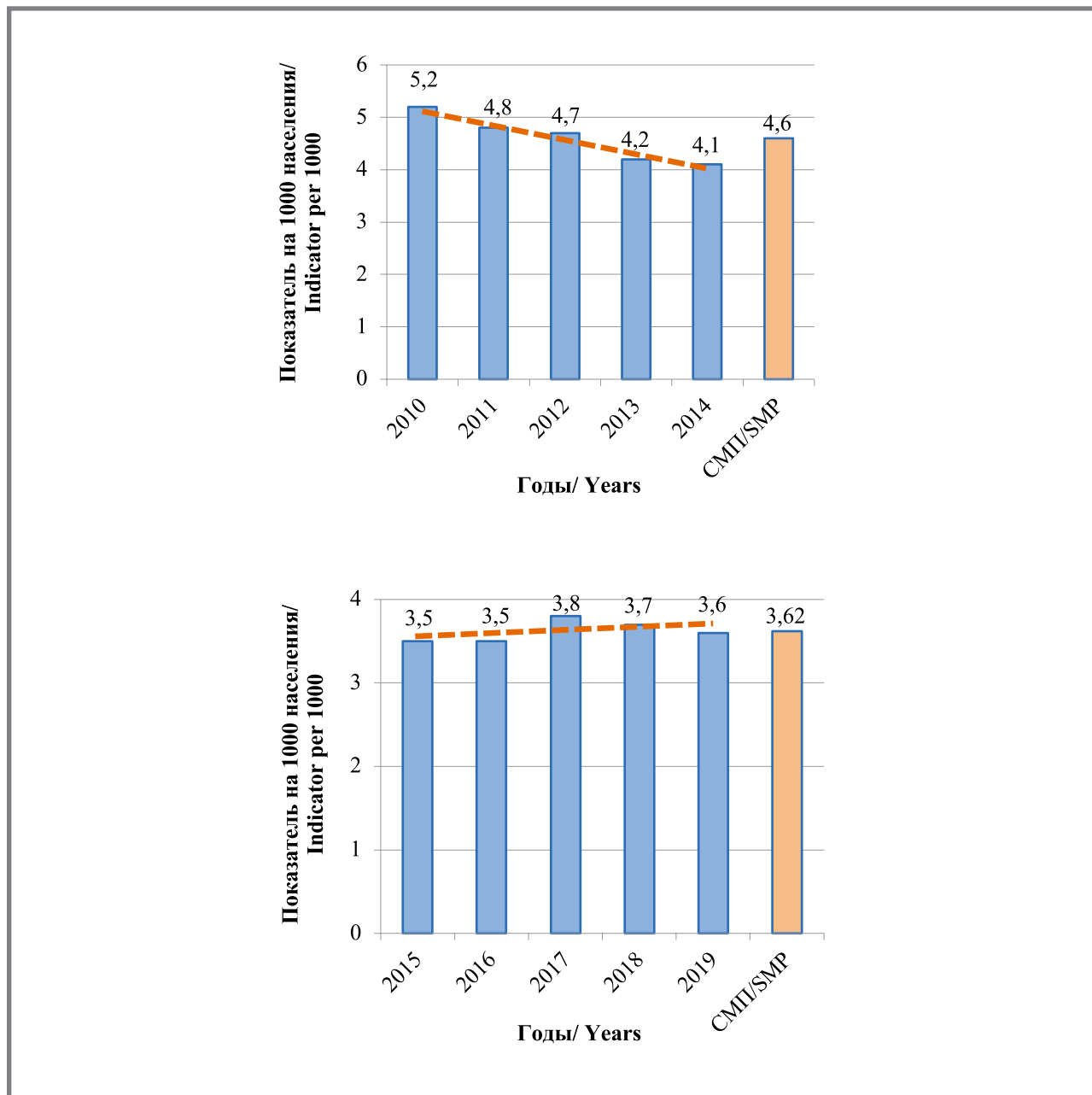


уровней ряда, а и b – показатели линейной зависимости, используемые при выравнивании ряда методом наименьших квадратов. При $T_{пр.ср.}$ от 0 до $\pm 1\%$ заболеваемость расценивалась как стабильная, при $T_{пр.ср.}$ от ± 1 до $\pm 5\%$ тенденция считалась средневывраженной (умеренной), при $T_{пр.ср.} \geq 5\%$ – выраженной [15].

Коэффициент корреляции рассчитывали с помощью MS Excel по формуле:

$$\text{Correl}(X, Y) = \frac{\sum(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sqrt{\sum(x-\bar{x})^2 \sum(y-\bar{y})^2}}$$

Рисунок 8. Динамика заболеваемости взрослых ОСО до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011–2019 гг. СМП – среднемноголетний показатель
Figure 8. Long-term dynamics of acute otitis media incidence among adults of Krasnoyarsk Territory before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010– 2019. SMP – average long-term incidence indicator



где и являются средними значениями выборок СРЗНАЧ (массив 1) и СРЗНАЧ (массив 2). Коэффициент детерминации (R^2) определяли с помощью программы StatPlus Pro (линейная регрессия).

Микробиологические исследования включали определение серотипов культур пневмококка, полученных от детей, госпитализированных в стационары г. Красноярска с внебольничной пневмонией ($n = 120$), острым гнойным средним отитом ($n = 85$) и гнойным бактериальным менингитом ($n = 17$) [16]. Исследования проводились с использованием культурального и молекулярного (ПЦР) методов [16]. Анализ этиологической структуры заболеваемости

проводился как по данным собственных исследований, так и по данным стационаров. Сравнение показателей удельного веса возбудителей проводилось с использованием критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость бактериальным менингитом не менингококковой этиологии населения в целом за весь период наблюдения (2010–2019 гг.) характеризовалась выраженной тенденцией к снижению в 2,9 раза (рис. 1). Среднемноголетний темп снижения составил – 13,24%.

Сравнительная оценка интенсивности и многолетней динамики заболеваемости детей и взрослых до

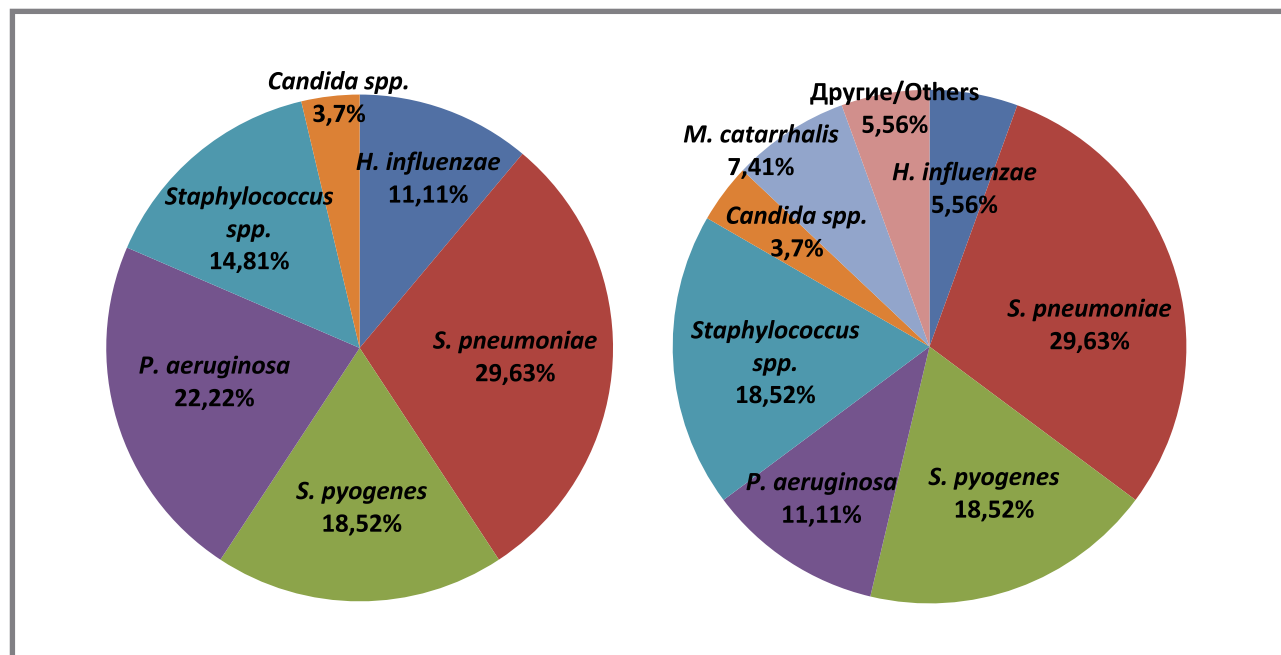
Таблица 3. Корреляционный и регрессионный анализ заболеваемости острым отитом и привитости против пневмококковой инфекции населения Красноярского края, 2011–2019 гг.

Table 3. Correlation and regression analysis of acute otitis incidence and pneumococcal vaccination coverage among population of Krasnoyarsk region, 201–2019

Все население Whole population		Дети Children		Взрослые Adults	
Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019
9	3381	29,6	3381	4,8	0
9,2	1963	30,4	1963	4,7	0
8,5	5518	27,9	5518	4,2	0
8,9	3352	30,7	2600	4,1	732
8,2	4511	28,7	18564	3,5	14657
8,4	51614	28,8	51042	3,5	572
8,3	61685	26,9	61062	3,8	623
8,1	65262	25,8	64110	3,7	1152
7,7	74693	24,1	58308	3,6	16385
Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient	
–0,76995		–0,79875		–0,53545	
Коэффициент детерминации (R ²) Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p) Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R ²) Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p) Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R ²) Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p) Significance level (p)
0,5928	0,0152	0,638	0,0098	0,2867	0,1374

Рисунок 9. Этиологическая структура острых гнойных средних отитов у детей до начала массовой иммунизации (2011–2014 гг., слева, n = 27) и на фоне иммунизации (2015–2019 гг., справа, n = 54)

Figure 9. Etiological structure of acute purulent otitis media in children before the start of mass immunization (2011–2014, left, n = 27) and during immunization (2015–2019, right, n = 54)



начала массовой иммунизации (2010–2014 гг.) и на фоне ее проведения (2015–2019 гг.) выявила существенные различия в заболеваемости (рис. 2, 3).

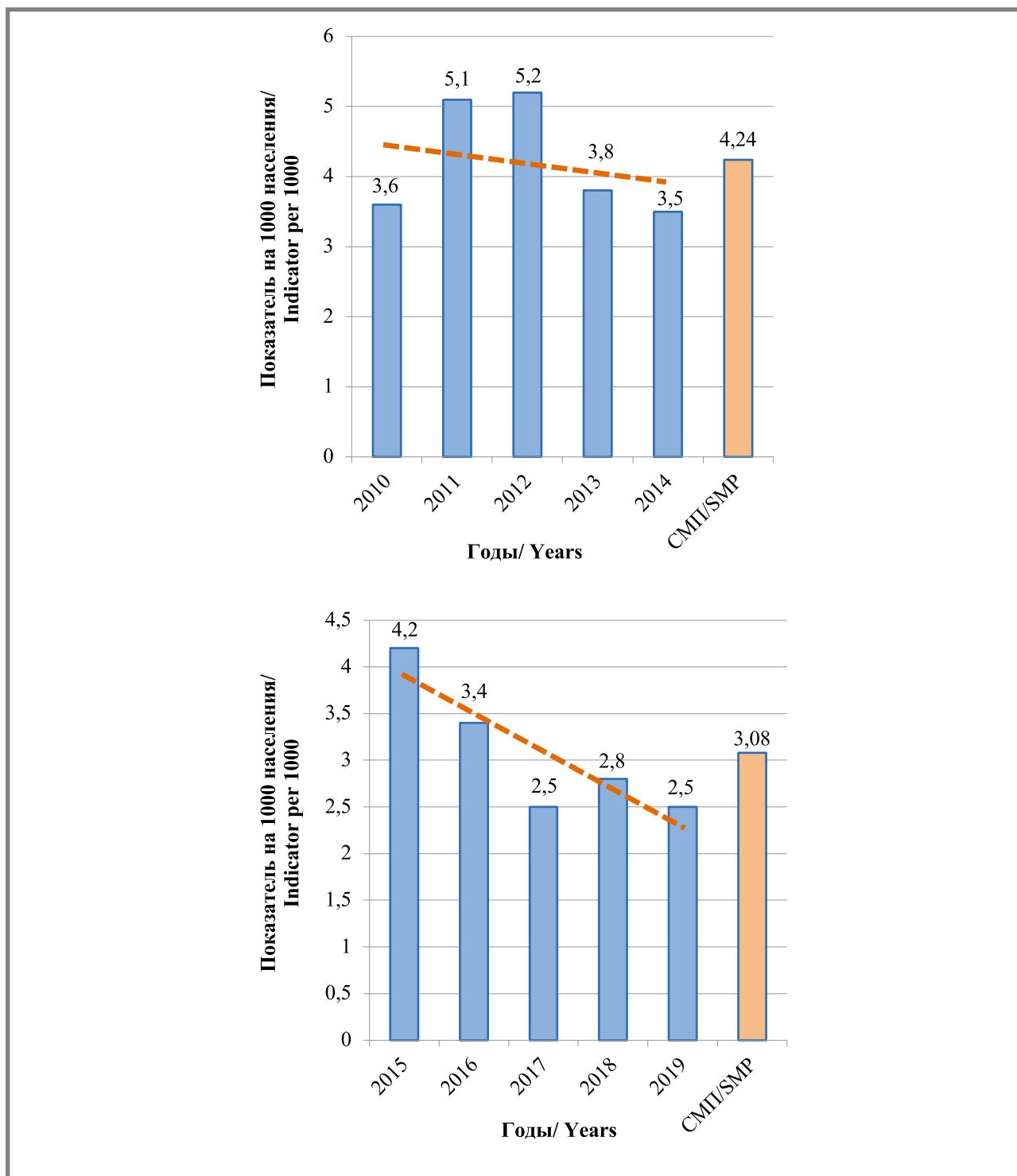
Заболеваемость детей в довакцинальный период в 3,4 раза превышала заболеваемость

взрослых. Как у детей, так и у взрослых заболеваемость в довакцинальный период и на фоне иммунизации характеризовалась тенденцией к снижению. На фоне вакцинации темпы снижения заболеваемости заметно увеличились, однако

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 10. Динамика заболеваемости детей болезнями слуховой (евстахиевой) трубы до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011–2019 гг. СМП – среднее многолетнее значение

Figure 10. Long-term dynamics of acute eustachian tube diseases incidence among children of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010–2019. SMP – average long-term incidence indicator

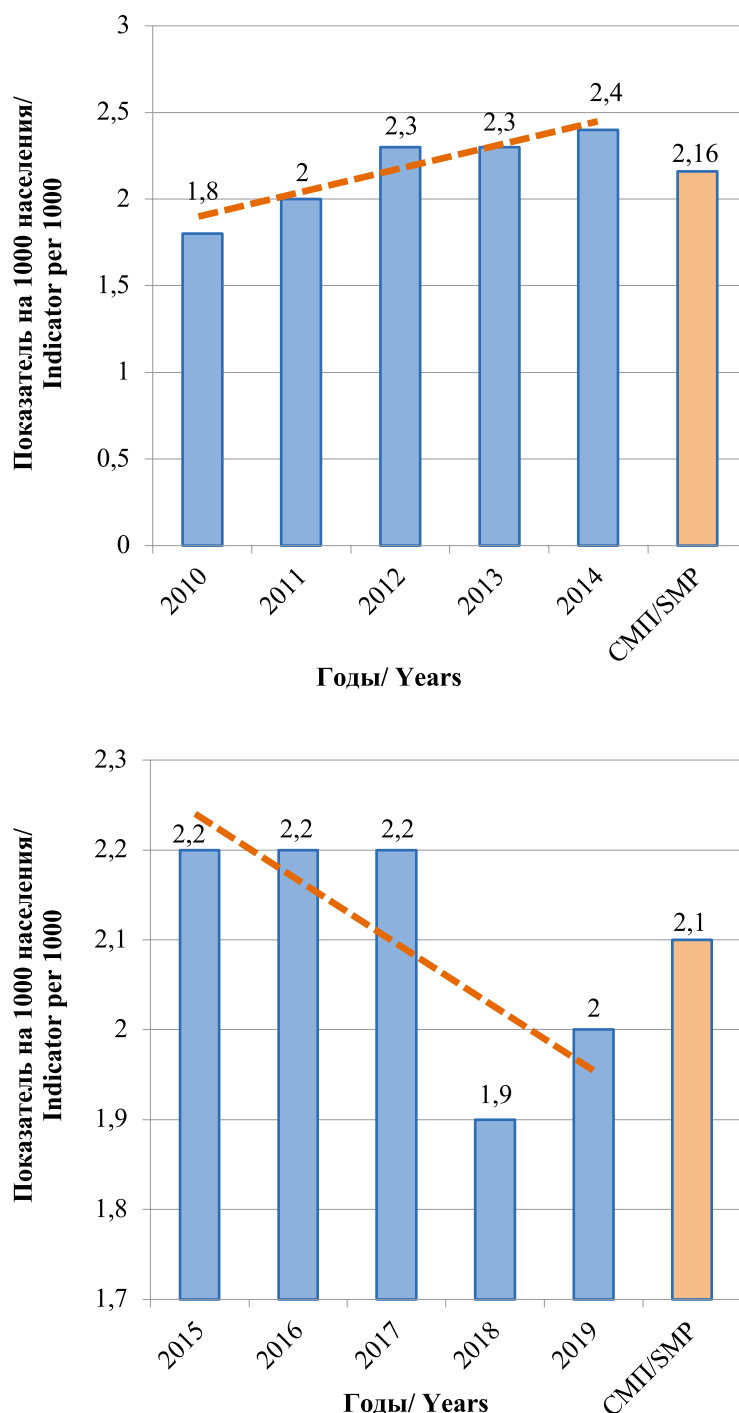


увеличение их среди населения в целом, взрослых и детей было неравнозначным и составило –10,59, –20,28 и –10,47% соответственно, против –8,42, –7,5, и –9,03% в период до начала массовой иммунизации. Наиболее значимое увеличение темпов снижения (почти в 3 раза) отмечено среди детей. Выявлено, что снижение

заболеваемости детей на 86% детерминировано вакцинопрофилактикой (коэффициент корреляции составил – 0,93, детерминации – 0,86; $p = 0,0003$) (табл. 1). Интенсивное снижение заболеваемости взрослых (в 3 раза) явилось не столько результатом иммунизации (коэффициент корреляции между заболеваемостью и количеством привитых

Рисунок 11. Динамика заболеваемости взрослых болезнями слуховой (евстахиевой) трубы до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011–2019 гг. СМП – среднемноголетний показатель

Figure 11. Long-term dynamics of acute eustachian tube diseases incidence among adults of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2010-2019. SMP – average long-term incidence indicator



составил 0,44, коэффициент детерминации – 0,19 ($p = 0,24$), сколько результатом популяционного эффекта массовой иммунизации детей (уменьшение числа источников инфекции, см. табл. 1).

Анализ видовой этиологической структуры неменингококковых менингитов у детей показал недостоверное увеличение удельного

веса *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* одновременно с уменьшением доли бета-гемолитического стрептококка группы В (СГВ) в поствакцинальном периоде (рис. 4). Другие возбудители были представлены стафилококками (*S. haemolyticus*, *S. epidermidis* (MRSE)), *S. pyogenes*, *Enterobacter aerogenes*.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 4. Корреляционный и регрессионный анализ заболеваемости болезнями евстахиевой трубы и привитости против пневмококковой инфекции населения Красноярского края, 2011–2019 гг.**Table 4. Correlation and regression analysis of eustachian tube diseases incidence and pneumococcal vaccination coverage among population of Krasnoyarsk region, 2011–2019**

Все население Whole population		Дети Children		Взрослые Adults	
Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019	Показатели заболеваемости на 1000, 2011–2019 гг. Incidence per 1000, 2011–2019	Количество привитых, 2011–2019 гг. Number of vaccinated, 2011–2019
2,5	3381	5,1	3381	2	0
2,8	1963	5,2	1963	2,3	0
2,5	5518	3,8	5518	2,3	0
2,6	3352	3,5	2600	2,4	732
2,6	4511	4,2	18564	2,2	14657
2,5	51614	3,4	51042	2,2	572
2,2	61685	2,5	61062	2,2	623
2,1	65262	2,8	64110	1,9	1152
2,1	74693	2,5	58308	2	16385
Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient		Коэффициент корреляции/ Correlation coefficient	
–0,87821		–0,83048		–0,26409	
Коэффициент детерминации (R ²)/ Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R ²)/ Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)	Коэффициент детерминации (R ²)/ Determination coefficient (R ²)	Уровень значимости (p)/ Significance level (p)
0,7713	0,0018	0,6897	0,0056	0,0697	0,4923

По серотиповой принадлежности все пневмококки, выделенные от детей с менингитом, являлись вакцинно-предотвратимыми. Преобладал *S. pneumoniae* 19F (40%), далее – 6AB и 14 (по 20%), 7AF и 3 (по 10%).

Число случаев болезни среднего уха и сосцевидного отростка среди взрослых и детей на фоне массовой иммунизации имело умеренно выраженную тенденцию к снижению (рис. 5, 6). Средний темп убыли составил –3,79% среди детей и –2,23% среди взрослых, при этом среди детей темп снижения увеличился по сравнению с довакцинальным периодом в 4 раза, а у взрослых – уменьшился в 2 раза. Среднеголетние показатели заболеваемости детей и взрослых в довакцинальный период были достоверно выше показателей заболеваемости в этих группах в период массовой иммунизации: 38,74, 3316 и 8,22, 6,45 соответственно (см. рис. 5, 6). Корреляционный анализ выявил значимое влияние профилактических прививок на заболеваемость детей и отсутствие такового, вследствие их малых объемов, на заболеваемость взрослых (табл. 2).

Достоверно снизились на фоне массовой иммунизации среднеголетние показатели заболеваемости острым средним отитом как среди взрослых, так и детей (с 4,6 до 3,62 и с 29,1 до 26,9 соответственно) (рис. 7, 8). Заболеваемость детей на фоне вакцинации характеризовалась выраженной тенденцией к снижению со средним темпом убыли –5,7%,

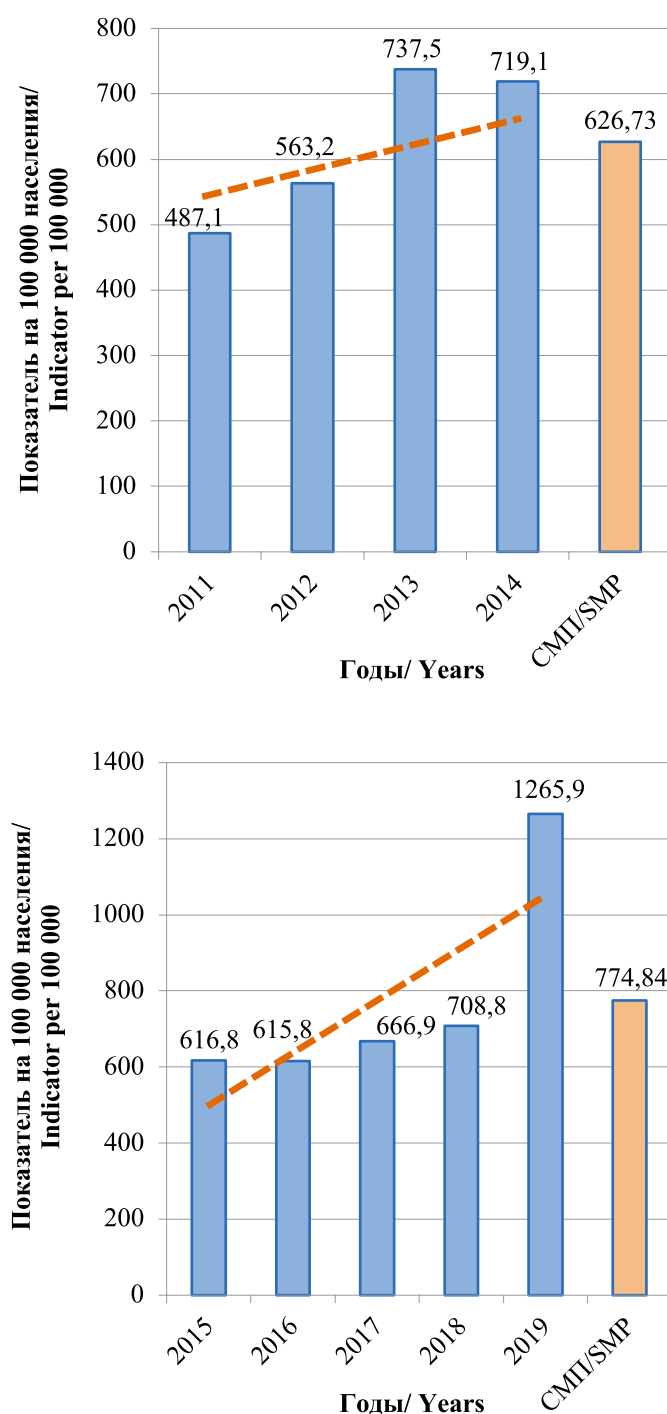
возросшим по сравнению с довакцинальным периодом в 3,5 раза. У взрослых, напротив, на фоне вакцинации снижение заболеваемости прекратилось (до вакцинации темп убыли составлял –7,11%, на фоне иммунизации отмечался прирост 0,57%). Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь заболеваемости с числом проведенных прививок у детей (–0,8) и отсутствие значимого влияния иммунизации – у взрослых (табл. 3).

Видовой состав микрофлоры при остром гнойном среднем отите у детей в до- и поствакцинальном периодах значительно не различался (рис. 9). Пневмококк являлся лидирующим возбудителем, как до начала иммунизации, так и на ее фоне, его удельный вес в этиологической структуре остался неизменным.

Культуры *S. pneumoniae* принадлежали к четырем серотипам (19F, 19A, 23F, 4) и двум серогруппам (6AB, 9VA). Отмечалось выраженное преобладание серотипа 19F (41,2%), на втором месте находился 19A (29,4%), на третьем – 6 серогруппа (6AB; 11,8%). Серотиповое соответствие составу 10-валентной конъюгированной вакцины составило 70,58%, 13-ти и более высоковалентных ПКВ (ПКВ15 и ПКВ20) – 100%. Серотиповых различий в до- и поствакцинальные периоды не наблюдалось.

Заболеваемость детей болезнями евстахиевой трубы за весь период наблюдения также характеризовалась тенденцией к снижению (средний

Рисунок 12. Динамика заболеваемости ВБП детей до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011–2019 гг. СМП – среднемноголетний показатель
Figure 12. Long-term dynamics of community-acquired pneumonia incidence among children of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2011–2019. SMP – average long-term incidence indicator

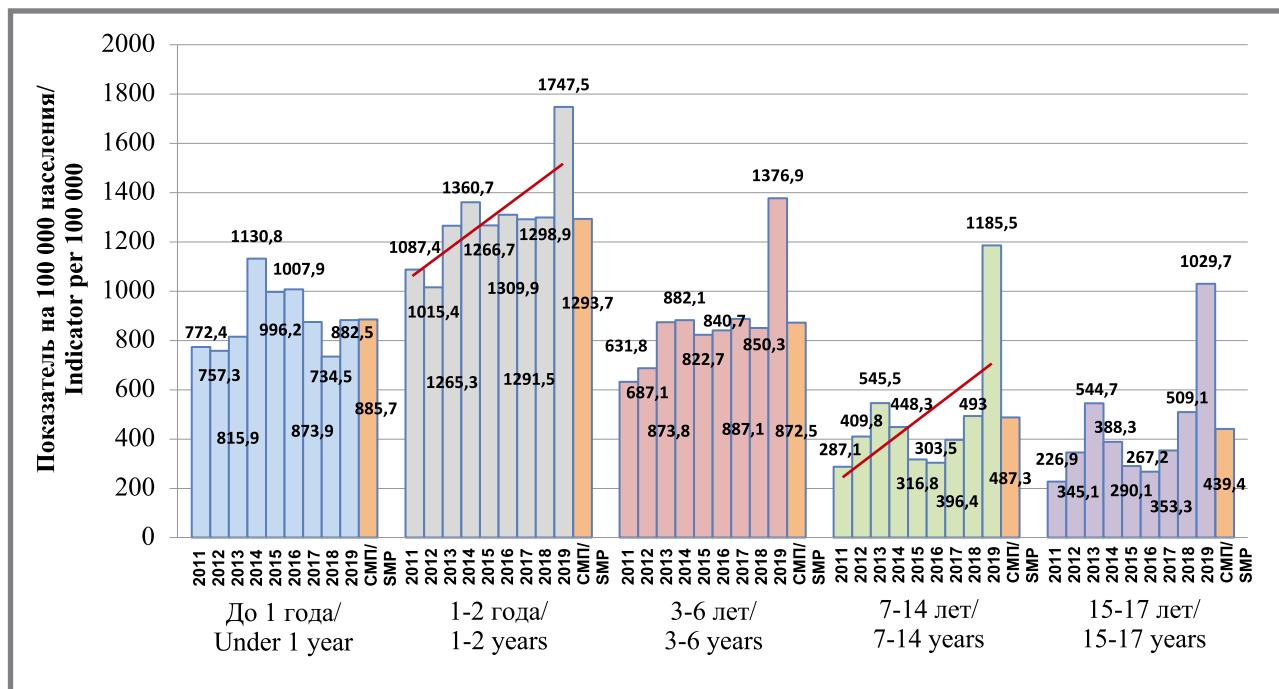


темп – 6,6%), заболеваемость взрослых оставалась стабильной (средний темп прироста 0,03%). При этом у детей темп снижения заболеваемости на фоне вакцинации возрос и составил в сравнении – 12,41% против – 9,38%. У взрослых в период до начала вакцинации отмечался рост заболеваемости (темп прироста 6,74%), на фоне

вакцинации – снижение (темп снижения – 4,34%). У детей, в отличие от взрослых, на фоне иммунизации наблюдалось существенное снижение среднемноголетнего показателя заболеваемости (рис. 10, 11). Выявлена детерминированность заболеваемости детей от охвата профилактическими прививками (табл. 4).

Рисунок 13. Заболеваемость ВБП детей разного возраста, Красноярский край, 2011–2019 гг. СМП – среднемноголетний показатель

Figure 13. The incidence of community-acquired pneumonia in children of different ages in Krasnoyarsk region, 2011–2019, SMP – average long-term incidence indicator



Несколько иные закономерности были выявлены при оценке влияния профилактических прививок на заболеваемость внебольничными пневмониями. Как среди детей, так и среди взрослого населения на фоне иммунизации заболеваемость сохраняла тенденцию к росту, за исключением детей в возрасте до 1 года, где на фоне вакцинации наблюдалась тенденция к стабилизации (рис. 12–14). Показатель заболеваемости в этой возрастной группе в поствакцинальном периоде составил 899 против 926,94 в довакцинальном периоде ($t = 0,04$; $p > 0,05$, см. рис. 13). При этом в 2019 г. охват детского населения прививками составил лишь 11,9%, ревакцинацией – 24,1%. Анализируя уровень привитости в различных возрастных группах необходимо отметить, что среди детей, вакцинированных на первом году жизни, большая часть (73,8%) получила первую прививку в возрасте старше 6 мес. Подобная тенденция характерна и в целом для РФ (показатель 2019 г. – 72,3%) [17]. Известно, что несвоевременное начало противопневмококковой вакцинации увеличивает риск развития ПИ в первом полугодии жизни [18,19]. Охват прививками против пневмококковой инфекции взрослого населения составил лишь 1,79%, что также не может оказать профилактический эффект на популяционном уровне.

Анализ этиологической структуры заболеваемости ВБП на фоне иммунизации выявил ее изменения. Так, зарегистрированный в Красноярском крае в 2019 г. рост заболеваемости был обусловлен возрастанием в этиологической структуре ВБП

доли микоплазм. В 2019 г. у детей доля пневмоний, вызванных *M. pneumoniae*, составила 20,31% в структуре бактериальных пневмоний и 19,05% – всех пневмоний установленной этиологии, пневмококковых ВБП – 2,61% и 0,63% соответственно. В целом по РФ в 2019 г. также отмечался подъем заболеваемости, связанный с многочисленными вспышками ВБП, вызванными *M. pneumoniae*, в детских общеобразовательных учреждениях [20].

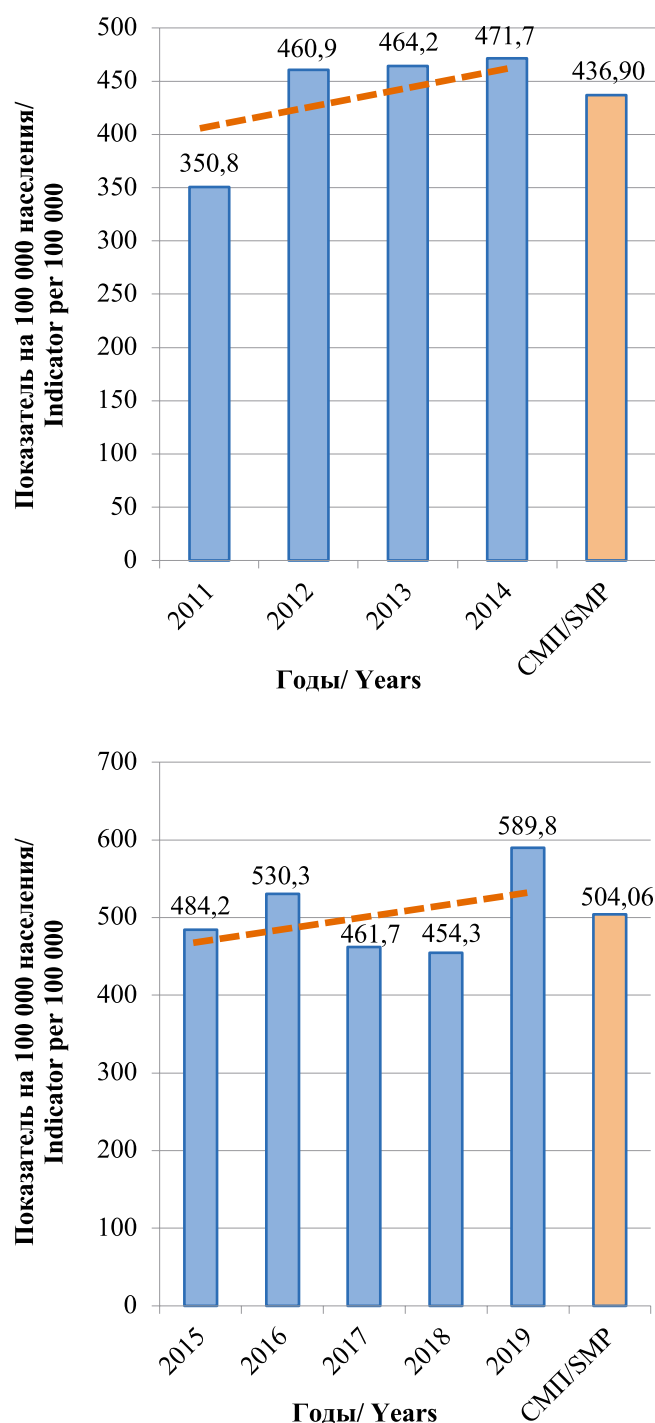
Согласно нашим данным, этиологическая роль *S. pneumoniae* у детей в поствакцинальном периоде несколько уменьшилась, составив 21,88% против 28,57% до начала массовой иммунизации.

Микробиологические исследования серотиповой принадлежности выделенных от детей с ВБП культур пневмококка также выявили различия. В довакцинальном периоде удельный вес серотипа 19F составлял 43,75%, 19A – 12,5%, 23F – 18,75%, 6AV – 25% (количество культур – 16, количество обследованных – 56), в поствакцинальном периоде соответственно: 19F – 42,86%; 19A – 14,28%; 23F и 6AV – по 7,14%; 6CD – 28,57% (количество культур – 14, количество обследованных – 64). Таким образом, до вакцинации серотиповое соответствие составу 10-валентной конъюгированной вакцины составило 87,5%, 13-валентной – 100%, а на фоне вакцинации – 57,15% и 71,43% соответственно.

Закключение

Массовая иммунизация детей до года против ПИ оказывает существенное влияние на заболеваемость

Рисунок 14. Динамика заболеваемости ВБП взрослых до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011–2019 гг. СМП – среднее многолетнее значение
Figure 14. Long-term dynamics of community-acquired pneumonia incidence among adults of Krasnoyarsk region before the start of mass immunization (left) and during immunization (right), 2011–2019. SMP – average long-term incidence indicator



бактериальным менингитом, острым средним отитом и болезнями евстахиевой трубы у детей. Эффективность вакцинопрофилактики обусловлена ведущей этиологической ролью пневмококка в развитии данных заболеваний. Снижение показателей заболеваемости взрослых, наблюдаемое на фоне массовой вакцинации детского населения,

является результатом уменьшения числа источников инфекции среди детей (популяционный эффект).

В то же время массовая иммунизация детей конъюгированной пневмококковой вакциной, как показали наши исследования, обусловила изменения в этиологической структуре внебольничных

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

пневмоний: уменьшение этиологической роли пневмококка, снижение доли вакцинных, этиологически значимых серотипов *S. pneumoniae* и возрастание этиологической роли таких возбудителей как *M. pneumoniae*.

Отсутствие влияния вакцинопрофилактики на заболеваемость внебольничной пневмонией явилось результатом низкого охвата прививками детей и взрослых всех возрастных групп и изменением этиологической структуры ВБП, в том числе серотиповой структуры *S. pneumoniae*, в поствакцинальный период.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости совершенствования информационной подсистемы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией в части слежения за этиологической структурой и серотиповым пейзажем *S. pneumoniae* (микробиологический мониторинг), а также за охватом прививками отдельных возрастных и социальных групп риска, регламентированных Национальным календарем профилактических прививок, с учетом используемых вакцин и схем иммунизации.

Литература

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т. 15, № 3. С. 200–211.
2. Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Бикмиева А. В. и др. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019. Т. 64, № 1–2. С. 37–43.
3. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. *Weekly Epidemiological Record*. 2019. Vol. 94, № 8. P. 85–104.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal disease*. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/infection-types.html> Ссылка активна на 18 мая 2021.
5. Костинов М. П., Елагина Т. Н., Филатов Н. Н. и др. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 25, № 2. С. 107–114.
6. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013. Vol. 381, № 9862. P. 214–222.
7. Conklin L, Loo JD, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014. Vol. 33, Suppl 2. P. S109–118.
8. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Medicine*. 2013. Vol. 10, № 9. P. e1001517.
9. Løvlie A, Vestreim DF, Aaberge IS, et al. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infectious Diseases*. 2020. Vol. 20. P. 29.
10. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013. Vol. 32, № 1. P. 133–145.
11. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014. Vol. 33, Suppl 2. P. S161–171.
12. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 1. P. e0210081.
13. van der Linden M, Imöhl M, Perniciaro S. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, № 8. P. e0220453.
14. Izurieta P, Bahety P, Adegbola R, et al. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert Review of Vaccines*. 2018. Vol. 17, № 6. P. 479–493.
15. Слободенюк А. В., Косова А. А., Ан П. Н. Эпидемиологический анализ: Учебное пособие. Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; 2015.
16. Протасова И. Н., Мартынова Г. П., Ильенкова Н. А. и др. Этиологическая роль и молекулярно-генетические особенности *Streptococcus pneumoniae* при инфекционных заболеваниях у детей. *Детские инфекции*. 2020. Т. 19, № 1. С. 7–12.
17. Брико Н. И. Вакцинация против пневмококковой инфекции в России: состояние проблемы. В сб.: *Всероссийская научно-практическая интернет-конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы»*; 19–20 Октября 2020. Москва; 2020. Доступно по: <https://expodata.info/2020/10/19/vserossiyskaya-nauchno-prakticheskaya-k-116/>. Ссылка активна на 18 мая 2021.
18. Брико Н. И., Цанкова Н. Н., Сухова В. А. и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 16, № 5. С. 16–21.
19. Фельдблюм И. В., Бикмиева А. В., Захарова Ю. А. и др. Анализ комплаентности схемы иммунизации против пневмококковой инфекции у детей раннего возраста. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17, № 5. С. 111–116.
20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. Доступно на: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Ссылка активна на 18 мая 2021.

References

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccine prevention of pneumococcal infection in children. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):200–11 (In Russ). doi: 10.15690/pf.v15i3.1899.
2. Briko NI, Feldblum IV, Bikmieva AV, et al. Vaccine prophylaxis of the adult population against pneumococcal infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(1–2):37–43 (In Russ). doi: 10.24411/0235W2990W2019W10007.
3. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. *Weekly Epidemiological Record*. 2019;94(8):85–104.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal disease*. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/infection-types.html>. Accessed: 18 May 2021.
5. Kostinov MP, Elagina TN, Filatov NN, et al. Expected epidemiological and clinical effects of vaccination against pneumococcal infection in Russia. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):107–14 (In Russ). doi: 10.24411/2305-3496-2018-12013.
6. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9862):214–22. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61854-6.
7. Conklin L, Loo JD, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33 (Suppl 2):S109–18. doi: 10.1097/INF.0000000000000078.
8. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Medicine*. 2013;10(9):e1001517. doi: 10.1371/journal.pmed.1001517.
9. Løvlie A, Vestreim DF, Aaberge IS, et al. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20:29. doi: 10.1186/s12879-019-4754-0.
10. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013;32(1):133–45. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.00.
11. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(Suppl 2):S161–71. doi: 10.1097/INF.0000000000000084.
12. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210081. doi: 10.1371/journal.pone.0210081.
13. van der Linden M, Imöhl M, Perniciaro S. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220453. doi: 10.1371/journal.pone.0220453.

14. Izurieta P, Bahety P, Adegbola R, et al. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert Review of Vaccines*. 2018;17(6):479–93. doi: 10.1080/14760584.2018.1413354.
15. Slobodenyuk AB, Kosova AA, An RN. Epidemiological analysis: Textbook. Yekaterinburg: FBEI HPE USMU Ministry of Health of Russian Federation; 2015. (In Russ).
16. Protasova IN, Martynova GP, Ilyenkova NA, et al. Etiological role and molecular-genetic features of *Streptococcus pneumoniae* in children's infectious diseases. *Children Infections*. 2020;19(1):7–12. (In Russ). doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-1-7-12.
17. Briko NI. Vакцинация против пневмококковой инфекции в России: состояние проблемы [Abstract]. In: Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya internet-konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Sovremennaya immunoprofilaktika: vyzovy, vozmozhnosti, perspektivy»; 19–20 Oct 2020. Moscow; 2020. Available at: <https://expodata.info/2020/10/19/vserossiyskaya-nauchno-prakticheskaya-k-116/> Accessed: 18 May 2021 (In Russ).
18. Briko NI, Tsapkova NN, Sukhova VA, et al. Epidemiological assessment of the first results of the national program of immunization of young children against pneumococcal infection in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(5):16–21 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-16-21.
19. Feldblum IV, Bikmieva AV, Zakharova YuA, et al. Analysis of the compliance of the vaccination schedule against pneumococcal infection in young children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):111–6 (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-111-116.
20. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad. Available at: https://www.rosotreb-nadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Accessed: 18 May 2021 (In Russ).

Об авторах

- **Ирина Николаевна Протасова** – к. м. н., доцент кафедры микробиологии имени доцента Б. М. Зельмановича, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск. +7 (960) 753-14-14, ovsyanka802@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6521-8615>.
- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь. epidperm@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>.
- **Наталья Васильевна Бахарева** – врач-эпидемиолог Красноярского краевого Центра профилактики и борьбы со СПИД; главный внештатный специалист-эпидемиолог министерства здравоохранения Красноярского края, г. Красноярск. +7 (391) 211-51-51, bakhareva@kraszdraz.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2868-1509>.
- **Ольга Петровна Овчинникова** – заведующая бактериологической лабораторией Красноярской межрайонной детской клинической больницы №1, г. Красноярск. +7 (391) 224-33-12, son03nos@rambler.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7701-5206>.
- **Светлана Владиславовна Домрачева** – врач клинической фармаколог Красноярской межрайонной детской больницы № 4, г. Красноярск. +7 (391) 234-71-31, svd@kradb4.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7902-685X>.

Поступила: 22.06.2021. Принята к печати: 28.10.21.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina N. Protasova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Microbiology department, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. +7 (960) 753-14-14, ovsyanka802@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6521-8615>.
- **Irina V. Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Epidemiology & Hygiene department, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia. epidperm@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5703>.
- **Natalya V. Bakhareva** – Epidemiologist, Krasnoyarsk regional Center for Prevention and Control of AIDS; Expert, Krasnoyarsk region Ministry of Public Health, Krasnoyarsk, Russia. +7 (391) 211-51-51, bakhareva@kraszdraz.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2868-1509>.
- **Olga P. Ovchinnikova** – Head of bacteriological laboratory, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk, Russia. +7 (391) 224-33-12, son03nos@rambler.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7701-5206>.
- **Svetlana V. Domracheva** – Clinical Pharmacologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Hospital №4, Krasnoyarsk, Russia. +7 (391) 234-71-31, svd@kradb4.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7902-685X>.

Received: 22.06.2021. Accepted: 28.10.21.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Разработка ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

вошла в ТОП-100 лучших изобретений России

Пресс-релиз от 2 декабря 2021 г.

Способ получения препарата рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR/Cas и препарат для выявления ДНК вируса Джона Каннингема (JCPV) в ультранизких концентрациях включен Роспатентом в топ-100 лучших изобретений России за первое полугодие 2021 г.

Изобретение ученых ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора относится к сфере биотехнологии и может быть использовано для выявления генома вируса Джона Каннингема.

Поражение иммунной защиты запускает реактивацию и активное размножение вируса, который провоцирует развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии – быстро развивающегося заболевания центральной нервной системы. Создание механизмов для раннего выявления вируса – одно из ключевых направлений работы ученых всего мира.

Новая технология обладает высокой чувствительностью и реагирует на минимальную концентрацию вируса, что дает возможность *in vitro* выявлять единичные копии его ДНК в любом биобразце.

Данный способ в перспективе позволит не только на самой ранней стадии выявлять заболевание и своевременно назначать лечение, но и может широко применяться для быстрого выявления других инфекционных заболеваний, а также генов антибиотикоустойчивости бактериальных патогенов.

Среди основных критериев для включения в ТОП-100 Роспатент называет высокий технический уровень изобретения, его оригинальность и актуальность решаемой им задачи.

Источник: https://www.rosotreb-nadzor.ru/science_news/news_predpr.php?ELEMENT_ID=19926

ERRATA

Редакция приносит извинение авторам и читателям за ошибку, допущенную в журнале № 5 на странице 27, второй абзац (со слов «За три месяца ...», седьмая строка): напечатано «в РФ (120 случаев) ...», должно быть – «в РФ (1 случай)».

Коклюш у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности вакцинопрофилактики

Я. А. Богвилене*¹, Г. П. Мартынова¹, С. В. Евреимова², Б. Л. Комарова²,
А. В. Карасев²

¹ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
г. Красноярск

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1»,
г. Красноярск

Резюме

Актуальность. Несмотря на проводимую вакцинацию, коклюш и в настоящее время имеет большую медицинскую и социальную значимость, поскольку продолжает оставаться распространенной бактериальной инфекцией, вовлекая в эпидемический процесс детей разных возрастных групп. Отсутствие стойкого иммунитета к коклюшу в сочетании с высоким индексом восприимчивости способствуют росту заболеваемости среди школьников и подростков, которым диагноз чаще ставится лишь в результате эпидемиологического и лабораторного исследований и которые, в большинстве случаев, служат источником инфекции для детей младшего возраста. **Цель.** Изучить клинико-эпидемиологические особенности коклюша в условиях массовой вакцинопрофилактики у детей в возрасте от 0 до 14 лет, госпитализированных в инфекционный стационар, а также выявить особенности заболевания у привитых на примере вспышки в организованном коллективе. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 164 историй болезни детей, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «КМДКБ № 1» г. Красноярск с диагнозом «коклюш» в 2015–2019 гг., а также 25 амбулаторных карт пациентов, выявленных при эпидемиологическом расследовании очага инфекции в декабре 2019 г. Для этиологической расшифровки диагноза проводилось комплексное лабораторное обследование с использованием бактериологического, серологического и молекулярно-генетического методов исследования. **Результаты и обсуждение.** Согласно официальной статистике, в Красноярском крае в 2019 г. среди заболевших коклюшем детей преобладали пациенты в возрасте от 7 до 17 лет (38,7%). При этом в возрастной структуре госпитализированных в стационар больных первостепенное значение занимали дети первого года жизни, не привитые против данного заболевания. У большинства из них была диагностирована среднетяжелая форма болезни с нередким развитием осложнений со стороны дыхательной и нервной систем. В то же время среди детей школьного и подросткового возраста, как правило, получивших законченный курс вакцинации, имело место атипичное, стертое течение заболевания, при этом сложности его диагностики нередко приводят к высокому уровню заболеваемости коклюшем детей первого года жизни, еще не защищенных вакцинацией. **Выводы.** Несмотря на высокий охват декретированных групп профилактическими прививками против коклюша на территории Красноярского края, оценка состояния специфического иммунитета по результатам серологического исследования, проведенного в 2019 г., выявила 50,6% серонегативных среди детей в возрасте 3–4 лет, что подтверждает необходимость совершенствования схем иммунизации против данного заболевания.

Ключевые слова: дети, коклюш, диагностика, лечение, профилактика, иммунитет

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Богвилене Я. А., Мартынова Г. П., Евреимова С. В. и др. Коклюш у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности вакцинопрофилактики на современном этапе. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 56–62. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-56-62>.

Pertussis in Children: Clinical and Epidemiological Features, the Possibilities of Vaccine Prevention

YaA Bogvilene**¹, GP Martynova¹, SV Evreimova², BL Komarova², AV Karasev²

¹Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk

²Regional Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1, Krasnoyarsk

Abstract

Relevance. Despite the specific immunization carried out, pertussis still has great medical and social significance for pediatricians, since it continues to remain a common bacterial infection, involving children of different age groups in the epidemic process. The lack

* Для переписки: Богвилене Яна Анатольевна, к. м. н., доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. +7 (391) 224-32-95, +7 (902) 924-96-22. bogvilene@yandex.ru. ©Богвилене Я. А. и др.

** For correspondence: Yana A. Bogvilene, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases with a course of PO FGBOU VO "Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky" Ministry of Health of the Russian Federation, 1, st. Partisan Zheleznyak, Krasnoyarsk, 660022, Russia. +7 (391) 224-32-95, +7 (902) 924-96-22. bogvilene@yandex.ru. © Bogvilene YaA et al.

of persistent immunity to whooping cough, combined with a high susceptibility index, contributes to an increase in the incidence among schoolchildren and adolescents, who are diagnosed only during epidemiological and laboratory examinations, and who, in most cases, serve as sources of infection for young children. **Aim.** To study the clinical and epidemiological features of whooping cough in children aged 0 to 14 years hospitalized in an infectious diseases hospital under conditions of mass vaccine prevention, as well as to identify the features of the disease in vaccinated people using the example of an outbreak of the disease in an organized group. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 164 case histories of children diagnosed with Pertussis hospitalized in the infectious hospital of the Regional Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1 in Krasnoyarsk in 2015–2019, as well as 25 outpatient records of patients identified during the epidemiological investigation of the focus of infection in December 2019 was carried out. For the etiological interpretation of the diagnosis of whooping cough, a comprehensive laboratory examination was carried out using bacteriological, serological and molecular genetic research methods. **Results.** According to official statistics, in the Krasnoyarsk territory in 2019, among children with pertussis, patients aged 7 to 17 prevailed (38,7%). At the same time, in the age structure of patients hospitalized in a hospital, the primary importance was occupied by children of the first year of life, unvaccinated against this disease. Most of them were diagnosed with a moderate form of the disease with frequent development of complications from the respiratory and nervous systems. At the same time, among schoolchildren and adolescents, as a rule, who have received a completed course of vaccination, there is an atypical, erased course of the disease, while the difficulties of its diagnosis lead to a high incidence of pertussis in children of the first year of life who have not yet been protected by vaccination. **Conclusions.** Despite the high coverage of decreed groups with preventive vaccinations against whooping cough in the Krasnoyarsk territory, an assessment of the state of specific immunity based on the results of a serological survey conducted in 2019 revealed 50.6% of seronegative individuals already at the age of 3–4 years, which confirms the need to improve the schemes immunization against this disease; and inclusion of pertussis vaccination in the regional immunization schedule.

Key words: children, pertussis, diagnosis, treatment, prevention, immunity

No conflict of interest to declare.

For citation: Bogvilene YaA, Martynova GP, Evreimova SV et al. Pertussis in children: clinical and epidemiological features, the possibilities of vaccine prevention at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 56–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-56-62>.

Введение

Ярким представителем группы бактериальных инфекций является коклюш, который в довакцинальную эру занимал первое место по заболеваемости и смертности в структуре детских капельных инфекций. Однако и на сегодняшний день, несмотря на широкий повсеместный охват детского населения специфической иммунизацией, проводимой на протяжении более 60 лет, коклюш остается серьезной проблемой для здравоохранения многих стран мира. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн детей и умирает около 1 млн детей, преимущественно в возрасте до одного года жизни [1].

Коклюшная инфекция не теряет своей медицинской и социальной значимости, поскольку нередко протекает в тяжелой форме и приводит к развитию осложнений. Своими частыми осложнениями коклюш опасен, прежде всего, для детей раннего возраста и особенно детей первых месяцев жизни, что может быть связано как с непосредственным воздействием возбудителя, так и присоединением вторичной инфекции. Ведущую роль среди причин смерти, связанных с неспецифическими осложнениями коклюша, играет пневмония (до 92%), увеличивающая риск развития бронхообструкции и дыхательной недостаточности со специфическим осложнением – энцефалопатией [2]. Большинство случаев тяжелого течения с осложнениями и летальным исходом заболевания наблюдается среди непривитых или привитых не полностью детей первых месяцев жизни.

При этом заболеваемость коклюшем, очевидно, недооценена из-за низкой чувствительности культурального метода диагностики и ограниченного использования ПЦР-диагностики, что приводит к отсутствию достоверных данных о распространении коклюша среди населения [3]. Особенностью современного коклюша является его смещение на более старшие возрастные группы (увеличение числа лабораторно подтвержденных случаев заболевания среди подростков и взрослых), распространение атипичных форм заболевания и бессимптомного носительства *B. pertussis* [4].

Результаты комплексного многолетнего эпидемиологического изучения противококлюшного иммунитета у детей различных возрастов, проведенного в Московской области в 2003–2014 гг., показали, что на фоне снижения заболеваемости коклюшем во всех возрастных группах произошло изменение эпидемиологической значимости лиц разного возраста в поддержании эпидемического процесса: лидирующее положение по заболеваемости занимает группа непривитых детей первого года жизни. При этом у не привитых в раннем школьном и подростковом возрасте противококлюшный иммунитет формируется, в основном, в результате естественной иммунизации. Кроме того, в группе детей дошкольного возраста, не привитых против коклюша, доля серопозитивных составляла 60–70%, что свидетельствует о значительной роли инфекционного процесса в формировании популяционного иммунитета. Результаты серологических исследований, проведенных у детей, не имевших клинических

проявлений коклюшной инфекции, тем не менее, свидетельствовали о перенесенном заболевании в течение последних 12 месяцев, что еще раз подтверждает предположение о гиподиагностике коклюша [5].

Сложившаяся ситуация усугубляется отсутствием настороженности у клиницистов в отношении коклюша среди пациентов старшего возраста, поскольку заболевание часто протекает у них в стертой форме и диагностируется как острая респираторная инфекция или острый бронхит.

В группе риска по коклюшу находятся дети с заболеваниями легких, особенно с бронхиальной астмой. Хроническое аллергическое воспаление бронхов и бронхиальная гиперреактивность приводят к структурным изменениям дыхательных путей, избыточной продукции слизи и повреждению дыхательного эпителия. В свою очередь заражение коклюшем отягощает течение бронхиальной астмы, увеличивает частоту приступов, нередко требует проведения неотложных мероприятий [6].

Рост заболеваемости среди школьников, атипичное течение коклюша у подростков и взрослых, сложности его диагностики имеют следствием высокий уровень заболеваемости коклюшем детей в возрасте до 1 года, еще не защищенных вакцинацией, а также способствуют распространению инфекции и поддерживают циркуляцию возбудителя [7,8].

По мнению ряда авторов, рост заболеваемости коклюшем связан не только с генетическими изменениями циркулирующих штаммов *B. pertussis*, широкой циркуляцией возбудителя среди подростков и взрослых в связи с утратой поствакцинального

иммунитета, но и с улучшением клинической и лабораторной (внедрение ПЦР) диагностики [9–11].

Согласно официальным данным, за последние 5 лет в Российской Федерации показатель заболеваемости коклюшем колебался от 4,42 (2015 г.) до 9,8 (2019 г.) на 100 тыс. населения (увеличился в 2,2 раза). Среди всех заболевших коклюшем в 2019 г. дети до 17 лет составили 93,9%, при этом максимальная заболеваемость отмечалась у детей первого года жизни (показатель заболеваемости – 148,9 на 100 тыс. населения) [12,13].

В Красноярском крае показатель заболеваемости коклюшем детей в 2015 г. составил 7,65, но уже в 2019 г. достиг 35,22 на 100 тыс. населения, что свидетельствует о росте заболеваемости в 4,6 раза [14,15]. Среди заболевших коклюшем в 2019 г., как и прежде, в основном были дети (93,6%) с преобладанием возрастной группы 7–17 лет (табл. 1).

В г. Красноярске за последние пять лет также отмечается рост заболеваемости коклюшем детского населения: так, если в 2015 г. показатель заболеваемости составил 16,99 на 100 тыс. населения, в 2016 г. – 22,67, то в 2019 г. – уже 74,0 на 100 тыс. населения. При этом на возрастную группу 7–14 лет приходилось 37,94% заболевших.

Рост заболеваемости коклюшем детского населения г. Красноярска можно проследить и по количеству детей, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» с 2015-го по 2019 г. Так, если в 2015 г. с диагнозом «Коклюш» в стационар было госпитализировано 18 детей, то в 2019 г. их количество увеличилось почти в 2 раза (31 ребенок).

Таблица 1. Заболеваемость коклюшем в разрезе возрастных групп населения Красноярского края, 2015–2019 гг.
Table 1. Pertussis incidence by age groups of the population in Krasnoyarsk Territory, 2015–2019

Год Year	2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.	
Возраст Age	абс.ч. absolute number	%	абс.ч. absolute number	%	абс.ч. absolute number	%	абс.ч. absolute number	%	абс.ч. absolute number	%
до 1 года Age 0–1 year	22	44	25	39,1	16	57,1	36	20,8	49	20,9
1–2 года Age 1–2 years	8	16	11	17,2	3	10,7	26	15,0	32	13,6
3–6 лет Age 3–6 years	7	14	5	7,8	1	3,6	33	19,1	48	20,4
7–17 лет Age 7–17 years	8	16	19	29,7	6	21,4	62	35,8	91	38,7
Всего детей Total number of children	45	90	60	93,8	26	92,9	157	90,8	220	93,6
Всего взрослых Total number of adults	5	10	4	6,2	2	7,1	16	9,2	15	6,4
Итого Total	50	100,0	64	100,0	28	100,0	173	100,0	235	100,0

Цели исследования – изучить клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «КМДКБ № 1» г. Красноярск в 2015–2019 гг.; выявить особенности течения заболевания у привитых школьников на примере вспышки заболевания в организованном коллективе и подтвердить необходимость усовершенствования схем вакцинации против коклюша.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 164 историй болезни детей, госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «КМДКБ № 1» г. Красноярск с диагнозом «Коклюш» в 2015–2019 гг., а также 25 амбулаторных карт пациентов, выявленных при эпидемиологическом расследовании очага инфекции в декабре 2019 г.

Комплексное исследование включало в себя динамическое клиническое наблюдение, анализ результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Этиологическая расшифровка диагноза проводилась с использованием бактериологического, серологического и молекулярно-генетического методов исследования.

Результаты исследования с помощью пакета электронных таблиц MS Excel 2010 были обобщены в базе данных, на основе которой с применением статистического пакета IBM SPSS Statistics v.19 осуществлялся статистический анализ. Результаты номинальных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%).

Результаты и обсуждение

Анализ возрастной структуры пациентов показал преобладание среди госпитализированных детей первого года жизни (71,3% – 117 детей), дети с 1 года до 2 лет составили 14,6% (24 ребенка), с 3 до 6 лет – 7,9% (13 детей), наименее представлены возрастные группы 7–9 лет (2,4% – 4 ребенка) и 10–14 лет (3,8% – 6 детей).

В группе детей до года преобладали пациенты в возрасте от 0 до 2 месяцев (42,7% – 50 детей) и 3–5 месяцев (35,0% – 41 ребенок) жизни. Дети второго полугодия жизни составили только 22,2% (26 детей). Гендерных отличий среди госпитализированных не наблюдалось: девочки составили 48,8%, мальчики – 51,2%. В основном это были жители г. Красноярск (83,5% – 137 детей), в большинстве своем, учитывая ранний возраст, неорганизованные дети (93,9%).

Отягощенный преморбидный фон имел место примерно у трети детей: патология беременности и родов у матери (32,9%), перинатальное поражение центральной нервной системы (29,9%), раннее искусственное вскармливание (28,7%), отягощенный аллергологический анамнез (17,1%).

При изучении эпидемиологического анамнеза было установлено, что у детей раннего возраста источником инфекции являлись в основном

длительно кашляющие родственники, родители или старшие (младшие) братья и сестры 65,9% (108 человек). Однако чем старше становится ребенок и чем шире круг его контактов, тем сложнее установить источник инфекции.

Анализ прививочного анамнеза показал, что основную группу составили непривитые дети от 0 до 3 месяцев жизни 30,5% (50 детей). Отказ от вакцинации имел место у 17,1% (28 детей), медицинские отводы у 19,5% (32 детей). Среди вакцинированных смещение сроков иммунизации было у 18,9% больных (31 ребенок) и лишь 14,0% пациентов (23 ребенка) были привиты полностью.

Учитывая, что классическая клиническая картина коклюша раскрывается постепенно, большинство заболевших (70,1% – 115 детей) поступали в стационар позднее 10-го дня от момента проявления первых симптомов болезни, лишь 23,2% (38 детей) были госпитализированы с 6-го по 10-й день и 6,7% (11 детей) – на 4–5-й день.

Большая часть пациентов (63,4% – 104 ребенка) были госпитализированы бригадой скорой медицинской помощи, 26,2% (43 ребенка) направлены в стационар участковым педиатром, 10,4% (17 детей) доставлены в стационар родителями самостоятельно. Более половины больных (65,8% – 108 детей) поступали в стационар с предварительным диагнозом «Коклюш».

На момент госпитализации у участвовавших в исследовании детей были следующие проявления коклюша: приступообразный кашель с покраснением лица (97,7% – 160 детей) цианоз носогубного треугольника (90,2% – 148 детей), отхождение в конце приступа густой вязкой мокроты (100% – 164 ребенка), рвота (59,7% – 98 детей), реприз (77,4% – 127 детей) и спазматическое апноэ (12,2% – 20 детей).

У 82,3% больных (135 детей) была диагностирована среднетяжелая форма коклюша, у 15,2% (25 детей) – тяжелая форма.

У 20,1% (33 ребенка) больных коклюшем имело место негладкое течение болезни. Из них у 48,5% (16 детей) был дополнительно диагностирован бронхит, у 39,4% (13 детей) – пневмония, у 9,1% (3 ребенка) – энцефалопатия и у 3,0% (1 ребенок) – кровоизлияние в склеру.

Согласно СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша», для подтверждения диагноза «Коклюш» достаточно положительного результата хотя бы одного из представленных методов исследования. В нашем исследовании практически у половины наблюдаемых пациентов (46,3% – 76 детей) диагноз был подтвержден двумя методами лабораторной диагностики – полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и в реакции агглютинации (РА). В целом с использованием ПЦР диагноз был определен у 83,5% больных (137 детей). Титр антител (1:80 и выше) в РА был обнаружен лишь у 46,3% (76 детей) пациентов. У 1,2% (2 детей) больных был

диагностирован паракоклюш. В остальных случаях диагноз «Коклюш» был поставлен на основании клинических проявлений, поскольку бактериологический метод лабораторной диагностики не дал ни одного положительного результата.

Изменения в клиническом анализе крови характеризовались при среднетяжелых формах заболевания увеличением количества лейкоцитов до $20,0 \times 10^9/\text{л}$, при тяжелых формах – до $25,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз при этом достигал 70–80%.

Все госпитализированные в стационар больные получали комплексную этиопатогенетическую терапию. Среди антибактериальных препаратов предпочтение отдавалось препаратам из группы цефалоспоринов III поколения (цефотаксим или цефтриаксон). В состав комплексной терапии входили противокашлевые препараты, при наличии обильной, вязкой, трудноотделяемой мокроты назначались лекарственные средства с муколитическим действием.

Все больные с тяжелой формой заболевания (15,2% – 25 детей) получали системные глюкокортикостероиды, препараты группы бензодиазепинов, диуретики коротким курсом. Только двум пациентам (6,1%) с тяжелой формой заболевания потребовалось лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

На фоне проводимой терапии приступы спастического кашля у 70,1% (115 детей) больных были купированы на 7–10-е сутки с момента госпитализации, у 17,7% (29 детей) – на 14–15-е сутки и у 9,8% (16 детей) – на 4–5-е сутки. Четверо детей поступили в стационар уже без выраженного приступообразного кашля. Исчезновение апноэ более чем у половины больных 56% (14 детей) с тяжелой формой заболевания произошло к 4–5-му дню госпитализации, у 24% (6 детей) – к 6–7-му дню. Рвота прекратилась после приступа кашля у 57,1% (56 детей) больных к 4–5-му дню с момента начала терапии, у 27,6% (27 детей) – на 2–3-й день и у 15,3% (15 чел.) – лишь на 6–7-е сутки. Все наблюдаемые нами пациенты были выписаны домой с клиническим выздоровлением и нормализацией лабораторных показателей.

Нами также были проанализированы 25 амбулаторных карт пациентов с диагнозом «Коклюш», выявленных при эпидемиологическом исследовании очага инфекции в декабре 2019 г. В одной из школ г. Красноярска была зарегистрирована вспышка коклюшной инфекции с вовлечением 25 детей, из которых 80% (20 детей) составляли дети в возрасте 12 лет. Анализ прививочного анамнеза показал, что 92% заболевших (23 ребенка) имели законченный курс прививок, при этом 76% (19 детей) – вакциной АКДС, 16% (4 ребенка) – вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом. Лишь 8% детей (2 ребенка) не завершили полный курс иммунизации против коклюша в соответствии с Национальным календарем профилактических

прививок в связи с медицинскими отводами. Диагноз в подавляющем большинстве случаев (80% – 20 детей) был подтвержден методом иммуноферментного анализа, в 20% случаев (5 детей) – ПЦР. Необходимо отметить, что более чем у половины детей 60% (15 детей) коклюш протекал в атипичной стертой форме, у 40% (10 детей) – в легкой форме, поэтому все дети находились на амбулаторном лечении. Осложнения не были выявлены.

Заключение

Анализ клинико-лабораторных особенностей коклюша у госпитализированных детей различных возрастных групп в условиях массовой вакцинопрофилактики показал, что среди пациентов, особенно раннего возраста, лидируют среднетяжелые и тяжелые формы заболевания, с развитием специфических и неспецифических осложнений. В основном болеют непривитые, но, как известно, и протективный иммунитет предохраняет от развития заболевания коклюшем только в первые годы после проведенной иммунизации, что подтвердило эпидемиологическое расследование вспышки коклюша в организованном коллективе.

Согласно официальной статистике, на протяжении последних 5 лет в Красноярском крае достигнуты и поддерживаются нормативные показатели охвата профилактическими прививками против коклюша в декретированных группах детского населения (табл. 2).

Однако, несмотря на высокий охват декретированных групп профилактическими прививками против коклюша, оценка состояния специфического иммунитета по результатам серологического обследования, проведенного в 2019 г., выявила 50,6% серонегативных лиц в возрасте 3–4 лет при допустимом показателе не более 10,0% [15]. Тем не менее, вакцинопрофилактика – одна из самых эффективных и экономически целесообразных мер медицинского вмешательства, существующих в настоящее время. Иммунизация ежегодно предотвращает миллионы случаев заболеваний управляемыми инфекциями, а также обусловленные этими заболеваниями смертность и инвалидность [7].

Оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности, предотвращению экономических потерь от коклюшной инфекции является проведение вакцинации на первом году жизни и первой ревакцинации на втором году, обеспечивающее максимальный охват профилактическими прививками детей раннего возраста, а также внедрение в практическое здравоохранение второй ревакцинации детей 6–7 лет и последующих ревакцинаций для детей 14 лет, подростков и взрослых с 18 лет – каждые 10 лет с момента последней ревакцинации с использованием комбинированной вакцины для ревакцинации против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и столбняка.

Таблица 2. Охват детей прививками против коклюша в Красноярском крае в 2015–2019 гг., %
Table 2. Pertussis vaccination coverage of children in Krasnoyarsk Territory in 2015–2019, %

Наименование показателя Indicator	Нормативный показатель Reference standard	Год Year				
		2015	2016	2017	2018	2019
Охват вакцинацией детей в возрасте 12 месяцев Vaccination coverage of children at the age of 12 months	95,0	95,5	95,2	95,2	95,8	95,5
Охват ревакцинацией детей в возрасте 2 года Revaccination coverage of children at the age of 2 years	95,0	95,5	95,4	95,1	95,1	95,2

В июне 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирована вакцина, предназначенная для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша лиц в возрасте 4 лет и старше (регистрационное удостоверение ЛП-003707 от 28.06.2016), которая применяется в мире с 1999 г. и используется во многих странах в рамках национальных программ иммунизации. Вновь зарегистрированная вакцина может быть использована для первичной вакцинации детей старше 4 лет, ранее не привитых против коклюша; ревакцинаций детям в возрасте 6–7 лет, подросткам в 14 лет и взрослым (альтернативно возрастным ревакцинациям АДС-М); для селективной иммунизации групп повышенного риска тяжелого течения коклюша по состоянию здоровья (пациенты с хроническими заболеваниями сердца, легких, в т.ч. бронхиальной астмой, первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями и др.); по социальным показаниям (возрастные

ревакцинации проживающим в закрытых учреждениях детям, подросткам и взрослым, «кокон» иммунизации взрослых и подростков в окружении новорожденных).

Таким образом, несмотря на высокий охват вакцинацией детей декретированных групп, на территории Российской Федерации и, в частности, в Красноярском крае, в последние годы наблюдается рост заболеваемости коклюшной инфекцией. Выявление большого количества серонегативных лиц уже в возрасте 3–4 года с постепенным снижением уровня защитных антител к школьному возрасту, вовлечение в эпидемический процесс подростков и взрослых с атипичным течением заболевания и, как следствие, высокий уровень заболеваемости коклюшем детей первого года жизни требуют широкого внедрения в практику отечественного здравоохранения усовершенствованных схем вакцинации, которые с успехом применяются в большинстве стран мира.

Литература

- Чупринина Р. П., Озеретковский Н. А., Алексеева И. А. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014;6(79):89–99.
- Таточенко В. К. Коклюш – недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014. Т. 13, № 2. С. 78–82.
- Бабаченко И. В. Коклюш у детей. М.: Комментарий; 2014.
- Медкова А. Ю., Аляпкина Ю. С., Синяшина Л. Н. и др. Распространенность стертых форм коклюша и анализ фазовых состояний бактерий *Bordetella pertussis*. *Детские инфекции*. 2010. Т. 9, № 4. С. 19–22.
- Басов А. А., Цвирун О. В., Герасимов А. Г. и др. Проблема коклюша в некоторых регионах мира. *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 2. С. 354–362.
- Нестерова Ю. В., Орлов А. В., Бабаченко И. В. Гиперреактивность бронхов у детей – реконвалесцентов коклюша. *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 4. С. 51–57.
- Бахмутская Е. В., Миндлина А. Я., Степенко А. В. Коклюш – заболеваемость, тактика иммунизации и методы диагностики в различных европейских странах. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(2):71–82.
- Степенко А. В., Миндлина А. Я. Эпидемиологическая характеристика коклюша в Российской Федерации на современном этапе. // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 2. Р. 142–150.
- Clark T.A. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *The Journal of infectious diseases*. 2014. Vol. 209, № 7. P. 978–981.
- Mooi F.R., Van Der Maas N.A., De Melker H.E. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation – two sides of the same coin. *Epidemiology and Infection*. 2014. Vol. 142, № 4. P. 685–694.
- Субботина К. А., Фельдблюм И. В., Кочергина Е. А. и др. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(2):27–33.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016.
- 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; 2020.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2015 году: Государственный доклад. Красноярск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю; 2016.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2019 году: Государственный доклад. Красноярск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю; 2020.

References

- Chuprinina RP, Ozeretskovsky NA, Alekseeva IA. Immunoprophylaxis and Pertussis Morbidity. Present and Future. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;6(79):89–99 (In Russ.).
- Tatochenko VK. Pertussis — infection not under complete control. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):78–82 (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v13i2.975
- Babachenko IV. Kokljush u detej. Moscow: Kommentarij; 2014 (In Russ.).
- Medkova AY, Alyapkina YUS, Sinyashina LN, et al. The Prevalence of Subclinical Forms of Pertussis and Analysis of Phase States of Bacteria *Bordetella pertussis*. *Children infections*. 2010;9(4):19–22 (In Russ.).

5. Basov AA, Tsvirkun OV, Gerasimova AG, et al. The problem of pertussis in some regions of the world. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(2):354–362 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-354-362
6. Nesterova YuV, Orlov AV, Babachenko IV. Hyperreactivity of the bronchi in children, whooping cough convalescents. *Journal Infectology*. 2020;12(4):51–57 (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-51-57
7. Bakhmutskaya EV, Mindlina AY, Stepenko AV. Pertussis – Morbidity, Immunization Tactics and Diagnostic Methods in Various European Countries. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(2):71–82 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-2-71-82
8. Stepenko A.V., Mindlina A.Y. Current epidemiological characteristics of pertussis in the Russian Federation. *Journal Infectology*. 2020;12(2):142–150 (In Russ.). doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-142-150
9. Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *The Journal of infectious diseases*. 2014;209(7):978–981. doi: 10.1093/infdis/jiu001
10. Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation – two sides of the same coin. *Epidemiology and Infection*. 2014;142(4):685–694. doi: 10.1017/S0950268813000071
11. Subbotina KA, Feldblum IV, Kochergina EA, et al. Epidemiological Rationale for Changing the Strategy and Tactics of Vaccination of Pertussis in Current Conditions. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(2):27–33 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-27-33
12. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2015 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka; 2016 (In Russ.).
13. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka; 2020 (In Russ.).
14. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Krasnojarskom krae v 2015 godu: Gosudarstvennyj doklad. Krasnojarsk: Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Krasnojarskomu kraju; 2016 (In Russ.).
15. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Krasnojarskom krae v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad. Krasnojarsk: Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Krasnojarskomu kraju; 2020 (In Russ.).

Об авторах

- **Яна Анатольевна Богвилене** – к. м. н., доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. +7 (391) 224-32-95, +7 (902) 924-96-22. bogvilene@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0383-9939.
- **Галина Петровна Мартынова** – д. м. н., профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. +7 (391) 224-32-95, +7 (913) 534-85-27. doc-martynova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2014-0698.
- **Светлана Викторовна Евреимова** – врач-инфекционист КГБУЗ «Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1». 660014, г. Красноярск, ул. Тельмана, 49. +7 (391) 224-32-79, +7 (902) 924 42 92. muzgdkb1@mail.ru.
- **Бронислава Леонидовна Комарова** – заведующая отделением воздушно-капельных инфекций КГБУЗ «Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1». 660014, г. Красноярск, ул. Тельмана, 49. +7 (391) 224-32-79, +7 (923) 326 32 25. muzgdkb1@mail.ru.
- **Александр Валерьевич Карасев** – заведующий инфекционным стационаром КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1». 660014, г. Красноярск, ул. Тельмана, д. 49. +7 (391) 224-33-15, +7 (904) 895-17-02. zavinf@kdkb1.ru.

Поступила: 13.09.2021. Принята к печати: 22.11.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

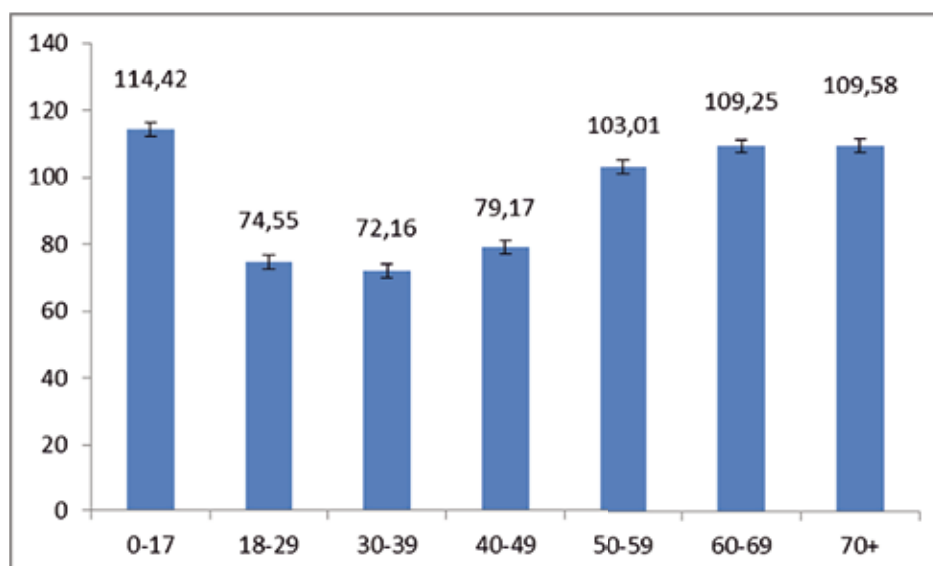
- **Yana A. Bogvilene** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 1, st. Partisan Zheleznyak, Krasnoyarsk, 660022, Russia. +7 (391) 224-32-95, +7 (902) 924-96-22. bogvilene@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0383-9939.
- **Galina P. Martynova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases of Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasensky of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, st. Partisan Zheleznyak, Krasnoyarsk, 660022, Russia. +7 (391) 224-32-95, +7 (913) 534-85-27. doc-martynova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2014-0698.
- **Svetlana V. Evreimova** – infectious Disease Physician of Krasnoyarsk Inter-district Children's Clinical Hospital № 1. 49, Telmana st., Krasnoyarsk, 660014, Russia. +7 (391) 224-32-79, +7 (902) 924 42 92. muzgdkb1@mail.ru.
- **Bronislava L. Komarova** – Head of the Department of Airborne Infections of Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1. 49, Telmana st., Krasnoyarsk, 660014, Russia. +7 (391) 224-32-79, +7 (923) 326 32 25. muzgdkb1@mail.ru.
- **Aleksandr V. Karasev** – Head of the Infectious Disease In-Patient of Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1. 49, Telmana st., Krasnoyarsk, 660014, Russia. +7 (391) 224-33-15, +7 (904) 895-17-02. zavinf@kdkb1.ru.

Received: 13.09.2021. Accepted: 22.11.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ERRATA

Редакция приносит извинения авторам и читателям за ошибку, допущенную в журнале № 5 в статье «Особенности формирования серопозитивности к SARS-CoV2 у населения Республики Татарстан в период второго пика распространения COVID-19». Начиная с 43 страницы, рисунок три должен находиться на месте рисунка два (этот рисунок изъят), рисунок 4 перемещен на место рисунка 3, рисунок 5 – на место рисунка 4 и рисунок 6 – на место рисунка 5. Приводим рисунок 6, далее по тексту.



Эпидемиологическая общность и различия актуальных для Астраханской области трансмиссивных инфекций

С. В. Углева^{*1}, В. Г. Акимкин¹, Ж. Б. Понежева¹, Р. Р. Ахмерова², А. Е. Спиренкова², Ю. Ю. Черникова², С. В. Шабалина¹

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань

Резюме

Актуальность. В Астраханской области наиболее тяжелыми инфекциями арбовирусной этиологии являются Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) и Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ). Среднегодовой показатель заболеваемости КГЛ и АПЛ в Астраханской области выше соответственно в 11 и 135 раз, чем в среднем по РФ. **Цель.** Представить на основе эпидемиологических данных сравнительную характеристику актуальных для территории Астраханской области трансмиссивных инфекций – Крымской геморрагической и Астраханской пятнистой лихорадок. **Материалы и методы.** Основной метод исследования – эпидемиологический. Использовались данные за 2000–2016 гг. первичной медицинской документации (Ф.058/у), федерального статистического наблюдения (Ф. № 2, Ф. № 357/У, Ф. № 003/У). Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа были изучены абсолютные показатели и интенсивные показатели заболеваемости населения (на 100 тыс. населения) по возрастным, профессиональным группам, а также среди городского и сельского населения. По данным среднегодовых показателей заболеваемости населения было проведено картографирование территории Астраханской области. Влияние природно-климатических условий на эпидемический процесс КГЛ и АПЛ оценивалось по метеорологическим данным (количество осадков, температура воздуха и пр.). Анализировались материалы многолетнего наблюдения за очагами 11 районов Астраханской области, г. Астрахани. **Результаты и обсуждение.** За анализируемый период выявлен 151 случай КГЛ и 3951 случай АПЛ. К 2016 г. КГЛ и регистрировалась во всех 11 районах области, и площадь очагов охватывала соответственно 44 000 км² и 44 100. Отличий, существенно влияющих на эпидемический процесс КГЛ и АПЛ нет, поэтому профилактические мероприятия в основном направлены на борьбу с переносчиками возбудителей этих инфекций. **Заключение.** В результате проведенного в 2000–2016 гг. на территории Астраханской области комплексного исследования было выявлено расширение нозоареалов КГЛ и АПЛ (соответственно на 11,8% и 23,4%) и определены территории наибольшего риска инфицирования населения, что позволило увеличить и перераспределить объемы акарицидных обработок территорий наибольшего риска заражения и обеспечить снижение уровня заболеваемости КГЛ и АПЛ.

Ключевые слова: Астраханская пятнистая лихорадка, Крымская геморрагическая лихорадка, трансмиссивные лихорадки, иксодовые клещи, эпидемиология, Астраханская область

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Углева С. В., Акимкин В. Г., Понежева Ж. Б. и др. Эпидемиологическая общность и различия актуальных для Астраханской области трансмиссивных инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 63–71. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-63-71>.

Epidemiological Community and Differences of Transmissible Infections in Astrakhan Region

SV Ugleva^{**1}, VG Akimkin¹, ZhB Ponezheva¹, RR Akhmerova², AE Spirenkova², YuYu Chernikova², SV Shabalina¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

²Astrakhan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

Abstract

Relevance. The territory of the Astrakhan region hosts natural foci of severe infections of arbovirus etiology – Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) and Astrakhan fever (spotted fever resembling the Mediterranean spotted fever, Astrakhan spotted fever

* Для переписки: Углева Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7 (905) 360-87-77, uglevasv@rambler.ru. ©Углева С. В. и др.

** For correspondence: Svetlana V. Ugleva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, Russia, 3a, ul. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (905) 360-87-77, uglevasv@rambler.ru. ©Ugleva SV et al.

(ASF). The long-term average incidence of CCHF and ASF in the Astrakhan region is to 11 and 135 times higher, respectively, than the average incidence in the Russian Federation. **Aims.** To present, based on epidemiological data, a comparative characterization of transmissible infections of CCHF and ASF in the Astrakhan region. **Materials & Methods.** The main method of the study was epidemiological. The data for 2000–2016 of primary medical documentation Ф.058/у «Emergency notification of infectious disease, food, acute occupational poisoning, unusual reaction to vaccination», federal statistical observation Ф. 2 «Information on infectious and parasitic diseases», Ф. 357/у «Epidemiological examination card of infectious disease focus», Ф. .003/у «Medical card of inpatient patient», presented by Center of hygiene and epidemiology in Astrakhan region. For retrospective epidemiological analysis, we studied the absolute and intensive morbidity indicators (per 100 ths population), by age, professional groups, and among the urban and rural population. Based on the average long-term morbidity indicators of the population, a mapping of the territory of the Astrakhan region was carried out. The influence of natural and climatic conditions on the epidemic process of CCHF and ASF was assessed by meteorological data (amount of precipitation, air temperature, etc.). Materials of long-term observation over 11 districts of Astrakhan region and Astrakhan city were analyzed, including data on the spread of Ixodid ticks, population contact with them (according to the attendance of people to treatment-and-prophylactic organizations of the region). Statistical data processing was carried out using the method of straight-line alignment of dynamic series of morbidity indicators, calculation of the average annual rate of decrease/increase. Correlation analysis was used to assess the direction and strength of the relationship between the indicators, and quantitative dependence between epidemic process characteristics. Differences between the indicators were considered to be reliable if $p < 0.05$. **Results.** During the analyzed period 151 cases of CCHF and 3951 cases of ASF were identified. By 2016. CCHF was registered in all 11 districts of the region and the area of foci covered 44,000 km² and 44,100 km², respectively. There are no differences significantly affecting the epidemic process of CCHF and ASF, so preventive measures are mainly aimed at controlling the vectors of the pathogens of these infections. The comprehensive study of the territory of Astrakhan region carried out in 2000–2016 revealed expansion of CCHF and ASF areal of disease (by 11.8% and 23.4% respectively) and determined the territories with the highest risk of infection, which allowed to increase and redistribute the volumes of acaricide treatments of the territories with the highest infection risk and ensure the decrease of CCHF and ASF morbidity rates. **Conclusion.** As a result of the comprehensive study conducted in 2000–2016 in the territory of Astrakhan region, the expansion of CCHF and ASF areal of disease was revealed (by 11.8% and 23.4% respectively) and the areas of highest infection risk were identified, which allowed to increase and redistribute the volume of acaricide treatments of the areas of highest infection risk and ensure the reduction of CCHF and ASF morbidity.

Keywords: Astrakhan spotted fever, Crimean hemorrhagic fever, vector-borne fevers, Ixodid ticks, epidemiology, Astrakhan region
No conflict of interest to declare.

For citation: Ugleva SV, Akimkin VG, Ponezheva ZhB et al. Epidemiological Community and Differences of Transmissible Infections in Astrakhan Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 63–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-63-71>.

Введение

В структуре заболеваемости природно-очаговых инфекций в РФ на протяжении последних 20 лет ежегодно более 50% занимают инфекции, передающиеся иксодовыми клещами (ИПК) – трансмиссивные инфекции [1,2].

Оценка интенсивности эпидемического процесса трансмиссивных инфекций всегда предполагает изучение экологии иксодовых клещей и их связи с природно-географическими, антропогенными факторами и ландшафтными условиями местности [1,3].

По официальным данным Роспотребнадзора, частота контактов населения РФ с иксодовыми клещами остается на высоком уровне, и ежегодно в медицинские организации по поводу присасывания иксодовых клещей обращаются более 500 тыс. человек [2–6].

На территории Южного федерального округа (ЮФО) доля ИПК в общей структуре природно-очаговых инфекций составляет порядка 75%, из которых почти 50% приходится на Астраханскую область [1,2]. Область уникальна по количеству природных очагов – бактериальных, вирусных инфекций и риккетсиозов, чему способствуют ее

климатогеографические особенности, другие природные факторы и социальные условия жизни населения [2,7–10].

Наиболее тяжело протекающей ИПК арбовирусной этиологии на территории области является Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), переносчиком возбудителя которой является клещ *H. marginatum*. Следует отметить, что среднемноголетний показатель заболеваемости в Астраханской области выше в 5–11 раз, чем в среднем по РФ [11,12]. В свою очередь, одной из доминирующих инфекций риккетсиозной этиологии является Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ), возбудителя которой переносит клещ *R. pumilio*. Среднемноголетняя заболеваемость АПЛ в области в 135 раз выше, чем в целом по России

В результате многолетних наблюдений и исследований (2000–2016 гг.) получено достаточно данных об эпидемиологии Крымской геморрагической лихорадки и Астраханской пятнистой лихорадки на территории Астраханской области, позволяющих выделить общее для этих двух трансмиссивных инфекций и то, что отличает их эпидемические процессы, – сравнить динамику, структуру заболеваемости, а также группы риска, времени и территорий риска.

Цель – представить на основе эпидемиологических данных сравнительную характеристику актуальных для территории Астраханской области трансмиссивных инфекций – Крымской геморрагической и Астраханской пятнистой лихорадок.

Материал и методы

Основной метод исследования – эпидемиологический. Использовались данные за 2000–2016 гг. первичной медицинской документации Ф. 058/у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку», федерального статистического наблюдения Ф. № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», Ф. 357/у «Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания», Ф. 003/у «Медицинская карта стационарного больного», представленных Центром гигиены и эпидемиологии в Астраханской области. Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа были изучены абсолютные показатели и интенсивные показатели заболеваемости населения (на 100 тыс. населения) по возрастным, профессиональным группам, а также среди городского и сельского населения.

По данным среднесезонных показателей заболеваемости населения было проведено картографирование территории Астраханской области.

Влияние природно-климатических условий на эпидемический процесс КГЛ и АПЛ оценивалось по метеорологическим данным (количество осадков, температура воздуха и пр.).

Анализировались материалы многолетнего наблюдения за очагами 11 районов Астраханской области, г. Астрахани, включая данные о распространенности иксодовых клещей, контакте с ними населения (по обращаемости людей в лечебно-профилактические организации области). Статистическую обработку данных проводили с использованием методики прямолинейного выравнивания динамического ряда показателей заболеваемости, расчета среднегодового темпа снижения/роста. Для оценки направления и силы связи между показателями, а также количественной зависимости между характеристиками эпидемического процесса применяли корреляционный анализ.

Различия между показателями считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При совпадении в отдельные годы роста (2005, 2007, 2010, 2015) и снижения (2004, 2006, 2008, 2009, 2014) заболеваемости КГЛ и АПЛ динамика заболеваемости и распространенности этих двух трансмиссивных инфекций значительно различается. За анализируемый период выявлен 151 случай КГЛ и 3951 случай АПЛ. На территории области максимальный подъем заболеваемости КГЛ отмечен в 2005 г. – 3,6 на 100 тыс. населения, АПЛ – в

2013 г. (38,9 на 100 тыс. населения). Уровень заболеваемости КГЛ более высок, чем в среднем по РФ, и в рассматриваемый период был выше в 10,7 раза ($p < 0,001$). При этом к настоящему времени выявлена достоверно выраженная тенденция к снижению заболеваемости КГЛ (среднегодовой темп снижения – 6,6%, $p < 0,05$, рис. 1). Заболеваемость АПЛ на порядки выше, чем в среднем по стране, и отмечается умеренная тенденция к ее росту (среднегодовой темп роста +3,9%, $p < 0,05$, см. рис. 1).

На территории Астраханской области в течение изучаемого периода произошли существенные изменения, касающиеся природных очагов КГЛ и АПЛ. Так, если в 2000–2004 гг. заболеваемость КГЛ регистрировалась в трех сельских районах области и г. Астрахани и площадь природного очага составляла 13 584 км², в 2005–2009 гг. в эпидемический процесс были вовлечены 9 районов области, и площадь очага достигла почти 35 000 км², то к 2016 г. КГЛ уже регистрировалась во всех 11 районах области и площадь очага охватывала 44 000 км² (рис. 2).

Случаи АПЛ с 1990-го по 2000 г. регистрировались в г. Астрахани и трех районах области, площадь природного очага занимала 12 435 км², в 2000–2012 гг. 9 районов области включились в эпидемический процесс, площадь очага достигла 32 060 км², а к 2016 г. в эпидемический процесс вовлечены все 11 районов области, и площадь очага составила 44 100 км² (рис. 3).

Переносчики возбудителя КГЛ клещи *H. marginatum* начинают проявлять активность со второй половины марта, и к концу августа она у них прекращается. У клещей *R. pumilio*, переносчиков возбудителя АПЛ, максимальный уровень активности выявлен в конце мая, последние находки клещей отмечались в двадцатых числах сентября. Среднесезонный показатель длительности паразитирования иксодовых клещей *H. marginatum* составил 154 дня, *R. pumilio* – 145 дней. За изучаемый период 2000–2016 гг. установлен рост численности клещей *H. marginatum* в 7,8 раза ($p < 0,05$).

Прокормителями клещей *H. marginatum* являются крупный рогатый скот, *R. pumilio* – в основном собаки и дикие мелкие животные (ежи, зайцы). Вирусофорность клещей *H. marginatum* и *R. pumilio* сопоставима – 8–9%.

В рассматриваемый период произошло увеличение в 6,7 раза численности иксодовых клещей (рис. 4), а также почти в 3,4 раза – обращаемость населения в лечебно-профилактические организации (ЛПО) по поводу присасывания клещей (рис. 4,5). Кроме того, четко можно выделить начало и конец сезона активности природного очага, периоды высокой численности клещей и интенсивности контактов населения с клещами (рис. 6). Среди обратившихся в ЛПО доля местного населения достигала 75% и распределялась по территории области неравномерно (рис. 7).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 1. Динамика заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой и Астраханской пятнистой лихорадкой на территории Астраханской области в 2000–2016 гг.

Figure 1. Dynamics of the incidence of Crimean hemorrhagic fever and Astrakhan spotted fever in the Astrakhan region for the period 2000–2016

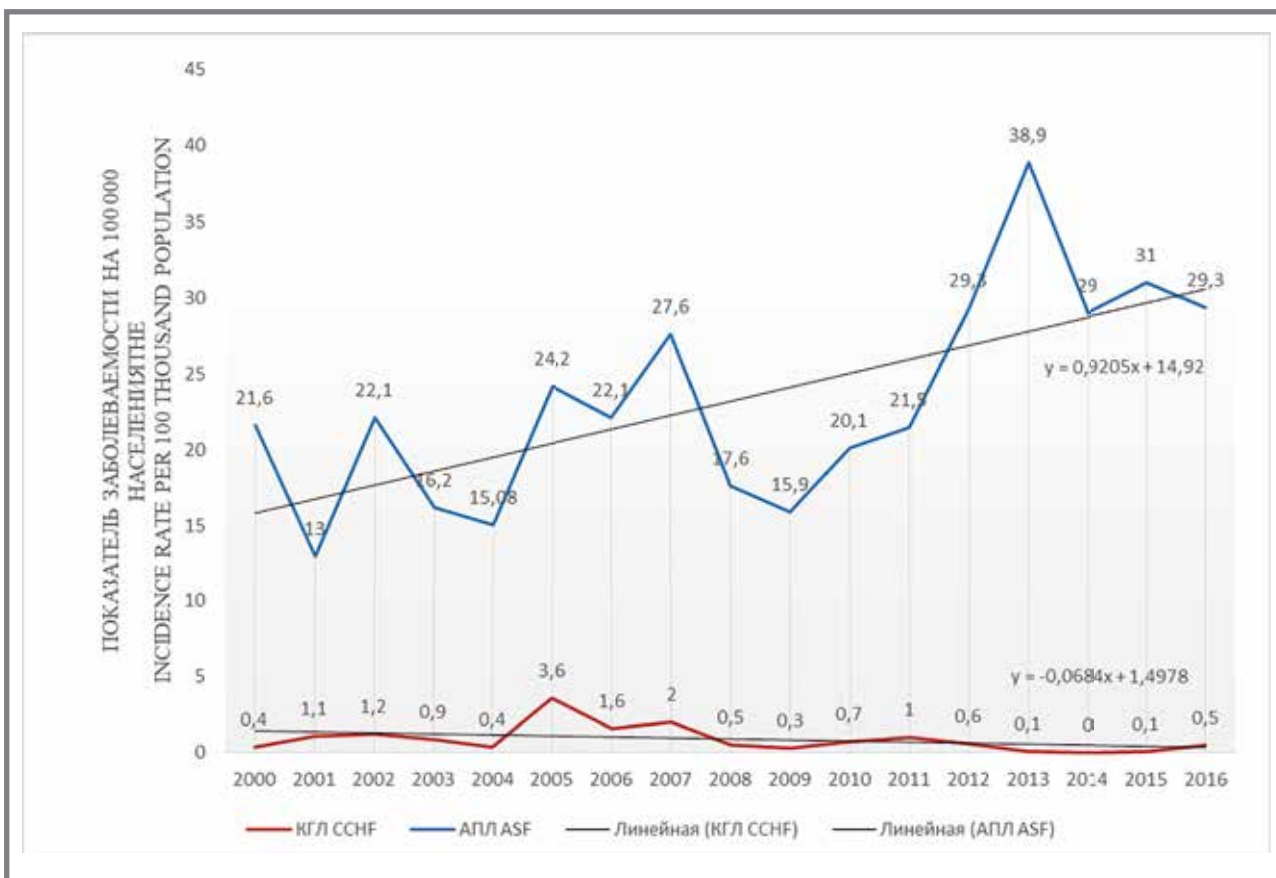


Рисунок 2. Расширение ареала природного очага Крымской геморрагической лихорадки на территории Астраханской области с 2000 г. по 2016 г.

Figure 2. Expansion of the area of the natural foci of the Crimean hemorrhagic fever in the Astrakhan region from 2000 to 2016

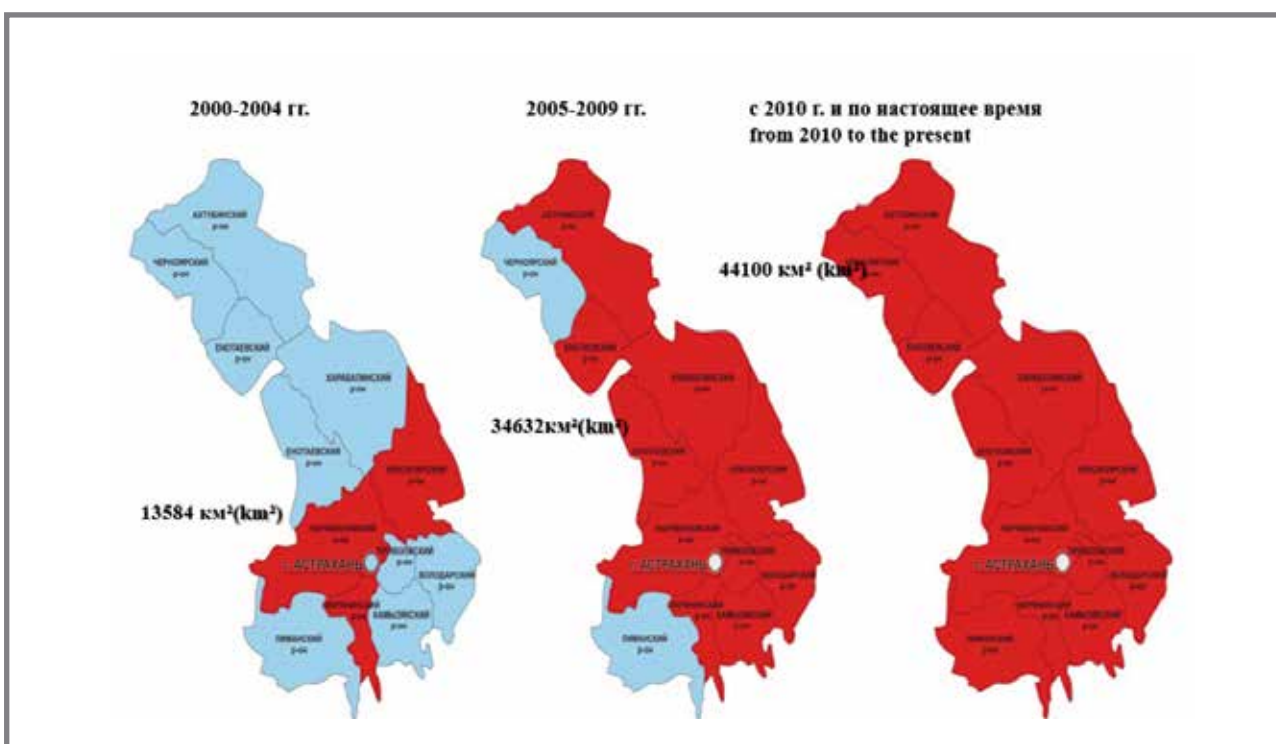


Рисунок 3. Расширение ареала природного очага Астраханской пятнистой лихорадки на территории Астраханской области с 2000 г. по 2016 г.

Figure 3. Expansion of the area of the natural foci of Astrakhan spotted fever in the Astrakhan region from 2000 to 2016

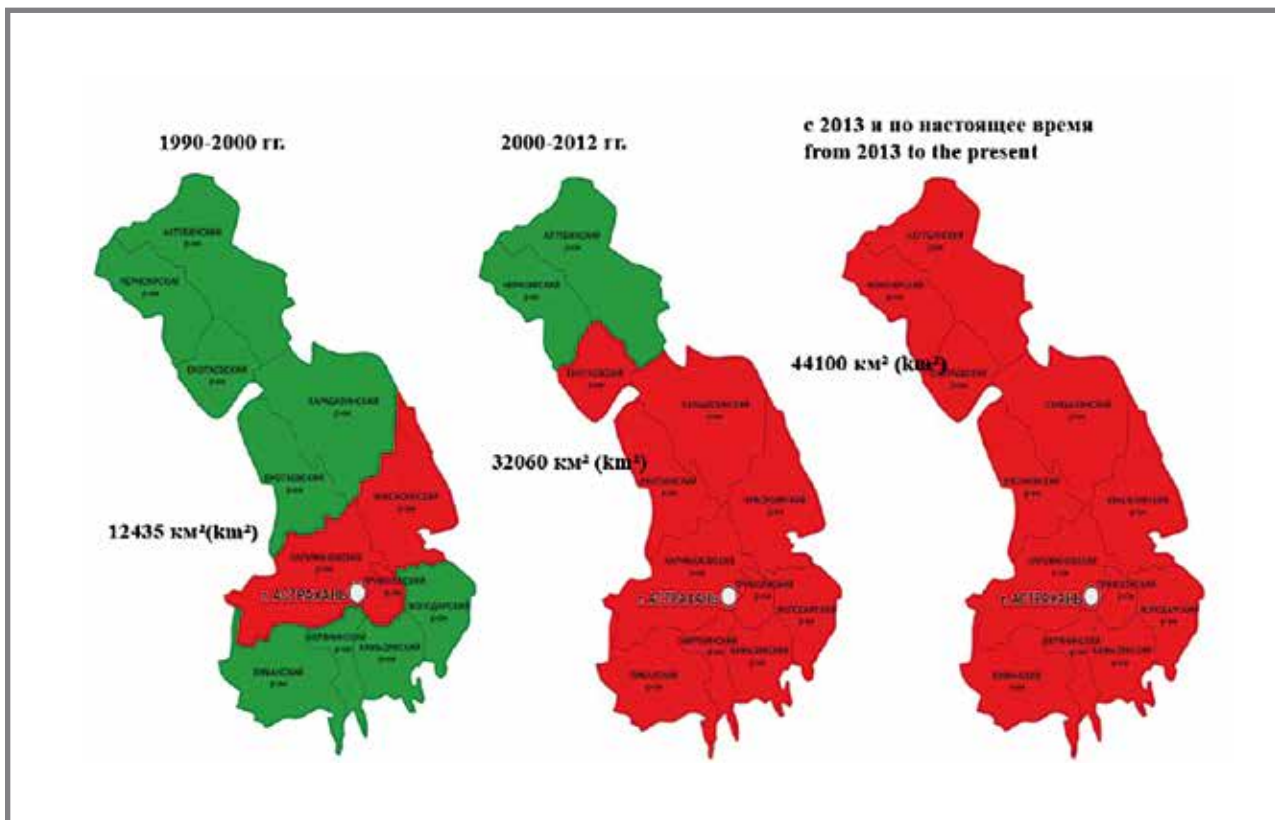
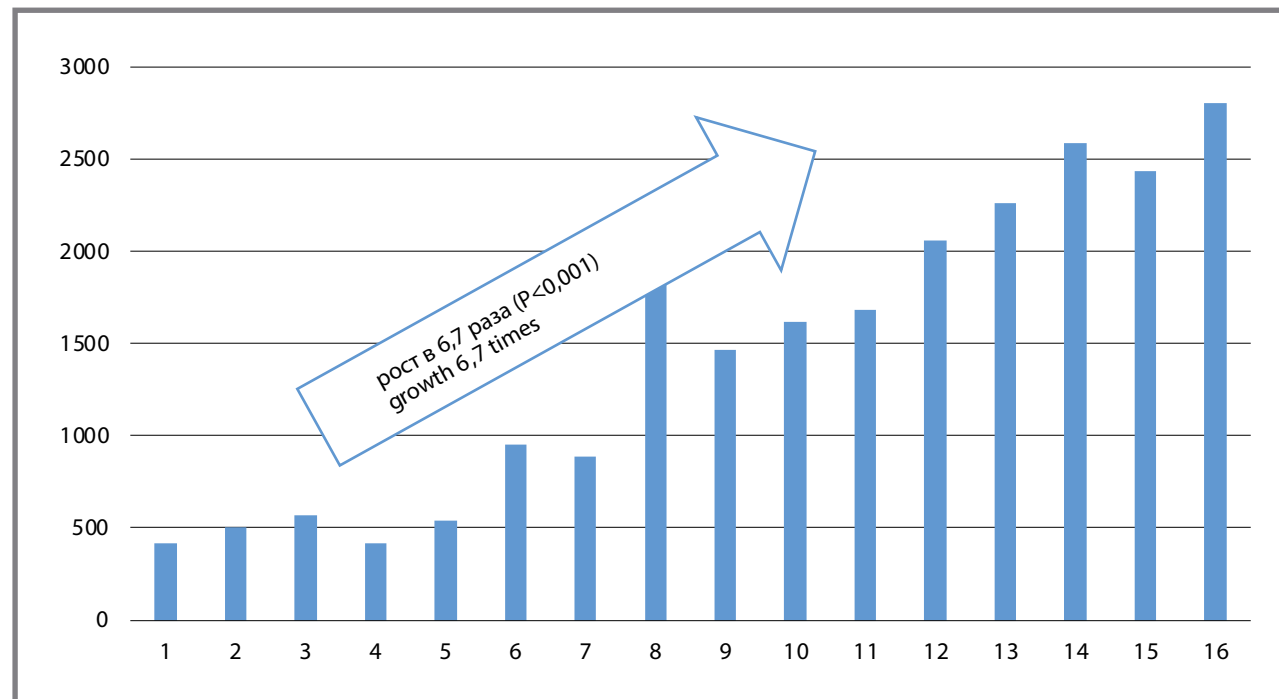


Рисунок 4. Численность иксодовых клещей на территории Астраханской области в 2000 – 2016 гг.

Figure 4. The number of Ixodid ticks on the territory of the Astrakhan region 2000–2016



Сезонный эпидемический подъем заболеваемости КГЛ в рассматриваемый период продолжался пять месяцев, пик заболеваемости приходился на июнь ($6,2 \pm 1,2$ на 100 тыс. населения). Сезонный эпидемический

подъем заболеваемости АПЛ длился 7 месяцев, пик отмечался в сентябре ($34,3 \pm 4,7$ на 100 тыс. населения). Выявлена прямая выраженная корреляционная зависимость между количеством иксодовых клещей в открытых станциях и числом людей,

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 5. Динамика обращаемости населения в медицинские организации по поводу присасывания иксодовых клещей в Астраханской области (2000–2016 гг.) (на 100 тыс. населения)

Figure 5. Dynamics of the population turnover to medical organizations regarding the suction of Ixodid ticks in the Astrakhan region (2000–2016) (per 100 ths population)

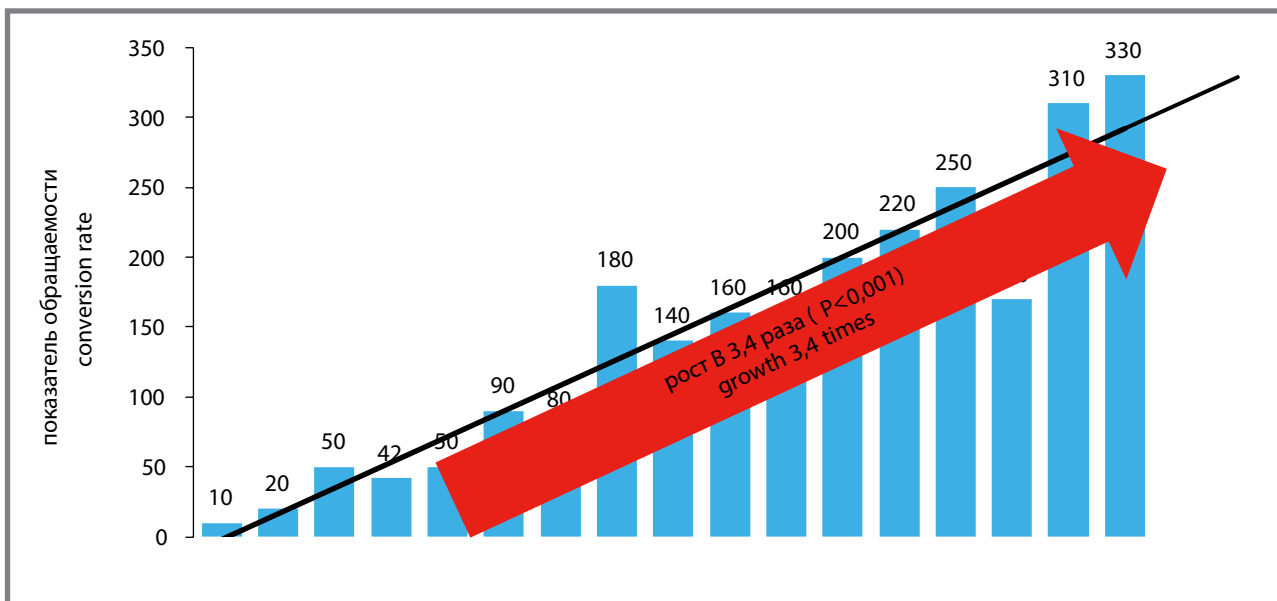
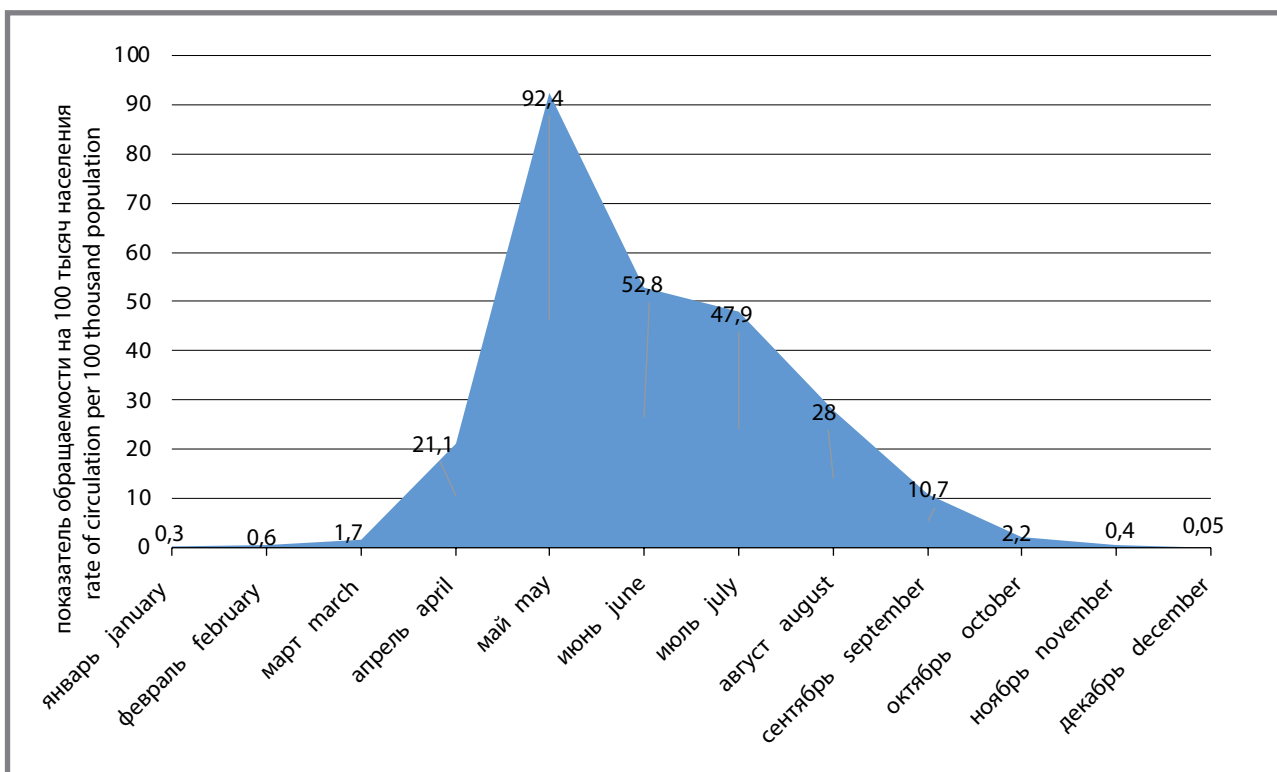


Рисунок 6. Сезонная динамика обращаемости населения в медицинские организации по поводу присасывания иксодовых клещей в Астраханской области (2000–2016 гг.)

Figure 6. Seasonal dynamics of the population turnover to medical organizations regarding the suction of Ixodid ticks in the Astrakhan region (2000–2016)



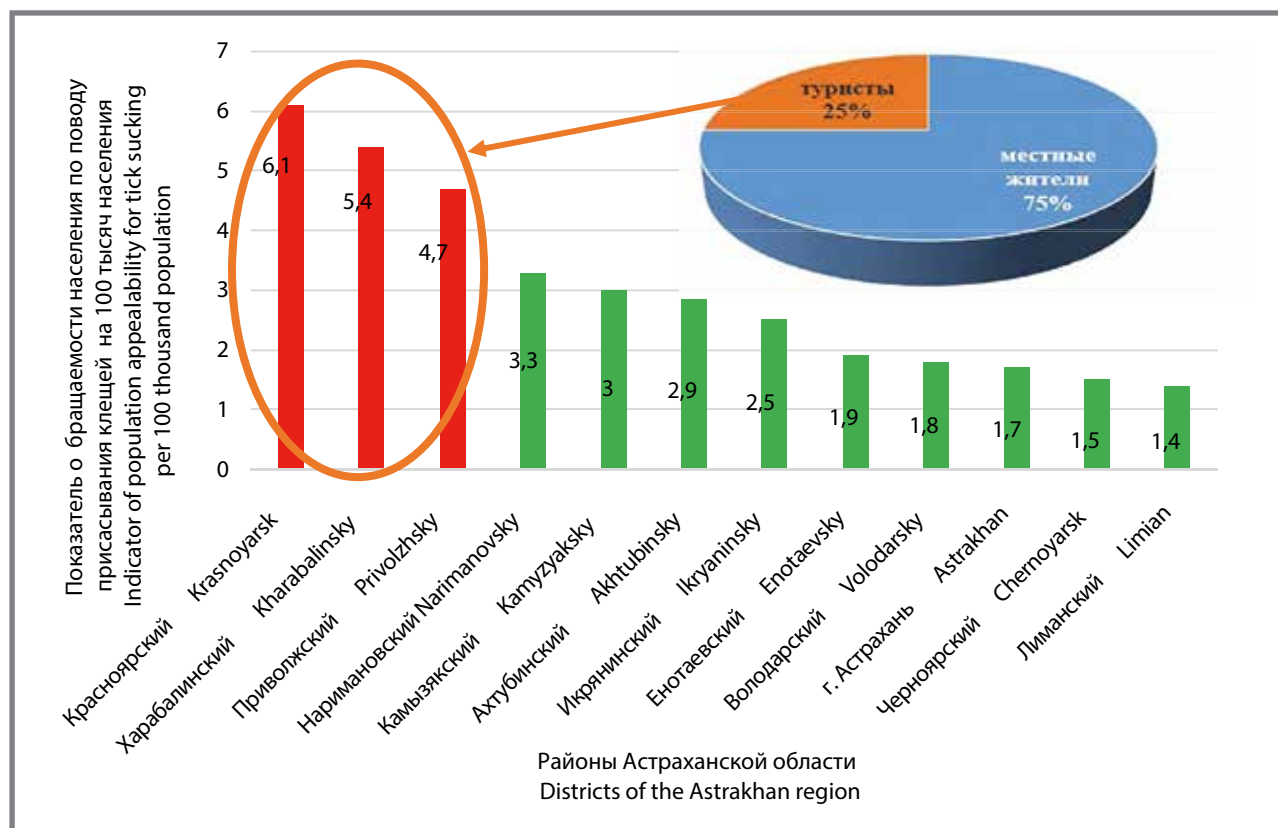
заболевших в сезонный подъем заболеваемости КГЛ и АПЛ ($r_{\text{КГЛ}} = 0,813$ и $r_{\text{АПЛ}} = 0,827$ соответственно, $p < 0,01$).

Общим в возрастной структуре заболеваемости КГЛ и АПЛ является то, что болеет взрослое население трудоспособного возраста, но КГЛ чаще

болеют лица в возрасте 30–50 лет ($45,4 \pm 4,4\%$), АПЛ – 50–70 лет ($47,7 \pm 9,2\%$). Такое различие объясняется тем, что лица из возрастной группы 30–50 лет в большей степени заняты в животноводстве, а лица в возрасте 50–70 лет – на приусадебных участках.

Рисунок 7. Обращаемость населения по поводу присасывания клещей по территориальному распределению в Астраханской области за 2000–2016 гг.

Figure 7. The circulation of the population about tick sucking by territorial distribution in the Astrakhan region for 2000–2016



Для обеих инфекций характерно, что среди заболевших на долю сельского населения приходится 67% и то, что больше болеют мужчины: при КГЛ – 61,5%, при АПЛ – 73,9%. Незначительны различия в социальном и профессиональном статусе заболевших КГЛ и АПЛ. Болеют все слои населения, но чаще работники сельскохозяйственных предприятий и ферм (27,1% и 45,2% соответственно), пенсионеры (21,2% и 18,2% соответственно), безработные (17,8% и 15,9% соответственно).

Несколько различаются территории области по степени риска заражения КГЛ и АПЛ. Выделены четыре степени риска заражения КГЛ: высокая, средняя, низкая и очень низкая. Высокий риск заражения КГЛ присутствует в Приволжском, Красноярском, Харабалинском, Енотаевском районах области, наиболее низкий риск – в Ахтубинском районе и в г. Астрахань (рис. 8 а). Для АПЛ определены пять степеней риска заражения: очень высокая, высокая, средняя, низкая и очень низкая. Выделены три района с очень высоким риском заражения – Красноярский, Приволжский, Харабалинский, два района с низкой степенью – Ахтубинский, Черноярский (рис. 8 б).

Заражение людей КГЛ и АПЛ происходило на всей территории области, но наибольшее число случаев регистрировалось в местах, где сложились благоприятные условия для обитания иксодовых клещей, в частности в пойме и в дельте реки Волги.

Результаты комплексного исследования с 2000-го г. по 2016 г. на территории Астраханской области позволили выявить расширение нозоареалов Крымской геморрагической лихорадки и Астраханской пятнистой лихорадки на территории Астраханской области (КГЛ на 11,8%, АПЛ на 23,4%), что стало основанием для увеличения и перераспределения объемов акарицидной обработки очагов. В итоге произошло снижение уровня заболеваемости КГЛ в 7,2 раза ($p < 0,001$), и стабилизировался уровень заболеваемости АПЛ ($p < 0,001$). Проведенная корректировка акарицидных обработок и другие профилактические мероприятия положительно отразилась на уровне заболеваемости как КГЛ, так и АПЛ в последующие годы (рис. 9).

Заключение

На территории Астраханской области расположены активные природные очаги трансмиссивных инфекций КГЛ и АПЛ с высоким уровнем заболеваемости населения.

Заболеваемость КГЛ и особенно АПЛ была значительно выше, чем в среднем по Российской Федерации в изученный период (с 2000 по 2016 гг., см. рис. 1) и в настоящее время (см. рис. 9).

В результате проведенного в 2000–2016 гг. на территории Астраханской области комплексного исследования было выявлено расширение

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 8 а. Территории риска заражения КГЛ
Figure 8 a. Areas of risk of CCHF infection

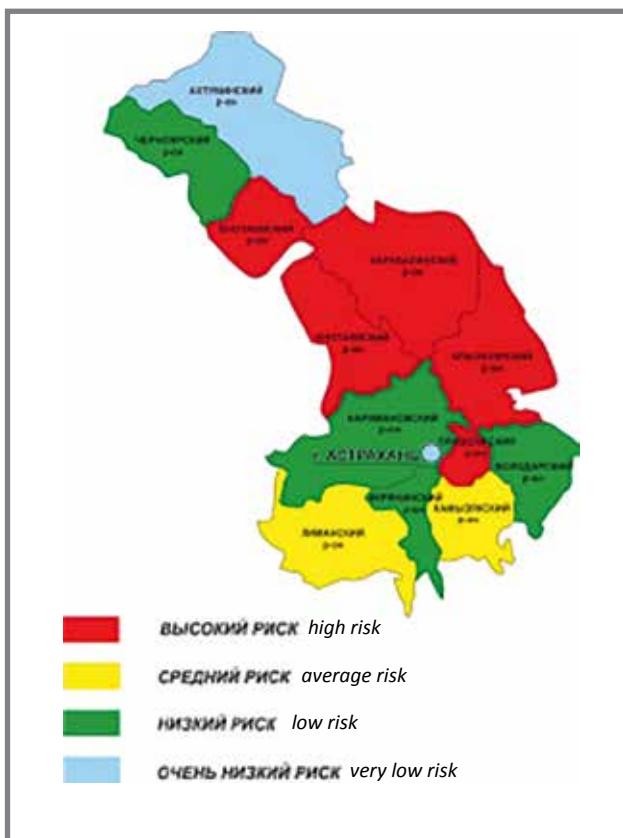


Рисунок 8 б. Территории риска заражения АПЛ
Figure 8 b. Territories of risk of contamination of ASF

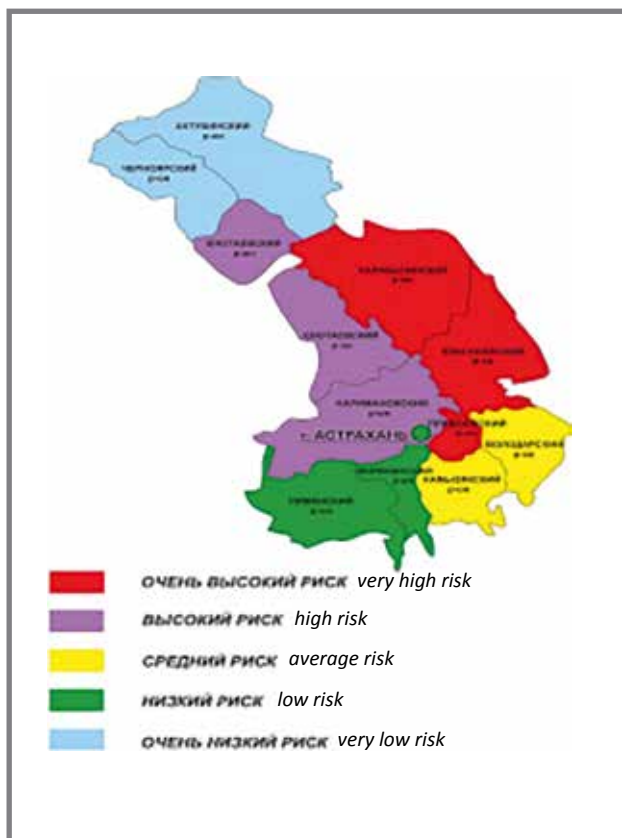
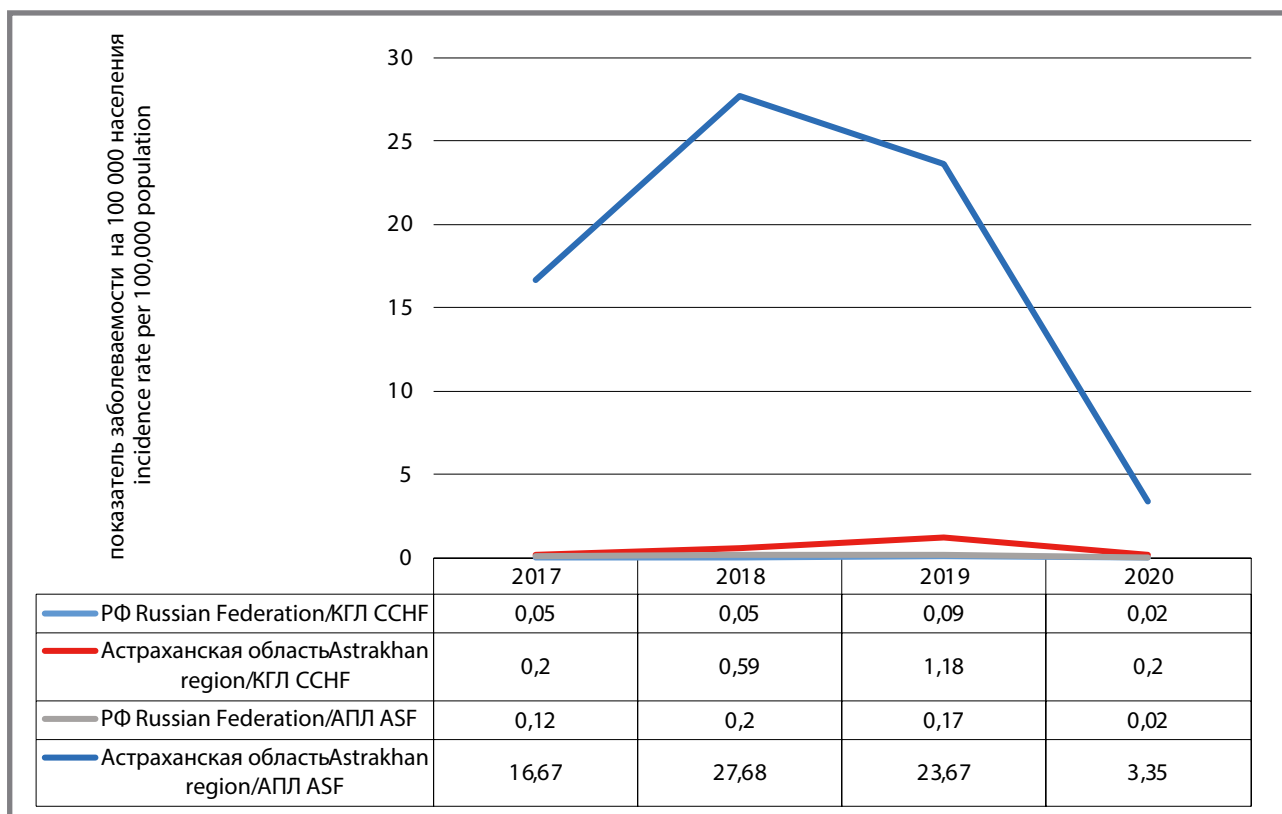


Рисунок 9. Динамика заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой и Астраханской пятнистой лихорадкой на территории Российской Федерации и Астраханской области за период 2017 –2020 гг.
Figure 9. Dynamics of the incidence of Crimean hemorrhagic fever and Astrakhan spotted fever in the territory of the Russian Federation and the Astrakhan region for the period 2017–2020



<http://iminfin.ru/areas-of-analysis/health/perechen-zabolevanij?territory=1>

объемы акарицидных обработок территорий наибольшего риска заражения и обеспечить снижение уровня заболеваемости КГЛ и АПЛ ($p < 0,001$, см. рис. 9).

1. Углева С. В., Шабалина С. В. Риккетсиозы в регионе Нижнего Поволжья. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021; 98(2): 231–238. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-60>
2. Галимзянов Х. М., Углева С. В., Василькова В. В., Лунина И. О. Атлас переносчиков природно-очаговых трансмиссивных инфекций. Астрахань, 2015 г. – 100 с.
3. Углева С. В., Шабалина С. В. Риккетсиозы в регионе Нижнего Поволжья. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021;98(2):231–238.
4. Дубянский В. М., Шапошников Л. И., Цапко Н. В., Волянкина А. С., Остапович В. В., Лазаренко Е. В. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2019. Аналитический обзор. Ставрополь, 2020.
5. Куличенко А. Н., Малецкая О. В., Прислелда Д. А., Василенко Н. Ф., Таран Т. В., Дубянский В. М. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2015–2019 гг. (Аналитические обзоры). Ставрополь; 2016–2020.
6. Варфоломеева Н. Г., Ермаков А. В., Василенко Н. Ф., Шарклет Г. П., Малецкая О. В., Кирейцева О. А. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым вирусным инфекциям на территории Ставропольского края. Проблемы особо опасных инфекций. 2011;(2):16–18.
7. Онущенко Г. Г., Айдинов Т. Г., Москвитина Э. А., Ломов Ю. М., Тихонов Н. Г., Прометной В. И. и др. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ростовской области: эпидемиологические особенности вспышки. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000;77(2):36–42.
8. Волянкина А.С., Куличенко А.Н. Современные методы молекулярно-генетического анализа Крымской геморрагической лихорадки в системе эпидемиологического надзора. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016;(1):53–60.
9. Углева С. В., Шабалина С. В., Покровский В. И. Итоги и перспективы изучения клещевых трансмиссивных лихорадок (на примере Астраханской риккетсиозной лихорадки). Инфекционные болезни. 2016;14(4):5–10.
10. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A., et al. Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Hong Kong: Academic Press; 2005:981–98.
11. Манангов В. В., Алексеев В. В., Смелянский В. П., Пашианина Т. П., Погасий Н. И., Путинцева Е. В. и др. Эпидемиологический мониторинг природного очага Крымской геморрагической лихорадки в Волгоградской области за период с 2000 по 2009 год. Проблемы особо опасных инфекций, 2010; 106:19-22.
12. Крымская геморрагическая лихорадка. Г.Г. Онущенко. А. Н. Куличенко. ред. Воронеж: Фаворит. 2018: 288.

1. Ugleva S.V., Shabalina S.V. Rickettsioses in the Lower Volga region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(2):231–238 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-60>
2. Galimzyanov Kh.M., Ugleva S.V., Vasilkova V.V., Lunina I.O. Atlas of vectors of natural focal transmissible infections. Astrakhan, 2015:100 (In Russ.).
3. Ugleva S.V., Shabalina S.V. Rickettsioses in the Lower Volga region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(2):231–238 (In Russ.).
4. Dubyansky V. M., Shaposhnikova L. I., Tsapko N. V., Volynkina A. S., Ostapovich V. V., Lazarenko E. V., et al. Epidemiological situation on natural focal infectious diseases in the South and North Caucasian Federal Districts in 2019. *Analytical review*. Stavropol, 2020 (In Russ.).
5. Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Prislegina D.A., Vasilenko N.F., Taran T.V., Dubyansky V.M., et al. Epidemiological situation on natural focal infectious diseases in the South and North Caucasian Federal Districts in 2015–2019. (Analytical reviews). Stavropol; 2016–2020 (In Russ.).
6. Varfolomeeva N.G., Ermakov A.V., Vasilenko N.F., Shkarlet G.P., Maletskaya O.V., Kireitseva O.A., et al. Epidemiological situation on natural focal viral infections on the territory of the Stavropol Territory. *Problems of especially dangerous infections*. 2011;(2):16–18 (In Russ.).
7. Onishchenko G.G., Aydinov T.G., Moskvitina E.A., Lomov Yu.M., Tikhonov N.G., Prometnoy V.I., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Rostov region: epidemiological features of the outbreak. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2000;77(2):36–42 (In Russ.).
8. Volynkina A.S., Kulichenko A.N. Modern methods of molecular genetic analysis of Crimean hemorrhagic fever in the system of epidemiological surveillance. *Infectious Diseases: News, Opinions, Education*. 2016;(1):53–60 (In Russ.).
9. Ugleva S.V., Shabalina S.V., Pokrovsky V.I. Results and perspectives of the study of tick-borne transmission fevers (on the example of the Astrakhan rickettsial fever). *Infectious diseases*. 2016;14(4):5–10 (In Russ.).
10. Faquet C. M., Mayo M. A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L. A., et al. Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Hong Kong: Academic Press; 2005:981–98.
11. Manankov V.V., Alekseev V.V., Smelyansky V.P., Pashanin T.P., Pogasyi N.I., Putintseva E.V., et al. Epidemiological monitoring of the natural focus of the Crimean hemorrhagic fever in the Volgograd region for the period from 2000 to 2009. *Problems of especially dangerous infections*, 2010;106:19–22 (In Russ.).
12. Crimean hemorrhagic fever. Ed.: G.G. Onishchenko. A.N. Kulichenko. Voronezh: Favorit. 2018:288 (In Russ.).

- **Светлана Викторовна Углева** – д.м.н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; +7 (905) 360-87-77, uglevasv@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; +7 (903) 013-09-74, vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Жанна Бетовна Понежева** – д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; +7 (903) 145-50-07, doktorim@mail.ru.
- **Разия Рафиковна Ахмерова** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия; +7 (988) 592-01-85, akhmerova1958@bk.ru.
- **Анна Евгеньевна Спирenkova** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия; +7 (960) 864-06-55, annies@list.ru.
- **Юлия Юрьевна Черникова** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, Россия; +7 (967) 330-00-34, jchernikova@mail.ru.
- **Светлана Васильевна Шабалина** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; +7 (906) 743-48-64; svs2810@pccr.ru.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

- **Svetlana V. Ugleva** – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (905) 360-87-77, uglevasv@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 013-09-74, vgakimkin@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Zhanna B. Ponezheva** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (903) 145-50-07, doktorim@mail.ru.
- **Raziya R. Akhmerova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. +7 (988) 592-01-85, akhmerova1958@bk.ru.
- **Anna E. Spirenkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. +7 (960) 864-06-55, annies@list.ru.
- **Yulia Yu. Chernikova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, Russia. +7 (967) 330-00-34, jchernikova@mail.ru.
- **Svetlana V. Shabalina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (906) 743-48-64; svsv2810@ncrr.ru.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Разработка иммуноферментной тест-системы для количественного определения IgG антител к вирусу *Varizella zoster* в сыворотке крови человека и оценка ее диагностической эффективности

Л. Н. Лухверчик^{*1}, Г. И. Алаторцева¹, Л. Н. Нестеренко¹, В. Ю. Кабаргина¹, В. В. Доценко¹, И. И. Амиантова¹, О. Б. Выливанная², А. В. Сидоров¹, А. В. Милованова¹, А. С. Оксанич¹, С. Ю. Кананыхина¹, В. В. Зверев¹

¹ФГБНУ НИИВС имени И. И. Мечникова, Москва

²ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента Здравоохранения города Москвы»

Резюме

Актуальность. Внедрение вакцинопрофилактики ветряной оспы диктует необходимость развития методологии контроля эффективности вакцинации и напряженности популяционного иммунитета. Эту проблему можно решить с помощью методов иммуноанализа с количественным учетом результатов. **Цель работы.** Разработка иммуноферментной тест-системы для определения концентрации иммуноглобулинов класса G (AT) к вирусу Варицелла зостер (BB3) и оценка ее технико-аналитических характеристик и диагностической эффективности. **Материалы и методы.** Рекомбинантный антиген GE BB3. Международный стандарт ВОЗ антител к BB3 W1044. Образцы сывороток крови здоровых и больных ветряной оспой и опоясывающим лишаем людей, образцы сывороток крови, содержащие IgG к вирусам простого герпеса первого и второго типов, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барр. Набор реагентов «Anti-VZV ELISA (IgG)» (Euroimmun, Германия). Метод непрямого твердофазного иммуноферментного анализа. Иммунизация животных рекомбинантным антигеном GE, выделение и очистка специфических антител. Получение конъюгатов моноклональных антител к IgG человека с антителами к антигену GE и с пероксидазой хрена. **Результаты.** Разработана иммуноферментная тест-система для определения концентрации IgG к BB3 (МЕ/мл) в сыворотке/плазме крови человека в «непрямом» формате. Получен и стандартизован по Международному ВОЗ-стандарту W1044 искусственный калибратор для определения концентрации AT-BB3. Определены основные функциональные характеристики разработанной иммуноферментной тест-системы в соответствии с требованиями ГОСТ 51352-2013. Тест-система испытана на образцах сывороток крови детей больных ветряной оспой (n = 43), взрослых с опоясывающим лишаем (n = 158), здоровых лиц (n = 781). По данным ROC-анализа, диагностическая чувствительность тест-системы составляет 85%, диагностическая специфичность – 87%. Показано отсутствие кросс-реактивности тест-системы на образцах с серологическими маркерами других герпесвирусных инфекций (n = 94). Сравнительные испытания разработанной тест-системы и ее коммерческого аналога – набора реагентов «Anti-VZV ELISA (IgG)» – не выявили статистически достоверных различий между их функциональными характеристиками. **Выводы.** Разработанная тест-система для определения концентрации AT-BB3 в сыворотке/плазме крови человека по функциональным характеристикам соответствует требованиям ГОСТ 51352-2013, характеризуется высокой диагностической эффективностью, может быть использована для контроля вакцинопрофилактики и напряженности популяционного иммунитета, а также для оценки иммунного ответа при ветряной оспе и опоясывающем лишае.

Ключевые слова: ветряная оспа, опоясывающий лишай, количественный иммуноферментный анализ, рекомбинантный антиген GE вируса *Varizella zoster*, антитела к вирусу *Varizella zoster*, герпесвирусные инфекции

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Лухверчик Л. Н., Алаторцева Г. И., Нестеренко Л. Н. и др. Разработка иммуноферментной тест-системы для количественного определения IgG антител к вирусу *Varizella zoster* в сыворотке крови человека и оценка ее диагностической эффективности. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 72–80. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-72-80>.

Development of the ELISA Test System for Quantitative Determination of IgG to the *Varizella zoster* virus in Human Serum and Assessment of its Diagnostic Efficiency

LN Lukhverchik^{**1}, GI Alatorseva¹, LN Nesterenko¹, VY Kabargina¹, VV Dotsenko¹, II Amiantova¹, OB Vylivannaya², AV Sidorov¹, AV Milovanova¹, AS Oksanich¹, SYu Konanykhina¹, VV Zverev¹

¹I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow, Russia

²Diagnostic Center (Center for Laboratory Research) of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Russia

^{*} Для переписки: Лухверчик Людмила Николаевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (495) 917-49-00, mech.inst@mail.ru. ©Лухверчик Л. Н. и др.

^{**} For correspondence: Lukhverchik Liudmila N., Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Maly Kazenny pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 917-49-00, mech.inst@mail.ru. ©Lukhverchik LN, et al.

Abstract

Relevance. The introduction of Varicella vaccine prophylaxis explains the need to develop a methodology for monitoring the vaccination effectiveness and the intensity of population immunity. This problem can be solved using quantitative immunoassay methods. **Aim.** Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the concentration of class G immunoglobulins (AB) to Varicella zoster virus (VZV) determining and assessing its functional characteristics and diagnostic efficiency. **Materials and methods.** Recombinant antigen GE VZV. WHO International Standard for Antibodies to VZV W1044. Blood serum samples from healthy people and patients with Chickenpox and Herpes zoster, blood serum samples containing IgG antibodies to herpes simplex viruses of the first and second types, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus. Anti-VZV ELISA (IgG) reagent kit (Euroimmun, Germany). Indirect enzyme-linked immunosorbent assay. Immunization of animals with recombinant antigen GE, isolation, and purification of specific antibodies. Conjugation of monoclonal antibodies to human IgG with antibodies to antigen GE and with horseradish peroxidase. **Results.** An enzyme-linked immunosorbent assay in «an indirect» format has been developed to determine the specific antibodies to VZV concentration (IU/ml) in human serum/plasma. An artificial calibrator for determining the concentration of AB-VZV had been synthesized and standardized according to the International WHO-standard W1044. The main functional characteristics of the developed enzyme-linked immunosorbent assay are determined in accordance with GOST 51352-2013. The diagnostic kit was tested on blood serum samples from children with chickenpox ($n = 43$), adults with Herpes zoster ($n = 158$), healthy individuals ($n = 781$). The diagnostic sensitivity of the test system was 85%, the diagnostic specificity was 87% according to the ROC analysis. The absence of cross-reactivity of the test system was shown on samples with serological markers of other herpesvirus infections ($n = 94$). Comparative trials of the developed test system and its commercial analog, the Anti-VZV ELISA (IgG) reagent kit, did not reveal statistically significant differences between their functional characteristics. **Conclusions.** The developed test system for determining of the AB-VZV concentration in human serum/plasma in terms of its functional characteristics meets the GOST requirements, is characterized by high diagnostic efficiency, can be used to monitor the effectiveness of vaccine prophylaxis and strength of population immunity, as well as to assess the immune response in chickenpox and Herpes zoster.

Keywords: Varicella, Herpes zoster, quantitative ELISA, Varicella zoster virus recombinant antigen GE, Varicella zoster antibodies, herpes viral infections

No conflict of interest to declare.

For citation: Lukhverchyk LN, Alatorseva GI, Nesterenko LN, et al. Development of the ELISA test system for quantitative determination of IgG to the Varicella zoster virus in human serum and assessment of its diagnostic efficiency. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 72–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-72-80>.

Введение

Ветряная оспа (ВО) – чрезвычайно контагиозное острое, системное инфекционное заболевание. С возбудителем ветряной оспы – вирусом герпеса человека 3 типа, или вирусом Варицелла зостер (ВЗ) – связано развитие двух форм заболевания: ветряной оспы (ВО) при первом контакте с вирусом и опоясывающего лишая (ОЛ), или Герпеса зостер, при реактивации инфекции [1].

В России ВО на протяжении ряда лет сохраняет одно из ведущих мест среди инфекционных болезней по величине экономического ущерба. Так, в 2019 г. заболеваемость ВО составила 559,1 на 100 тыс. населения, ВО регистрировалась на всей территории РФ в основном среди детского населения. В целом наблюдается тенденция снижения заболеваемости среди детей 3–6 лет, что, вероятно, связано с внедрением вакцинопрофилактики ВО: в 2019 г. вакцинировано около 110 тыс. человек, из них 57% дети. Однако из-за отсутствия отечественной вакцины объемы иммунизации остаются недостаточными и не способны повлиять на эпидпроцесс [2]. В ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова проводятся исследования по созданию отечественной вакцины против ВО [3]. Несмотря на то, что в период пандемии коронавирусной инфекции статистика по ВО среди детей и взрослых показала снижение числа регистрируемых случаев на 45%, заболеваемость остается достаточно высокой: в 2020 г. в РФ было выявлено более 500 тыс. больных [4].

С 2019 г. в России внедрен статистический учет случаев ОЛ. Зарегистрировано более 19 тыс. случаев заболевания, 91% из которых составляют ОЛ у взрослых [2].

С внедрением вакцинопрофилактики ВО возникает потребность в эффективных методах серодиагностики, позволяющих оценивать поствакцинальный иммунитет, дифференцировать случаи инфекции и реинфекции, выявлять бессимптомные формы. Наиболее эффективным подходом является метод иммуноферментного анализа (ИФА) с количественным учетом результатов, позволяющий диагностировать ВО и ОЛ на основе точных критериев.

Имеющиеся к настоящему времени тест-системы для серодиагностики ВО основаны на применении цельновирионного препарата ВВЗ или рекомбинантных аналогов гликопротеина Е ВВЗ (GE) – одного из основных вирусных антигенов группы продуктов поздних генов, избирательно взаимодействующего со специфическими антителами класса G при ВО и ОЛ [5]. В диагностических тестах применяется иммунодоминантный фрагмент белка, не содержащий эпитопов, перекрестно реагирующих с родственными герпесвирусами [6].

Цель исследования – разработка не имеющей отечественных аналогов иммуноферментной тест-системы для определения концентрации иммуноглобулинов класса G (IgG) к ВВЗ в сыворотке крови человека и оценка ее диагностической эффективности. В качестве антигенной основы использован

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

ранее полученный нами рекомбинантный антиген GE, содержащий слитый с β -галактозидазой *E. coli* фрагмент (Gly48 – Glu135) GE [7].

Материалы и методы

Иммунореагенты. Рекомбинантный антиген GE из коллекции ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова [7]. Набор реагентов для количественного определения антител к BB3 методом ИФА «Anti-VZV ELISA (IgG)» («Euroimmun», Германия, кат. № EI2650-9601 G). Процедуру ИФА и расчет результатов выполняли по инструкции производителя.

Серологический материал. Образцы сыворотки крови из клиничко-консультационного отделения ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова и Центра лабораторных исследований Департамента здравоохранения г. Москвы, от детей, больных ВО с клинически подтвержденным диагнозом, (n = 43), взрослых с клинически подтвержденным диагнозом ОЛ (n = 158), здоровых лиц, включая детей и взрослых (n = 781), лиц, инфицированных различными герпесвирусами: вирусом простого герпеса 1 и 2 типа – ВПГ-1/2 (n = 17), вирусом простого герпеса 6 типа – ВПГ-6 (n = 14), вирусом Эпштейна-Барр – ВЭБ (n = 49) и цитомегаловирусом – ЦМВ (n = 14). Образцы сывороток крови, содержащие IgG к ВЭБ, ВПГ-1,2 и ЦМВ, аттестованы по содержанию специфических антител с помощью тест-систем: «BioPlex 2200 EBV IgM» («Bio-Rad», США, кат. № #665-1350), «BioPlex 2200 EBV IgG» («Bio-Rad», США, кат. № #665-1250), «Architect CMV IgM» («Abbott», США, кат. № B6C160), «Architect CMV IgG» («Abbott», США, кат. № B6C150), «Liason HSV-1/2 IgG» («DiaSorin», Италия, кат. № 310800) и «Liason HSV-1/2 IgM» («DiaSorin», Италия, кат. № 310820). Международный стандарт ВОЗ антител к BB3 W1044 (WHO International Standard The First International Standard for Varicella zoster immunoglobulin (1987) NIBSC code: W1044, Англия).

Приготовление конъюгата моноклональных антител к IgG человека с пероксидазой хрена.

Конъюгат пероксидазы хрена («Sigma», Германия) с моноклональными антителами (МАТ) к Fc-фрагменту IgG человека («Сорбент», Россия) готовили методом периодатного окисления [8].

Получение искусственного калибратора для определения концентрации АТ-BB3.

Кроликам-самцам породы «шиншилла» массой 2,5–3,0 кг в подколенные лимфатические узлы задних конечностей и подкожно в область шеи вводили по 0,1 мл эмульсии, состоящей из полного адьюванта Фрейнда («Sigma», Германия) и 0,6 мг/мл рекомбинантного антигена GE в физиологическом растворе в соотношении 1:1. Через 14, 17 и 20 суток подкожно в каждую конечность вводили раствор GE по 0,33 мг; 0,67 мг и 1 мг на 1 кг веса животного соответственно. Забор крови у каждого кролика осуществляли через неделю после последней иммунизации. Гамма-глобулиновую фракцию

сывороток крови иммунизированных кроликов осаждали сульфатом аммония («Sigma», Германия) и дополнительно очищали с помощью аффинной хроматографии на сорбенте «Affi-Prep Protein A Matrix» (Bio-Rad, США). Отбор фракций осуществляли по результатам проверки методами ИФА и электрофореза в 10% SDS-полиакриламидном геле. Конъюгат специфических поликлональных кроличьих антител к антигену GE с IgG человека получали ранее описанным методом [9].

Метод непрямого твердофазного иммуноферментного анализа

Приготовление иммуносорбента. В лунки планшетов для ИФА («Costar», Мексика) вносили по 100 мкл раствора антигена GE BB3 в концентрации 6 мкг/мл в 10 мМ карбонат-бикарбонатном буфере pH 9,6 инкубировали в течение 16 ч при температуре +4 °C. По окончании промывали 0,1 М фосфатно-солевым буфером с 0,1% Твин-20, pH 7,5 – ФСБ-Т (все реактивы производства компании «Sigma», Германия).

Проведение анализа. Сыворотки крови людей, разведенные в 10 раз в ФСБ-Т, содержащем лизат культуры *E. coli*, и образцы калибраторов, приготовленные на основе международного стандарта W1044 или конъюгата специфических поликлональных кроличьих антител к антигену GE с IgG человека, вносили в лунки планшетов с иммуносорбентом и выдерживали 30 мин при температуре 37 °C. Связывание антител с рекомбинантным белком выявляли с помощью конъюгата МАТ с пероксидазой хрена (время инкубации 30 мин). В качестве хромогена использовали 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ). Оптическую плотность раствора в каждой лунке (ОП) измеряли с помощью спектрофотометра Multiscan Go (ThermoLabsystems).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Excel (регрессионная модель системы) и «MedCalc» (по параметрам: описательная статистика, коэффициент корреляции, тест Шапиро-Уилка, ROC-анализ и Т-критерий Уилкоксона для парных образцов).

Результаты и их обсуждение

Разработана иммуноферментная тест-система для определения концентрации (МЕ/мл) специфических антител к вирусу ветряной оспы (АТ-BB3) в сыворотке крови человека методом «непрямого» ИФА. Состав разработанной иммуноферментной тест-системы:

- Иммуносорбент (ИС) – разборный планшет для ИФА с пассивно иммобилизованным рекомбинантным антигеном GE BB3;
- Калибровочные пробы с концентрацией (МЕ/мл) АТ – BB3: 50,0; 5,0; 1,0; 0,2; 0,0, стандартизированные по ВОЗ-стандарту W1044;
- Положительный контрольный образец, инактивированный, приготовленный на основе пула сывороток крови человека с высоким содержанием АТ-BB3;

- Концентрат конъюгата –концентрированный раствор конъюгата МАТ к IgG человека с пероксидазой хрена;
- Раствор для разведения конъюгата;
- Раствор для разведения образцов сыворотки/плазмы крови человека;
- 25-кратный концентрат раствора для промывания планшетов;
- Раствор для разведения хромогена;
- Раствор хромогена.
- Стоп-раствор

Принцип работы тест-системы основан на том, что антитела, находящиеся в калибраторах и анализируемых образцах, во время инкубации взаимодействуют с иммобилизованным в лунках планшета антигеном GE BB3, конъюгат МАТ с пероксидазой хрена выявляет образовавшиеся иммунокомплексы, результаты реакции учитываются спектрофотометрически по окрашиванию субстрата в пероксидазной реакции ТМБ. Для построения калибровочного графика рассчитывали среднее арифметическое значение ОП для параллельных измерений каждого калибратора, затем откладывали на оси ординат значения ОП, а по оси

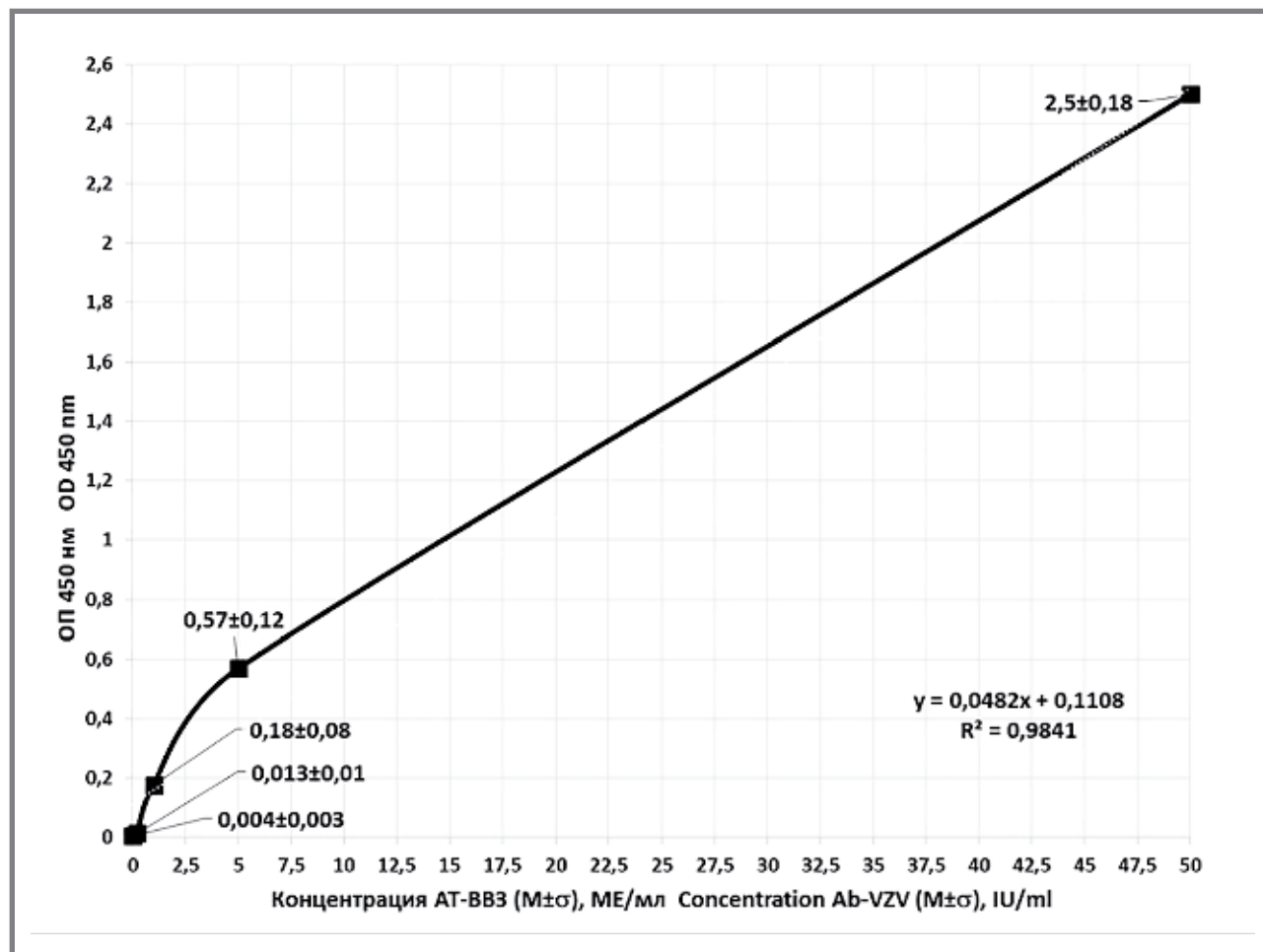
абсцисс – значения концентраций АТ-BB3 (МЕ/мл) для соответствующих калибровочных проб. На основе полученного графика определяли концентрацию АТ-BB3 в анализируемых пробах сыворотки/плазмы крови.

Для приготовления иммуносорбента выбран гликопротеин GE (ORF68) – самый иммуногенный среди гликопротеинов BB3, стимулирующий гуморальный и клеточный иммунитет, обладающий высокой специфичностью и слабой перекрестной реактивностью, что было подтверждено проведенными ранее исследованиями [7,10,11]. При изучении сероконверсии АТ к различным антигенам BB3 [5] было показано, что у инфицированных лиц только к антигену GE BB3 с первых дней заболевания выявляли иммуноглобулины класса А, М и G. Уровень IgG был максимальным на 15-й день заболевания и снижался до минимума к 27 дню.

Выбор искусственного калибратора обусловлен тем, что материал для его создания должен быть однородным, в достаточном количестве, легко стандартизируемым и стабильным в течение длительного времени [12]. Для подготовки

Рисунок 1. График зависимости оптической плотности от концентрации АТ-BB3 в калибровочных пробах для диапазона концентраций 0,0–50,0 МЕ/мл (уравнение регрессии приведено на рисунке)

Figure 1. The dependence curve of the optical density on the Ab-VZV concentration in calibrators for the 0,0–50,0 IU / ml concentration range (the regression equation is shown in the figure)



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 1. Основные функциональные характеристики разработанной тест-системы

Table 1. Basic functional characteristics of the developed test system

Наименование показателя Indicator name	Величина показателя Indicator value
Аналитическая чувствительность Analytical sensitivity	0,2 МЕ/мл
Тест на «открытие» «Discovery» Test	от 99% до 102% для калибраторов с различными концентрациями from 99% to 102% for different concentrations calibrators
Тест на «линейность» «Linearity» Test	101% в диапазоне от 0 до 50 МЕ/мл in the range from 0 to 50 IU/ml
Коэффициент вариации Variation Coefficient	7,8%
Соотношение: $ОП_0 < ОП_{0,2} < ОП_{1,0} < ОП_{5,0} < ОП_{50,0max}$ Ratio: $OD_0 < OD_{0,2} < OD_{1,0} < OD_{5,0} < OD_{50,0max}$	$0,004 < 0,013 < 0,173 < 0,570 < 2,5$
Соотношение ОП калибровочной пробы с минимальным содержанием АТ-ВВЗ и нулевой калибровочной пробы $ОП_{мин} / ОП_0$ The ratio of the OD of the Calibrator with the minimum content of AB-VZV and the Zero Calibrator OD_{min} / OD_0	3,25
Соотношение ОП калибровочной пробы с максимальным содержанием АТ-ВВЗ и нулевой калибровочной пробы $ОП_{max} / ОП_0$ The ratio of the OD of the Calibrator with the maximum content of AB-VZV and the Zero Calibrator OD_{max} / OD_0	625,0
Интерсепт для калибровочного графика Intercept for the calibration curve	0,110

Рисунок 2. ROC-кривая диагностической эффективности (%) разработанной тест-системы (объяснения в тексте)

Figure 2. ROC-curve of the developed test system diagnostic efficiency (explanations in the text)

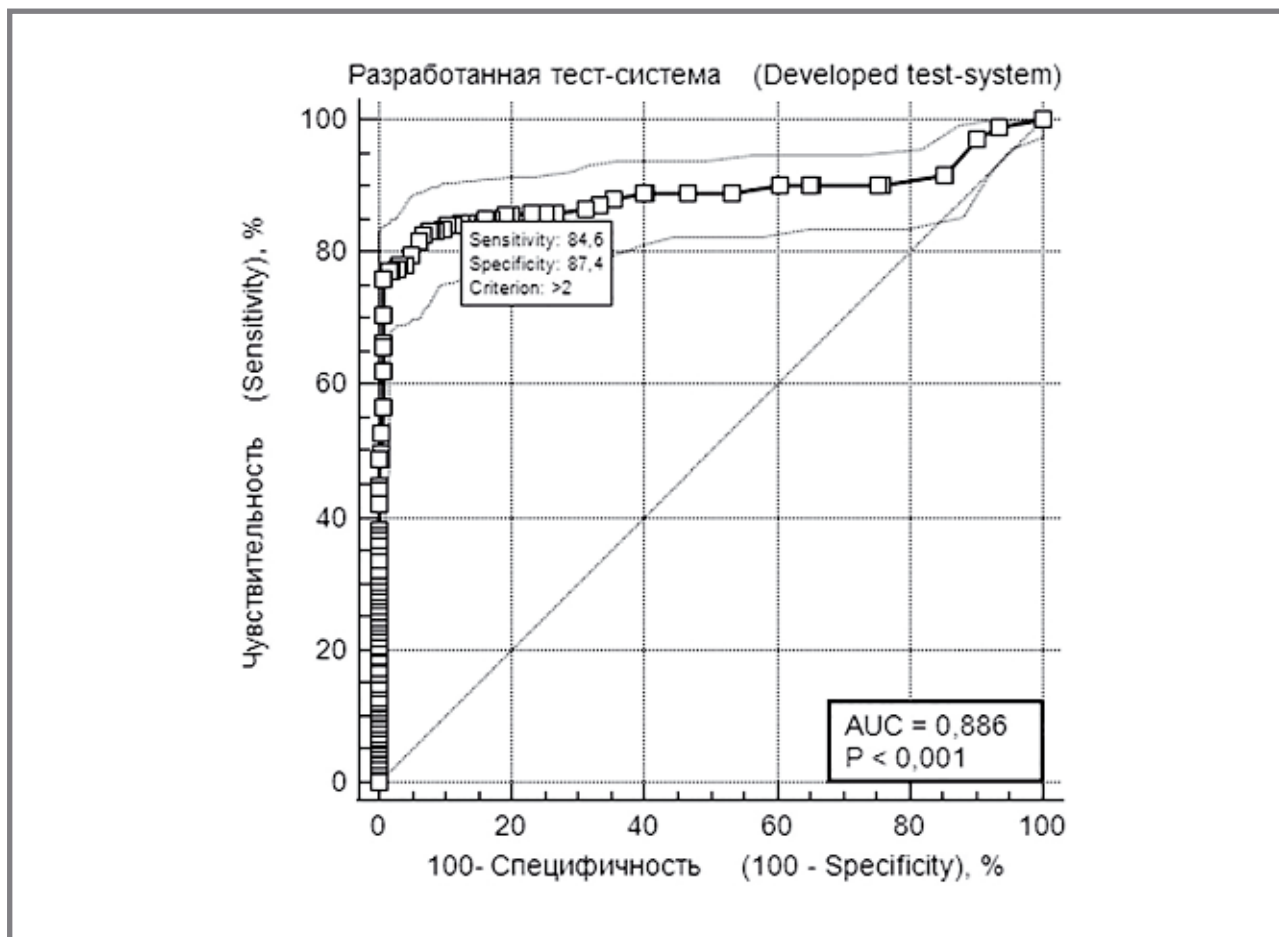


Таблица 2. Результаты определения концентрации АТ-ВВЗ (МЕ/мл) с помощью разработанной тест-системы в исследуемых группах**Table 2. The results of the concentration of Ab-VZV (IU/ml) determining using the developed test system in the study groups**

Обследуемая группа Study group	Число обследованных Number of investigated	Число серопозитивных Number of seropositive	Доля серопозитивных (%) Proportion of seropositive, %	Средняя концентрация АТ-ВВЗ (М ± m) в группе, МЕ/мл Average concentration of AB-VZV (M ± m) in group, IU/ml	ДИ 95% CI 95%
Здоровые лица Health people	781	99	12,7	0,970 ± 0,003	0,911 – 1,028
Дети, больные ВО Children with VZ	43	40	93,0	9,763 ± 1,63*	6,477 – 13,049
Взрослые, больные ОЛ Adults with HZ	158	130	82,3	7,943 ± 0,81**	6,343 – 9,543
Лица, инфицированные различными герпесвирусами, в том числе: Individuals infected with various herpes viruses, including:	94	10	10,6	1,179 ± 0,23	0,733 – 1,624
ВПГ-1/2 HSV -1/2	17	2	11,8	1,332 ± 0,83	0,1 – 4,0
ВПГ-6 HSV-	14	1	7,1	0,679 ± 0,29	0,062 – 1,295
ВЭБ EBV	49	4	8,1	1,216 ± 0,12	0,97 – 1,247
ЦМВ CMV	14	3	21,4	1,081 ± 0,49	0,2 – 1,97

Примечание: * достоверные различия со здоровыми лицами по критерию Уилкоксона-Манна-Уитни; ** достоверные различия со здоровыми лицами по критерию Уилкоксона-Манна-Уитни.

Note: * significant differences with healthy individuals according to the Wilcoxon-Mann-Whitney test; ** significant differences with healthy individuals according to the Wilcoxon-Mann-Whitney test.

калибровочных проб и их стандартизации полученный искусственный калибратор и ВОЗ-стандарт АТ-ВВЗ титровали в ИФА параллельно путем последовательных двукратных разведений. Анализ полученных результатов показал, что коэффициент корреляции значений ОП калибратора и ВОЗ-стандарта составил $r = 1,0$ (95% ДИ 0,998 – 1,000, $p < 0,0001$). Калибровочные пробы с выбранными концентрациями АТ-ВВЗ (МЕ/мл) использовали в дальнейшем для построения калибровочных графиков. На рисунке 1 представлена форма калибровочного графика, полученная в результате серии экспериментов.

В соответствии с требованиями ГОСТ 51352-2013 [13] и по методикам, приведенным в нем, определены основные функциональные характеристики разработанной иммуноферментной тест-системы для количественного анализа АТ-ВВЗ. Полученные значения оцениваемых характеристик разработанной тест-системы соответствуют регламентируемым значениям (табл. 1).

Для оценки диагностической эффективности разработанной тест-системы использовали метод ROC-анализа, позволяющий проанализировать диагностическую чувствительность и диагностическую

специфичность, а также определить пороговое значение ОП (CutOff) [14,15]. ROC-анализ проводили на основе данных определения концентрации АТ-ВВЗ с помощью разработанной тест-системы в 4 обследованных группах. Результаты представлены на рисунке 2. Для оценки качества тест-системы рассчитывали площадь под ROC-кривой (Area under ROC) – AUC. Чем больше показатель AUC, тем лучше прогностическая способность системы. Для тест-системы этот показатель (рис. 2) составил 0,886 (95% ДИ 0,849–0,924, $p < 0,0001$). По общепринятой классификации наша модель имеет «очень хорошее качество (0,8–0,9)» [16].

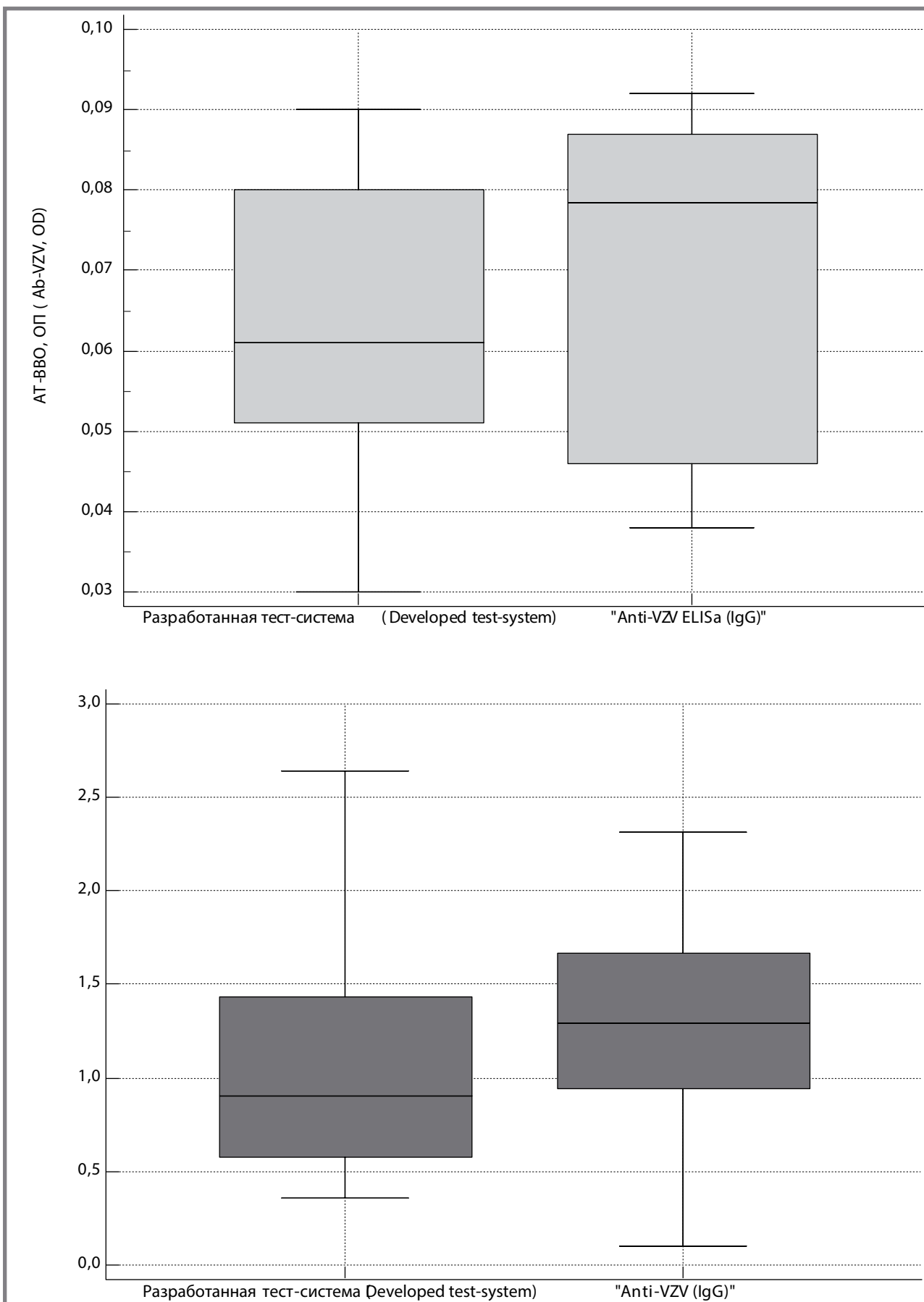
По результатам ROC-анализа диагностическая чувствительность тест-системы составила 84,6% (95% ДИ 78,8–89,3), диагностическая специфичность – 87,4% (95% ДИ 85,0–89,5). CutOff соответствовал 2,0 МЕ/мл: сыворотки с содержанием АТ-ВВЗ менее 2,0 МЕ/мл относятся к отрицательным, а с АТ-ВВЗ более 2,0 МЕ/мл – к положительным. По этим критериям проведена оценка всех исследованных образцов. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Необходимо отметить, предел обнаружения АТ-ВВЗ (аналитическая чувствительность) составил

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 3. Результаты оценки отрицательных и положительных образцов в двух тест-системах. Данные представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]

Figure 3. The results of evaluating negative and positive samples in two test systems. Data are present as median (Me), 95% confidence interval and interquartile range [25th and 75th percentiles]



0,2 МЕ/мл. Этот показатель соответствует пределу обнаружения в аналогичных европейских тест-системах, участвовавших в исследованиях ESEN2 [17], где он варьировал 0,05 МЕ/мл до 3 МЕ/мл.

Среди исследованных образцов здоровых лиц выявлено 99 (12,7%) положительных, содержание АТ- ВВЗ в них колебалось от 2,2 до 3,5 МЕ/мл. В пробах от детей с ВО концентрация АТ-ВВЗ была достоверно выше в 10 раз, чем у здоровых лиц, в трех исследованных образцах уровень АТ-ВВЗ не превышал 2,0 МЕ/мл, что позволило считать их отрицательными. В образцах от взрослых больных ОЛ уровень АТ-ВВЗ также был достоверно выше в 8,2 раза по сравнению с образцами от здоровых лиц, в 28 образцах из них концентрация АТ-ВВЗ была ниже 2,0 МЕ/мл.

Проведена оценка кросс-реактивности тест-системы на сыворотках с серологическими маркерами других герпесвирусных инфекций. 10 из 94 проб (10,6%) содержали антитела к ВВЗ в концентрации более 2,0 МЕ/мл: в группе с ВПГ-1/2 выявлено 2 положительных образца, среди инфицированных ВПГ-6 – один положительный образец, в группе с ВЭБ – 4 образца, у пациентов с ЦМВ-инфекцией – 3 образца. При этом нельзя исключить реактивацию ОЛ при ЦМВ и ВЭБ на фоне стойкого и длительного снижения иммунной защиты организма [18]. Полученные результаты позволили сделать предположение об отсутствии кросс-реактивности разработанной тест-системы.

Для подтверждения диагностической эффективности разработанной тест-системы проведены сравнительные исследования с использованием ее коммерческого аналога – тест-системы «Anti-VZV ELISA (IgG)» (Euroimmun, Германия). Всего в двух тест-системах протестировано 25 образцов сывороток, из которых двадцать содержали АТ-ВВЗ, пять были серонегативными. При анализе полученных результатов (рис. 3) достоверность различий между двумя тестами определяли с использованием Т-критерия Уилкоксона (для парных образцов). Между результатами, полученными в двух тест-системах, различий не выявлено ($p = 0,657$). Все серонегативные образцы были отрицательными. 20 положительных проб различались

по концентрациям АТ-ВВЗ. Предполагаем, что эти различия могут быть связаны с составом использованных иммуносорбентов. Используемый в разработанной тест-системе иммуносорбент получен на основе рекомбинантного белка GE ВВЗ. В инструкции по применению тест-системы сравнения указано, что источником антигена, использованного при получении иммуносорбента, являлись инактивированные лизаты инфицированных штаммом «VZ-10» ВВЗ клеток MRC-5, и, таким образом, в результате проведения ИФА должны обнаруживаться антитела ко всему спектру антигенов ВВЗ, в том числе к антигенам, содержащим общие эпитопы с антигенами других герпесвирусов [7]. Тем не менее, сравнительные испытания показали, что диагностическая эффективность тест-системы, разработанной нами на основе только рекомбинантного антигена GE ВВЗ, не имеет статистически достоверных различий с коммерческим аналогом зарубежного производства.

Заключение

В результате проведенных исследований разработана тест-система для определения концентрации АТ-ВВЗ в сыворотке/плазме крови человека методом «непрямого» ИФА. Ее основные функциональные характеристики, определенные в соответствии с ГОСТ 51352-2013, составили: аналитическая чувствительность – 0,2 МЕ/мл, тест на «открытие» – от 99% до 102% для разных калибраторов, тест на «линейность» – 101% в диапазоне от 0 до 50 МЕ/мл, воспроизводимость соответствует коэффициенту вариации равному 7,8%. Диагностическая чувствительность – 85%, диагностическая специфичность – 87%. Показано отсутствие перекрестной реактивности с другими герпесвирусными инфекциями, а также высокая степень сходства по показателям диагностической эффективности с коммерческим аналогом зарубежного производства. Данная тест-система может быть использована в лабораторной практике для контроля эффективности вакцинопрофилактики против ВО и качества разрабатываемых вакцин, изучения популяционного иммунитета, а также для оценки иммунного ответа при ВО и ОЛ.

Литература

1. Учайкин В. Ф., Исаевич Н. И., Шамшева О. В. Инфекционные болезни у детей: учебник. М.: Гэотар-Медиа; 2011.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». Доступно на: https://www.rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-019_seb_29_05.pdf. Ссылка активна на 16 июня 2021.
3. Нагичева Ф. Г., Баркова Е. П., Строева А. Д. и др. Характеристика маркеров холодовой адаптации кандидатных вакцинных штаммов для живых аттенуированных вакцин против ветряной оспы и опоясывающего герпеса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. Т.97, №4. С.303–311.
4. За 2020 год было выявлено более полумиллиона новых случаев ветряной оспы. Доступно на: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/506#>. Ссылка активна на 16 июня 2021.
5. Vizoso Pinto M.G., Pfeiffer K.-I., Janke T., et al. A systematic approach for the identification of novel, serologically reactive recombinant Varicella zoster Virus (VZV) antigens // Virol J. 2010. N.7. P.165–173.
6. Park R., Hwang J.Y., Lee K.J., et al. Measurement of antibodies to Varicella zoster virus using a virus-free fluorescent-antibody-to-membrane-antigen (FAMA) test // Microbiol Biotechnol. 2015. Vol. 25, N.2. P.268–273.
7. Алаторцева Г. И., Сидоров А. В., Нестеренко Л. Н. и др. Получение рекомбинантного аналога гликопротеина е вируса Varicella zoster: клонирование, экспрессия и исследование антигенных свойств // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т.15, №1. С.77–85.
8. Nakane P.K., Kawaoi A. Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugation // J Histochem Cytochem. 1974. Vol. 22, N.12. P.1084–1091.
9. Staros J.V., Wright R.W., Swingle D.M. Enhancement by N - hydroxysulfosuccinimide of water - soluble carbodiimide - mediated coupling reactions // Anal Biochem. 1986. Vol. 156, N.1. P.220–222.
10. Baiker A., Haase R., Eberle J., et al. Early detection of Varicella zoster virus (VZV)-specific T-cells before seroconversion in primary Varicella infection: case report // Virol J. 2010. Vol. 7, N.1. P.54–56.
11. Hasan U.A., Harper D.R., Wren B.W., et al. Immunization with a DNA vaccine expressing a truncated form of Varicella zoster virus glycoprotein E // Vaccine. 2002. Vol. 31, N.20. P.1308–1315.
12. Канев А. Н., Воробьева М. С., Шалунова Н. В. и др. Разработка стандартных панелей сывороток для контроля качества иммуноферментных тест-систем // Вестник Российской Академии медицинских наук. 1998. №3. С.47–51.
13. ГОСТ Р 51352-2013 «Медицинские изделия для диагностики in vitro. Методы испытаний». Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/1200108445>. Ссылка активна на 16 июня 2021.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

14. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е изд., доп. СПб.:ВМедА; 2011.
15. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. Wiley (NY); 2000.
16. Григорьев С. Г., Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач // Журнал инфектологии. 2016. Т.8, №4. С.36–45.
17. de Orya F., Echevarria J. M., Kafatos G., et al. European seroepidemiology network 2: Standardisation of assays for seroepidemiology of Varicella zoster virus // J Clin Virol. 2006. Vol. 36, N. 2. P. 111–118.
18. Соломай Т. В., Семенов Т. А., Каражас Н. В. и др. Особенности изменения показателей иммунного статуса лиц с активными и латентными формами герпесвирусных инфекций // Пермский медицинский журнал. 2021; Т.38, №1. С. 46–63.

References

1. Uchaykin V. F., Nisevich N. I., Shamsheva O. V. Infectious diseases in children: textbook. Moscow: Geotar-Media; 2011 (In Russ).
2. State report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019». Available at: https://www.rosotrebznadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-019_seb_29_05.pdf. Accessed: 16 Jun 2021. (In Russ).
3. Nagieva FG, Barkova EP, Stroeve AD, et al. Characterization of markers of cold-adapted candidate virus strains for live attenuated vaccines against chickenpox and shingles. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2020; 97(4): 303–311. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-4-2>
4. More than half a million new cases of chickenpox were identified in 2020. Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/announcement/view/506#>. Accessed: 16 Jun 2021. (In Russ).
5. Vizoso Pinto MG, Pfeiffer K-I, Janke T, et al. A systematic approach for the identification of novel, serologically reactive recombinant Varicella zoster virus (VZV) antigens. Virol J. 2010;7:165–73. doi:10.1186/1743-422X-7-165.
6. Park R, Hwang JY, Lee KI, et al. Measurement of antibodies to Varicella-zoster virus using a virus-free fluorescent-antibody-to-membrane-antigen (FAMA) test. Microbiol Biotechnol. 2015;25(2):268–73. doi: 10.4014/jmb.1408.08048.
7. Alatorseva GI, Sidorov AV, Nesterenko LN, et al. Recombinant Analogue of Varicella zoster virus Glycoprotein E: Cloning, Expression and Studying of Antigen Properties. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2016; 5(1):77–85 (In Russ).
8. Nakane PK, Kawaoi A. Peroxidase-labeled antibody. A new method of conjugation. J Histochem Cytochem. 1974;22(12):1084–91. doi: 10.1177/22.12.1084.
9. Staros JV, Wright RW, Swingle DM. Enhancement by N – hydroxysulfosuccinimide of water – soluble carbodiimide – mediated coupling reactions. Anal Biochem. 1986;156(1):220–2. doi: 10.1016/0003-2697(86)90176-4.
10. Baiker A, Haase R, Eberle J, et al. Early detection of Varicella zoster virus (VZV)-specific T-cells before seroconversion in primary Varicella infection: case report. Virol J. 2010;7(1):54–6. doi: 10.1186/1743-422X-7-54.
11. Hasan UA, Harper DR, Wren BW, et al. Immunization with a DNA vaccine expressing a truncated form of Varicella zoster virus glycoprotein E. Vaccine. 2002;31(20):1308–15. doi: 10.1016/s0264-410x(01)00475-3.
12. Kanev AN, Vorob'eva MS, Shalunova NV, et al. Development of sera reference panels for quality control of ELISA diagnostic kits in Russia. Vestn Ross Akad Med Nauk. 1998;(3):47–51. (In Russ).
13. GOST R 51352-2013 «Medical devices for in vitro diagnostics. test methods». Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200108445>. Accessed: 16 Jun 2021 (In Russ).
14. Junkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev MV. Mathematical and statistical processing of medical research data. 3rd ed., add. St. Petersburg:VMedA; 2011 (In Russ).
15. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. Wiley (NY); 2000.
16. Grigoriev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and roc analysis in solving medical diagnostic task. Journal Infectology. 2016;8(4):36–45 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>.
17. de Orya F, Echevarria JM, Kafatos G, et al. European seroepidemiology network 2: Standardisation of assays for seroepidemiology of Varicella zoster virus. J Clin Virol. 2006;36(2):111–8. doi: 10.1016/j.jcv.2006.01.017.
18. Solomay TV, Semenenko TA, Karazhas NV, Features of change of immune status indicators in individuals with active and latent forms of herpes virus infections. Perm Medical Journal. 2021;38(1):46–63. (In Russ). doi: 10.17816/pmj38146663.

Об авторах

- **Людмила Николаевна Лухверчик** – к. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а. +7 (495) 917-49-00, mech.inst@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2997-8892>.
- **Галина Ивановна Алатортсева** – заведующая лабораторией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (916) 230-78-70, alatorseva@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-9887-4061>.
- **Любовь Николаевна Нестеренко** – ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», +7 (916) 377-86-72, lnesterenko3001@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-3825-3906>.
- **Вера Юрьевна Кабаргина** – научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (916) 847-17-79, v.cabargina@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-8784-4497>.
- **Вера Васильевна Доценко** – старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (903) 551-46-33, verramal@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-5866-944X>.
- **Ирина Ильинична Амиантова** – научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (926) 203-20-12, amianti@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3483-0128>.
- **Ольга Борисовна Выливанная** – врач ГБУЗ города Москвы «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения города Москвы», +7 (967) 131-39-93, olliolla11@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4197-5915>.
- **Александр Викторович Сидоров** – заведующий лабораторией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (916) 621-05-14, sashasidorov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1257-8718>.
- **Александра Владимировна Милованова** – научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (929) 510-15-86, rose_48@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-7568-023X>.
- **Алексей Сергеевич Оксанич** – старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (916) 783-71-89, oksanich@yahoo.com. <http://orcid.org/0000-0002-8600-7347>.
- **Светлана Юрьевна Кананыхина** – заведующая консультативно-диагностическим центром ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (926) 221-47-39, sdieta@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0001-7071-8067>.
- **Виталий Васильевич Зверев** – научный руководитель института ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова», +7 (985) 776-05-79, vitalyzverev@outlook.com. <http://orcid.org/0000-0002-0017-1892>.

Поступила: 17.09.2021. Принята к печати: 23.11.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Liudmila N. Lkhverchyk** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Maly Kazenny pereulok, Moscow, 105064, Russia. +7 (495) 917-49-00, mech.inst@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2997-8892>.
- **Galina I. Alatorseva** – head of the laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (916) 230-78-70, alatorseva@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-9887-4061>.
- **Lyubov N. Nesterenko** – senior researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (916) 377-86-72, lnesterenko3001@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-3825-3906>.
- **Vera Yu. Kabargina** – research associate, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (916) 847-17-79, v.cabargina@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-8784-4497>.
- **Vera V. Dotsenko** – senior researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (903) 551-46-33, verramal@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-5866-944X>.
- **Irina I. Amiantova** – research associate, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (926) 203-20-12, amianti@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-3483-0128>.
- **Olga B. Vylivannaya** – medical adviser, State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow «Diagnostic Center (Center for Laboratory Research) of the Department of Healthcare of the City of Moscow», +7 (967) 131-39-93, olliolla11@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4197-5915>.
- **Aleksandr V. Sidorov** – head of the laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (916) 621-05-14, sashasidorov@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1257-8718>.
- **Aleksandra V. Milovanova** – research associate, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (929) 510-15-86, rose_48@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-7568-023X>.
- **Aleksey S. Oksanich** – senior researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (916) 783-71-89, oksanich@yahoo.com. <http://orcid.org/0000-0002-8600-7347>.
- **Svetlana Yu. Konanykhina** – Head of the consultative and diagnostic center, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (926) 221-47-39, sdieta@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0001-7071-8067>.
- **Vitaly V. Zverev** – scientific director of the institute, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», +7 (985) 776-05-79, vitalyzverev@outlook.com. <http://orcid.org/0000-0002-0017-1892>.

Received: 17.09.2021. Accepted: 23.11.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87>

Случаи ко-инфекции COVID-19 и кори у детей

Н. Н. Зверева^{1,2}, М. А. Сайфуллин¹, Э. Р. Самитова^{*3}, Л. Н. Мазанкова⁴,
В. Г. Акимкин⁵, Н. Н. Васильева³, Е. Ю. Пылаева¹, Ю. В. Романова⁶, А. А. Рахалина⁶,
А. Ю. Ртищев^{1,6}, А. Е. Анджель⁶, О. В. Шамшева¹

¹ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России

³ ГБУЗ «Детская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

⁵ ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

⁶ ГБУЗ «Морозовская детская клиническая больница» Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

Актуальность. Быстрое распространение новых возбудителей неминуемо приводит к возникновению совместной циркуляции с уже известными инфекционными агентами, приводя к развитию микст-инфекций. Одновременная циркуляция пандемического коронавируса SARS-CoV-2 с высоко контагиозным вирусом кори приводит к развитию микст-инфекций у не болевших и не привитых от кори людей. **Цель.** Рассмотреть случаи ко-инфицирования корью и COVID-19 в Москве. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование случаев микст-инфекции кори и COVID-19 у троих детей с описанием эпидемиологической и клинической картины заболевания. **Результаты.** У наблюдаемых детей манифестация заболевания была типичной для кори, диагноз COVID-19 устанавливался на основании лабораторного исследования, проведенного в стационаре, что дало основание считать, что заражение SARS-CoV-2 происходило уже после заражения детей корью. **Выводы.** Различные сроки инкубационного периода могут приводить к нескольким вариантам развития ко-инфекции. Схожесть клинических симптомов в дебюте заболевания не позволяет исключить определенную инфекцию клинически, без лабораторной верификации.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, корь, дети, ко-инфекция

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Самитова Э. Р. и др. Случаи ко-инфекции COVID-19 и кори у детей. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 81–87. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87>.

The Cases of COVID-19 and Measles Co-Infection in Children

NN Zvereva^{1,2}, MA Sayfullin¹, ER Samitova^{*3}, LN Mazankova⁴, VG Akimkin⁵, NN Vasilyeva³, EY Pylaeva¹, YV Romanova⁶, AA Rakhalina⁶, AY Rtischev^{1,6}, AE Angel⁶, OV Shamsheva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Children's City Clinical Hospital n. a. Z.A. Bashlyaeva, Department of Health of Moscow

⁴Russian Medical Academy of continuous professional education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

⁶Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The rapid spread of new pathogens inevitably leads to the occurrence of joint circulation with already known infectious agents, leading to the development of mixed infections. The simultaneous circulation of the pandemic coronavirus SARS-CoV-2 with a highly contagious measles virus leads to the development of mixed infections in people who have not been sick or vaccinated against measles. **Aims.** Review cases of co-infection with measles and COVID-19 in Moscow. **Material and methods.** A retrospective

* Для переписки: Самитова Эльмира Растямовна, к. м. н., заместитель главного врача по инфекции ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы», 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. +7 (985) 267-10-66, samitova_rudn@mail.ru. ©Зверева Н. Н. и др.

** For correspondence: Elmira R. Samitova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Infection of the State Medical Institution "Z. A. Bashlyaeva State Clinical Hospital of the Moscow Department of Health, 28, Geroyev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russia, +7 (985) 267-10-66, samitova_rudn@mail.ru. ©Zvereva NN et al.

study of cases of measles and COVID-19 co-infection in three children with a description of the epidemiological and clinical picture of the disease. **Results.** In all observed children, the manifestation of the disease was typical for measles, the diagnosis of COVID-19 was established based on a laboratory study carried out in a hospital, which gave reason to count. That the infection with SARS-CoV-2 occurred after the infection of children with measles. **Conclusions.** Different incubation periods can lead to several options for the development of co-infection. The similarity of clinical symptoms at the onset of the disease does not allow excluding a certain infection clinically, without laboratory verification.

Keywords: coronavirus, COVID-19, measles, children, co-infection

No conflict of interest to declare.

For citation: Zvereva NN, Sayfullin MA, Samitova ER, et al. The cases of COVID -19 and measles co-infection in children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 81–87 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-81-87>.

Введение

Первый зарегистрированный случай новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на территории России зарегистрирован 2 марта 2020 г., первое заболевание у ребенка – спустя 9 дней. За первое полугодие 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 47 712 случаев COVID-19 у детей, что составило 8,4% от общего числа заболевших. У большинства детей новая коронавирусная инфекция протекала в легкой форме (49,9%), тяжелые формы составили 0,2%, преимущественно у детей до 1 года [1]. Пандемия COVID-19 наложилась на естественную эпидемическую ситуацию с неизбежным возникновением ко-инфекций и суперинфицированием новым коронавирусом (SARS-CoV-2) на фоне хронических инфекционных заболеваний [2–5]. Опыт, накопленный в течение года с начала пандемии COVID-19, показал, что ввиду отсутствия специфической профилактики наиболее действенными мерами для снижения распространения SARS-CoV-2 стали ограничительные мероприятия. Дети относительно легко переносят болезнь, иногда в латентной форме, и являются переносчиками вируса, поэтому по отношению к ним также действуют меры, направленные на социальное дистанцирование [6]. Ограничительные мероприятия, с одной стороны, привели к снижению заболеваемости другими вирусными заболеваниями с преимущественно аэрозольным путем передачи возбудителя, в том числе и корью [7,8], но, с другой стороны, – к отсрочке проведения плановой вакцинации, что повышает риск заболевания вакциноуправляемыми инфекциями. По данным ВОЗ, в связи с пандемией около 120 млн детей рискуют пропустить плановую вакцинацию против кори и краснухи [9].

При ко-инфекции между различными возбудителями могут наблюдаться взаимоотношения от синергизма до антагонизма. Биология вирусов кори и SARS-CoV-2 по ряду их особенностей практически исключает их конкуренцию. Семейства *Paramyxoviridae* и *Coronaviridae* включают повсеместно распространенные вирусы, тропные к респираторному тракту, но оба семейства имеют разный биологический потенциал. Вирусы кори (*Measles virus*, MV) и SARS-CoV-2 имеют

принципиальные структурные различия, позволяющие им избегать конкуренции при ко-инфекции. SARS-CoV-2 для инфицирования клетки использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) и трансмембранную сериновую протеазу типа 2 (ТСП2). В соответствии с современными представлениями, АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов, что позволяет им активно реплицироваться, в том числе как в верхних, так и в нижних дыхательных путях [10]. Для вируса кори специфическим рецептором являются нектин-4, CD150, экспрессирующиеся преимущественно на лимфоцитах, и в меньшей мере – CD46 [11,12]. Таким образом, у двух сравниваемых вирусов не имеется прямой конкуренции в организме-хозяине, вследствие чего можно предположить отсутствие прямого угнетения одним вирусом репликации второго. Общеизвестно, что отличительным признаком кори является временное подавление иммунитета, ведущее к повышенной восприимчивости к оппортунистическим инфекциям [11], что может теоретически рассматриваться как фактор риска в отношении COVID-19, но в настоящее время еще не сформировалось однозначного мнения по этому вопросу. При этом в обзоре более 100 публикаций показано, что пациенты со злокачественными новообразованиями и реципиенты трансплантатов твердых органов могут подвергаться повышенному риску развития тяжелого течения COVID-19 и смерти, в то время как для людей с другими видами иммуносупрессии имеющиеся данные были менее убедительны. Meyts I. с соавт. показали, что при COVID-19 у 94 человек с первичным иммунным дефицитом (ПИД) – 32 ребенка до 18 лет и 62 взрослых – тяжелое течение отмечалось у 59 пациентов (62%) и они были госпитализированы, и для 9 человек (из них 2 ребенка) завершилось летальным исходом [13]. В российском исследовании (Кан Н. Ю. с соавт.) было установлено, что в группе из 23 пациентов с ПИД (из них 19 детей до 18 лет) бессимптомное течение было у 6 пациентов, а легкое – у 17. Один взрослый пациент умер [14]. Кроме того, в патогенезе

тяжелого течения COVID-19 важное значение имеет развитие цитокинового шторма, в связи с чем применяются препараты, блокирующие иммунные реакции [10]. Таким образом, в настоящее время невозможно однозначно предсказать влияние иммунодепрессивного влияния коревой инфекции на течение COVID-19.

Смертность детей от COVID-19 и кори в странах с низким уровнем развития и доступности медицины смертность от кори значительно выше, чем от COVID-19. В Демократической республике Конго в 2020 г. зарегистрировано 37 летальных случаев, связанных с COVID-19, тогда как в 2019 г. от кори погибло более 6000 детей [15]. В Бразилии зарегистрирован случай микст-инфекции кори и COVID-19 у мужчины 25 лет, работающего в медицинской организации и оказывающего помощь больным COVID-19 [2]. Микст-инфекция протекала с повышением температуры тела, развитием аносмии на 2–3 сутки, появлением конъюнктивита и экзантемы на 5-е сутки и завершилось через 14 суток от проявления симптомов. Учитывая инкубационный период каждой из инфекций, в данной ситуации можно предположить с наибольшей вероятностью, что заражение было от двух разных пациентов.

По данным Роспотребнадзора, в 2019 г. на территории России зарегистрировано 4478 случаев кори, из которых 2377 (53,1%) были дети до 17 лет. Количество случаев кори составило 7,98 случаев на 100 тыс. детского населения. В 2020 г. заболеваемость корью в России снизилась в 3,7 раза (1214 случаев) [7]. Опубликованный в 2020 г. метаанализ результатов научных работ показал, что доля иммунных к вирусу кори лиц среди населения России в среднем составила 75,4%; (95% ДИ 74,1–76,6%), с наличием значительной доли серонегативных лиц среди детей и взрослых до 30 лет, что является фактором риска распространения кори среди населения и может быть следствием недостаточного охвата вакцинацией.

В начале текущей пандемии была выдвинута гипотеза о возможном протективном эффекте коревой вакцины при COVID-19 [16]. Данное предположение было основано на сходстве белков коронавируса и парамиксовирусов, а также на менее интенсивном распространении пандемии в странах с высоким охватом противокоревой вакцинацией. Однако дальнейшее развитие пандемии привело к выравниванию заболеваемости и смертности в Иране, Эквадоре, Чили – странах с охватом вакцинацией > 90% [17]. В исследовании, включившем 80 взрослых больных COVID-19, не было установлено корреляции титров антител к вирусам кори и краснухи с тяжестью течения заболевания [18], однако отмечена обратная корреляция с титрами антител против вируса паротита, но это наблюдение требует более углубленного изучения. Скорее всего, низкую заболеваемость COVID-19 в странах с высоким охватом коревой

вакцинацией можно объяснить более высокой организацией системы здравоохранения в этих странах.

В настоящее время специалисты-вакцинологи и иммунологи стоят на позиции продолжения плановой вакцинации с приоритетом первичных прививочных схем особенно вакцинации против кори, краснухи, полиомиелита. При этом рекомендуется воздержаться от проведения массовых вакцинаций и введения в Национальный календарь новых вакцин до прекращения пандемии [19].

Цель статьи – в связи с обозначенной проблемой представляется интересным рассмотреть случаи инфицирования корью и COVID-19 в Москве.

Материалы и методы

Мы ретроспективно проанализировали три случая заболевания детей коронавирусной инфекцией одновременно с корью весной 2020 г. в Москве. Проведена оценка социального и вакцинального статуса детей, клинических и лабораторных показателей, эпидемиологических предпосылок возникновения ко-инфекции. В связи с немногочисленностью наблюдений статистические методы не использовались.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились два мальчика в возрасте 1 год 4 месяца, не привитых против кори в декретированные сроки, находившихся в социальном учреждении для детей-сирот, и девочка в возрасте 3 месяцев, не привитая по возрасту, проживавшая в семье. Все трое детей были первоначально госпитализированы в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (МДГКБ) с подозрением на корь с интервалом в 1 день (24 и 25.04.20 г.). Прямой контакт с больным корью в течение 21 дня до заболевания был установлен у всех детей, экстренная профилактика кори живой коревой вакциной проведена у двух детей.

Девочка А., 3 мес., от 4-й беременности, самостоятельных 4-х родов на 34-й неделе, масса тела при рождении 2290 г, длина 52 см. Выписана из роддома на 10-е сутки. Находилась на искусственном вскармливании. Медицинский отвод от проведения профилактических прививок в связи с недоношенностью.

Из эпидемиологического анамнеза известно: в конце марта – начале апреля 2020 г. мама ребенка перенесла COVID-19 (результаты ПЦР носоглоточных мазков на PHK SARS-CoV-2: от 01.04.20 г. – положительный, от 13.04.20 г. и 25.04.20 г. – отрицательные); с 06.04 по 09.04.20 г. девочка находилась на стационарном лечении в ДИКБ № 6 с диагнозом «ОРВИ» (на COVID-19 обследование не проводилось); с 18.04.20 г. у матери девочки появились лихорадка, кашель, с 22.04.20 г. – этапная сыпь, с 24 по 27.04.20 г. находилась на стационарном лечении в ИКБ № 2 с лабораторно подтвержденным диагнозом «Корь».

Девочка заболела остро 24.04.20 г. с повышения температуры тела до 38,5 °С, появления кашля, насморка, отказа от еды. В последующие дни продолжала фебрильно лихорадить, получала симптоматическую терапию. 28.04 (4-й день болезни) появились высыпания на лице, воротниковой зоне, в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «Корь?» госпитализирована в МДГКБ в состоянии средней тяжести (температура 38,5 °С, беспокойна, голос осипший, склеры инъецированы, кожа бледно-розовая, на лице, груди единичные пятнисто-папулезные элементы, зуда нет. Слизистая ротоглотки гиперемирована, налетов на миндалинах нет, на слизистой щек пятна Филатова-Коплика. Носовое дыхание затруднено, отделяемое из носовых ходов слизистого характера. Кашель малопродуктивный. Одышки нет. ЧДД 34 в минуту. SpO₂ 95%. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, на вдохе выслушиваются единичные влажные мелкопузырчатые хрипы по передней поверхности с обеих сторон. По другим органам и системам без особенностей). При поступлении в стационар проведена рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок обогащен и деформирован за счет сосудистого, интерстициального и бронхиального компонентов. Корни легких малоструктурны, умеренно уплотнены, не расширены. Клинический анализ крови от 28.04.20 г.: гемоглобин – 110 г/л, лейкоциты – 12,1x10⁹/л, лимфоциты – 61%, моноциты – 6,4%. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 102,9 ЕД/л при нормальном уровне аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 31,6 ЕД/л, снижение общего белка до 54,6 г/л. В связи с лихорадкой и катаральным синдромом взят носоглоточный мазок с целью исключения COVID-19. 29.04.20 г. температура – 37,3–38,3 °С. Сыпь обильная, пятнисто-папулезная с тенденцией к слиянию на лице и туловище. 30.04.20 г. температура – 38 °С, экзантема распространилась на конечности. Сохранялись ринит и кашель, в легких аускультативно жесткое дыхание, влажные хрипы с обеих сторон, единичные сухие свистящие на выдохе. SpO₂ 96%. Получала симптоматическое лечение. В связи с обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР девочка была переведена в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция. Корь, средней тяжести, типичная».

При поступлении в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» состояние средней тяжести (выражена интоксикация, вялость, снижен аппетит, фебрильно лихорадит, тахикардия 140 уд/мин, отмечается затрудненное носовое дыхание, слизистое отделяемое из носа, конъюнктивит, светобоязнь, малопродуктивный кашель, пятнисто-папулезная экзантема на лице, за ушами, в области воротниковой зоны и грудной клетки, на туловище и конечностях. На лице формирующаяся пигментация.

Слизистая ротоглотки ярко гиперемирована, миндалины рыхлые, увеличены до II степени, налетов нет. Одышки нет. Голос звонкий. В легких дыхание жесткое, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. На слизистой оболочке щек угасающие пятна Филатова-Бельского-Коплика). Клинический анализ крови: гемоглобин – 107 г/л, лейкоциты – 8,8x10⁹/л, нейтрофилы – 44,5%, лимфоциты – 51,0%, моноциты – 4,5%, СОЭ – 4 мм/ч. Биохимический анализ крови: снижение АСТ до 88 ЕД/л, небольшое увеличение АЛТ до 57 ЕД/л. Результат ПЦР мазка из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 от 01.05.20 г. – отрицательный. 07.05.20 г. получен положительный результат исследования на коревые антитела. В связи с длительной лихорадкой получала антибактериальную терапию (цефтриаксон), интерферон альфа-2b в свечах, симптоматическое лечение. Находилась в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ» в течение 7 суток, выписана 08.05.20 г. с улучшением состояния под наблюдение участкового педиатра. Диагноз при выписке основной: «COVID-19, средней степени тяжести»; сопутствующий: «Корь, типичная, средней степени тяжести». Обследование на антитела к SARS-CoV-2 не проводилось в связи с отсутствием зарегистрированных в России тест-систем.

Мальчики Л. и К. с января 2020 г. проживали в социальном учреждении, в котором в апреле 2020 г. отмечалась вспышка кори. 19.04.20 г. и 20.04.2020 г. 6 детей из этого учреждения были госпитализированы в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с диагнозом «Корь». В учреждении всем контактным непривитым детям в возрасте до 12 месяцев был введен иммуноглобулин, непривитым старше 1 года (4 ребенка, в их числе мальчики Л. и К.) – противокоревая вакцина.

Мальчик Л., 1 год 4 месяца, 25.04.2020 г. в состоянии средней тяжести доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в связи с лихорадкой и появлением сыпи в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с диагнозом «Корь?» без сопровождения представителей социального учреждения, в связи с чем дату начала заболевания достоверно установить было невозможно. Со слов сотрудника СМП и по данным выписки из медицинской карты ребенка, мальчик заболел утром 25.04.2020 г. с появления лихорадки до 39,8 °С, получал жаропонижающие (ибупрофен) с положительным эффектом; из перенесенных заболеваний ОРВИ, пневмония, правосторонний острый катаральный средний отит в декабре 2019 г., по поводу чего получал антибактериальную терапию (цефтриаксон). При поступлении в МДГКБ на коже лица и туловища необильная пятнисто-папулезная экзантема бледно-розового цвета на неизменном фоне, явления конъюнктивита, пастозность лица и век, диффузная гиперемия слизистой ротоглотки, пятна Филатова-Коплика на слизистой щек, миндалины увеличены до II степени, без налетов, что

дало основания предположить 6–7-й день заболевания. Дыхание через нос затруднено, слизистое отделяемое. Голос осиплый, навязчивый лающий кашель. В легких выслушивается жесткое дыхание, ослабленное в верхних отделах с обеих сторон, единичные сухие хрипы. ЧД 32 в мин., SpO₂ 99%. По другим органам и системам – без особенностей. Клинический анализ крови от 25.04.20 г.: лейкоциты до 5,8х10⁹/л, нейтрофилы – 39%, лимфоциты – 55%, моноциты – 6%. В биохимическом анализе крови от 25.04.20г. незначительное повышение АСТ (56,9 ЕД/л) при нормальных значениях АЛТ, общий белок 59,4 г/л.

По результатам осмотра отоларинголога от 26.04.20 г. выявлен острый назофарингит, двусторонний острый средний катаральный отит с улучшением при осмотре от 30.04.20 г. Проводимая терапия: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с 25 по 29.04.20 г., интерферон альфа-2b в свечах, местная терапия ринита, отита.

При наблюдении в динамике 26.04.20 г. отмечались умеренные катаральные явления, одутловатость лица, пятна Филатова-Бельского-Коплика, лихорадка до 38,7 °С, увеличение тонзиллярных лимфоузлов до 1 см. 28.04.20 г. появился редкий малопродуктивный кашель. 29.04.20 г. – лихорадка до 38,3 °С, сухой кашель, пятнисто-папулезная сыпь на лице (в течение двух дней распространилась на туловище и конечности), слизисто-гнойное отделяемое из носа, одутловатость лица, пятна Филатова-Бельского-Коплика. 01.05.20 г. – субфебрильная температура, умеренные катаральные явления, конъюнктивит, малопродуктивный кашель, тонзиллярные лимфоузлы до 0,7 см, кожные покровы с сыпью в стадии пигментации. 01.05.20 г. в связи с положительным результатом ПЦР мазка из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 (от 27.04 № 00775053) ребенок переведен в ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой ДЗМ». При поступлении в стационар состояние ребенка средней тяжести (температура 37,8 °С, ЧД 32–34 в мин., SpO₂ 98%, конъюнктивит со скудным отделяемым, пастозность лица, век, на коже лица, туловища, конечностей бледная, необильная пятнисто-папулезная сыпь, гнойное отделяемое из носовых ходов, навязчивый лающий кашель, осиплость голоса, одышки нет, перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно жесткое дыхание в легких, ослабление дыхания в верхних отделах с обеих сторон, единичные сухие хрипы. Живот безболезненный, урчание по ходу кишечника. Стул кашицеобразный). 02.05.2020 г.: рентгенография органов грудной клетки: легкие подвднуты в нижних отделах, массивные инфильтративные тени в легких не определяются, легочный рисунок обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, сгущен в нижних отделах, больше справа; осмотр отоларинголога – двусторонний острый средний отит, слева гнойный. В терапию добавлен цефтриаксон.

При повторных ПЦР-исследованиях мазков из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 (02.05.20 г., 12.05.20 г.) – результат отрицательный. Получен 07.05.20 г. положительный результат серологического исследования (ИФА) на IgM к вирусу кори.

Мальчик К., 1 год 4 месяца, поступил в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» 25.04.2020 г. с диагнозом «Корь?». Со слов сотрудников бригады СМП, заболел утром 25.04.20 г., температура тела до 39,0 °С; в анамнезе госпитализация в декабре 2019 г. в неврологическое отделение МДГКБ с клиническим диагнозом «Экстрапирамидный синдром, экзогенное отравление амфетамином».

Состояние при поступлении средней тяжести (фебрильная температура, слизистая задняя стенка глотки и небные дужки гиперемированы, на слизистой щек пятна Филатова-Бельского-Коплика). Клинический анализ крови от 25.04.20 г.: лейкоциты до 8,75х10⁹/л, нейтрофилы – 49%, лимфоциты – 44%, моноциты – 7%. Биохимический анализ крови от 27.04.20 г.: умеренное повышение АСТ до 69,4 ЕД/л при нормальных значениях АЛТ, общий белок – 60,4 г/л. 26.04.20 г.: температура до 38,7 °С, умеренные катаральные явления, инъекция склер, затруднение дыхания через нос, назофарингит. 28.04.20 г.: появился редкий малопродуктивный кашель. 29.04.20 г.: температура до 38,7 °С, сохраняются явления конъюнктивита, пятна Филатова-Бельского-Коплика на слизистой щек, выраженные катаральные явления, назофарингит, на лице и за ушами единичные пятнисто-папулезные элементы. 29.04.20 г. лихорадка до 37,6 °С, конъюнктивит, склерит, осиплость голоса, усиление кашля и ринита, на лице, за ушами и на туловище – пятнисто-папулезная сыпь. 1.05.20 г.: t 37,0 °С, ЧД 28 в мин., SpO₂ 98%, состояние средней тяжести, вялый, отказывается от еды, выраженные катаральные явления, дыхание через нос затруднено, кашель малопродуктивный, жесткое дыхание в легких, сохраняются явления конъюнктивита, элементы сыпи в стадии пигментации. Проводимая терапия: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, интерферон альфа-2b в свечах, местная терапия конъюнктивита, ринита.

В связи с положительным результатом ПЦР мазка от 29.04.20 г. из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 01.05.2020 г. переведен в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» в состоянии средней тяжести.

По данным рентгенографии органов грудной клетки от 02.05.21 г. описаны признаки левосторонней пневмонии в верхних отделах, начало правосторонней пневмонии (неоднородная инфильтрация средней интенсивности в верхних внутренних отделах слева без четких контуров, неоднородное снижение пневматизации в верхних отделах справа без четких контуров, легочный рисунок значительно обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, сгущен в нижних отделах справа, в верхних отделах с обеих сторон, корни расширены, малоструктурные). При

осмотре отоларинголога 2.05 выявлен левосторонний острый средний катаральный отит. В терапию добавлен цефтриаксон (2–12.05), кларитромицин (11–14.05), амброксол, ингаляции с будесонидом, пробиотики.

В биохимическом анализе крови от 6.05 показатели в пределах нормы. При серологическом исследовании (6.05.20 г.) обнаружены IgM к *Chlamidia pneumonia*, IgM к вирусу кори. При повторных ПЦР-исследованиях мазков из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 от 02.05, 03.05, 12.05.20 г. результат отрицательный.

14.05.20 г. мальчики Л. и К. выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендацией: «Соблюдение режима самоизоляции в течение 14 дней после выписки». При обследовании на РНК SARS-CoV-2 (ПЦР мазков из носоглотки) на 10-й день после выписки из стационара у обоих мальчиков был получен положительный результат, в связи с чем 26.05.20 г. они повторно были госпитализированы в ДГКБ им. З. А. Башляевой с диагнозом «COVID-19, ринофарингит» в удовлетворительном состоянии с жалобами на плохой аппетит, насморк. Повторные анализы крови от 26.05.20 г. и 02.06.20 г. без признаков воспалительного процесса. ПЦР-исследование мазков из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 27.05.20 г. дало положительный результат, 01.06.20 г. и 03.06.20 г. – результаты отрицательные, что послужило основанием для выписки из больницы.

Приведенные выше примеры, а также опубликованные в мире работы демонстрируют высокую вероятность ко-инфицирования при COVID-19 с аэрогенным механизмом передачи. Схожесть клинических симптомов в дебюте заболевания не позволяет исключить определенную инфекцию по клиническим симптомам без лабораторной верификации. Кроме того, длительное обнаружение РНК SARS-CoV2 у детей, перенесших ко-инфекцию COVID-19 с корью, может как раз

свидетельствовать о посткоревой анергии, приводящей к более длительному времени санации от других возбудителей.

Интерес представляет интерпретация серологического исследования антител к кори у мальчиков Л. и К. Обнаруженные у них на 12-й день болезни IgM к вирусу кори могли сформироваться в том числе и вследствие постэкспозиционной вакцинации (проведена за пару дней до госпитализации), но, учитывая типичную клиническую картину кори, допускаем, что к сероконверсии привели оба фактора.

Заключение

Таким образом, одновременная циркуляция двух вирусов с высоким эпидемическим потенциалом неминуемо должна привести к одномоментному манифестированию обоих заболеваний, что может изменить как клинические особенности течения, так и эпидемические риски в определенных популяциях. Учитывая инкубационный период кори 9–17 дней, который может удлиняться до 21–28 дней у лиц, получивших иммуноглобулин и другие препараты крови [20], а у COVID-19 – от 2 до 14 дней, при ко-инфекции обоими вирусами с большей степенью вероятности первой будет манифестация COVID-19 с последующим возникновением симптомов кори. В такой ситуации врач может столкнуться с появлением сыпи после достаточно длительного лихорадочного периода. При ко-инфекции COVID-19 на фоне кори можно ожидать повторную волну лихорадки, развитие двухсторонней пневмонии, которая ошибочно может быть принята за коревую. Кроме того, необходимо учитывать факт развития ко-инфекции на фоне коревой анергии. При противоположном стечении обстоятельств дебют кори будет накладываться на период разрешения симптомов новой коронавирусной инфекции и осложнит течение заболевания.

Литература

1. Роспотребнадзор Об исследовании заболеваемости коронавирусом у детей 8.09.2020 Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15344 от 12.12.2020.
2. Nascimento JF, Castro RRT, Nascimento JKF, Knoploch BB, Duque PMCO, Neves MAO. Coinfection of SARS-CoV-2 and Measles morbillivirus in a front-line health worker in Rio de Janeiro, Brasil. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 Aug;66(8):1027–1029. DOI: 10.1590/1806-9282.66.8.1027. PMID: 32935793.
3. Kotala VM, Adapa S, Gayam V, Naramala S, Daggubati SR, Kammari CB, et al. Co-infection with Influenza A and COVID-19. Eur J Case Rep Intern Med. 2020 Apr 20;7(5):001656. doi: 10.12890/2020_001656. PMID: 32399452; PMCID: PMC7213830.
4. Tadolini M, Garcia-Garcia JM, Blanc FX, Borisov S, Goletti D, Motta I, Codecasa LR, et al. GTN TB/COVID group. On tuberculosis and COVID-19 co-infection. Eur Respir J. 2020 Aug 20;56(2):2002328. doi: 10.1183/13993003.02328-2020. PMID: 32586888; PMCID: PMC7315815.
5. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7253350.
6. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю., Шамиева О. В., Пшеничная Н. Ю. Коронавирусная инфекция у детей. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 270–278.
7. Роспотребнадзор Роспотребнадзор содействует программе ликвидации кори в странах Европейского региона. 25.09.2020 г. Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=15500&phrase_id=2986345 от 12.12.2020.
8. Роспотребнадзор Рекомендации по профилактике энтеровирусной инфекции 29.07.2020 г. Доступно на: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14980 от 12.12.2020.
9. The Measles & Rubella Initiative. «More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccine, as COVID-19 surges» (World Health Organization, Geneva, 2020).
10. Минздрав России Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 от 26.10.2020
11. Laksono BM, de Vries RD, McQuaid S, Duprex WP, de Swart RL. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. Viruses. 2016;8(8):210. Published 2016 Jul 28. doi:10.3390/v8080210
12. Lu G, Gao GF, Yan J. The receptors and entry of measles virus: a review. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. 2013 Jan; 29(1):1–9. Chinese. PMID: 236311131. Meys I, Bucciol G, Quinti I, et al. Coronavirus Disease 2019 in Patients with Inborn Errors of Immunity: An International Study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology (pre-print). 2020; DOI:10.1016/j.jaci.2020.09.010
13. Кан Н. Ю., Мухина А. А., Родина Ю. А., Кузьменко Н. Б., Георгиева Е. А., Козлова А. Л. и др. Течение инфекции covid-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Педиатрия. журнал им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99(6):83–90.
14. Guha-Sapir D, Moitinho de Almeida M, Kalra M, Greenough G, Bendavid E. COVID-19 policies: Remember measles. Ed.: Sills J. Science. 2020 Jul 17;369(6501):261 LP–261. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/369/6501/261.abstract>
15. Saad M, Elsalamony R. Measles vaccines may provide partial protection against COVID-19. International Journal of Cancer and Biomedical Research, 2020; 4(Special Issue):15–19. DOI: 10.21608/ijcbr.2020.26765.1024
16. Özdemir Ö. Measles-Mumps-Rubella Vaccine and COVID-19 Relationship. mBio. 2020;11(5):e01832–20. Published 2020 Sep 22. DOI:10.1128/mBio.01832-20
17. Gold JE, Baumgartl WH, Okaya RA, et al. Analysis of Measles-Mumps-Rubella (MMR) Titers of Recovered COVID-19 Patients. mBio. 2020;11(6):e02628–20. Published 2020 Nov 20. DOI:10.1128/mBio.02628-20
18. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей. Под. ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. – М.: Группа МДВ, 2020. – 32 с.
19. Корь. Детские инфекции. Справочник практикующего врача. Мазанкова Л. Н., ред. 2020:105–109.

References

1. Rospotrebnadzor. On the study of the incidence of coronavirus in children 8.09.2020. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15344 from 12.12.2020. (In Russ.).
2. Nascimento JSFD, Castro RRT, Nascimento JKFD, Knaploch BB, Duque PMCO, Neves MAO. Coinfection of SARS-CoV-2 and Measles morbillivirus in a front-line health worker in Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Aug;66(8):1027–1029. DOI: 10.1590/1806-9282.66.8.1027. PMID: 32935793.
3. Konaal V.M., Adapa S., Goyam V., Naramala S., Dagubati S.R., Kammari C.B., et al. Co-infection with Influenza A and COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 Apr 20;7(5):001656. doi: 10.12890/2020_001656. PMID: 32399452; PMCID: PMC7213830.
4. Tadolini M, Garcia-Garcia JM, Blanc FX, Borisov S, Goletti D, Motta L, Codecasa L.R., et al. GTN TB/COVID group. On tuberculosis and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J*. 2020 Aug 20;56(2):2002328. doi: 10.1183/13993003.02328-2020. PMID: 32586888; PMCID: PMC7315815.
5. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350.
6. Zvereva N. N., Sayfullin A. A., Rtischev A. Yu., Shamsheva O. V., Pshenichnaya N. Yu., Coronavirus infection in children. *Pediatrics*. G. N. Speransky Journal 2020;99(2):270–278 (In Russ.).
7. Rospotrebnadzor. Rospotrebnadzor contributes to the measles elimination program in the countries of the European region. 25.09.2020. (In Russ.). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14980 from 12.12.2020.
8. Rospotrebnadzor On recommendations for the prevention of enterovirus infection 29.07.2020. (In Russ.). Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14980 from 12.12.2020.
9. The Measles & Rubella Initiative. «More than 117 million children at risk of missing out on measles vaccine, as COVID-19 surges» (World Health Organization, Geneva, 2020).
10. The Ministry of Healthcare of the Russian Federation Temporary methodological recommendations prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) Version 9 of 26.10.2020.
11. Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S., Duprex W.P., de Swart R.L. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8):210. Published 2016 Jul 28. doi:10.3390/v8080210
12. Lu G, Gao GF, Yan J. The receptors and entry of measles virus: a review. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2013 Jan; 29(1):1–9. Chinese. PMID: 23631113.
13. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus Disease 2019 in Patients with Inborn Errors of Immunity: An International Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (pre-print). 2020; DOI:10.1016/j.jaci.2020.09.010
14. Kan N. Yu., Mukhina A. A., Rodina Yu. A., and co-authors. The course of COVID-19 infection in patients with primary immunodeficiency conditions. *Pediatrics*. G. N. Speransky Journal 2020; 99(6):83–90.
15. Guha-Sapir D, Moitinho de Almeida M, Keita M, Greenough G, Bendavid E. COVID-19 policies: Remember measles. *Ed. Sills J. Science*. 2020 Jul 17;369(6501):261 LP–261. Available at: <http://science.sciencemag.org/content/369/6501/261.abstract>
16. Saad M., Elsalamony R. Measles vaccines may provide partial protection against COVID-19. *International Journal of Cancer and Biomedical Research*, 2020;4(Special Issue):15–19. DOI: 10.21608/ijcbr.2020.26765.1024
17. Özdemir Ö. Measles-Mumps-Rubella Vaccine and COVID-19 Relationship. *mBio*. 2020;11(5):e01832–20. Published 2020 Sep 22. DOI:10.1128/mBio.01832-20
18. Gold J.E., Baumgartl W.H., Okyay R.A., et al. Analysis of Measles-Mumps-Rubella (MMR) Titers of Recovered COVID-19 Patients. *mBio*. 2020;11(6):e02628–20. Published 2020 Nov 20. DOI:10.1128/mBio.02628-20
19. Priority vaccination of respiratory infections during the SARS-CoV-2 pandemic and after its completion. *A manual for doctors*. Ed: Kostinov M. P., Chuchalin A. G.-M.: MDV Group, 2020:32 (In Russ.).
20. Measles. *Children's infections. The handbook of a practicing doctor*. Ed.: Mazankova L. N. 2020:105–109 (In Russ.).

Об авторах

- **Надежда Николаевна Зверева** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. +7 (903) 182-13-73, zvereva_nadezhda@mail.ru. ORCID 0000-0003-2699-0439.
- **Мухаммад Абдулфаритович Сайфуллин** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. +7 (903) 115-23-46, dr_saifullin@mail.ru. ORCID 0000-0003-1058-3193.
- **Эльмира Растямовна Самитова** – к. м. н., заместитель главного врача по инфекции ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы», 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. +7 (985) 267-10-66, samitova_rudn@mail.ru. ORCID 0000-0003-4686-0076.
- **Людмила Николаевна Мазанкова** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения г. Москвы МЗ РФ, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. +7 (903) 628-92-42, mazankova@list.ru. ORCID 0000-0002-0895-6707.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиревская д. 3А. +7 (903) 013-09-74, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.
- **Наталья Николаевна Васильева** – врач-эпидемиолог ГБУЗ «ДГКБ им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы», 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28. +7 (925) 200-35-72, natalya.vasil2017@yandex.ru. ORCID 0000-0003-0884-3988.
- **Екатерина Юрьевна Пылаева** – аспирант кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ekaterina13317@mail.ru. ORCID 0000-0002-4142-0998.
- **Юлия Валерьевна Романова** – заведующая педиатрическим отделением сочетанной патологии, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. +7 (495) 959-88-00, mdgkb.17@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8237-8872.
- **Антонина Анатольевна Рахалина** – врач-педиатр педиатрического отделения сочетанной патологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», 119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. +7 (495) 959-88-00, mdgkb.17@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3263-5145.
- **Алексей Юрьевич Ртищев** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-инфекционист ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. +7 (495) 959-88-01, доп. 21-18; rtishchev@inbox.ru. eLibrary SPIN: 3636-7769. ORCID: 0000-0002-1456-8073.
- **Андрей Евгеньевич Анджель** – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. +7 (903) 745-60-54, andreangel@mail.ru.
- ORCID 0000-0003-1287-3039.
- **Ольга Васильевна Шамшева** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. +7 (916) 516-22-57, ch-infection@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6033-6695.

Поступила: 15.11.2021. Принята к печати: 05.12.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nadezhda N. Zvereva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Pediatric Faculty of the Russian National Research University named after N.I. Pirogov, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia. +7 (903)182-13-73, zvereva_nadezhda@mail.ru. ORCID 0000-0003-2699-0439.
- **Muhammad A. Sayfullin** –Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Pediatric Faculty of the N.I. Pirogov Federal State Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia. +7 (903) 115-23-46, dr_saifullin@mail.ru.
- ORCID 0000-0003-1058-3193.
- **Elmira R. Samitova** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Infection of Z. A. Bashlyayeva State Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, 28, Geroyev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russia. +7 (985) 267-10-66, samitova_rudn@mail.ru. ORCID 0000-0003-4686-0076.
- **Lyudmila N. Mazankova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases of the Faculty of Pediatrics, Chief Freelance Specialist in Infectious Diseases in Children of the Moscow Department of Healthcare, 2/1, p. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia. +7 (903) 628-92-42, mazankova@list.ru.
- ORCID 0000-0002-0895-6707.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (903) 013-09-74, crie@pcr.ru. ORCID: 0000-0003-4228-9044.
- **Natalia N. Vasilyeva** – epidemiologist of Z. A. Bashlyayeva State Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, 28, Geroyev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russia. +7 (925) 200-35-72, natalya.vasil2017@yandex.ru. ORCID 0000-0003-0884-3988.
- **Ekaterina Yu. Pylaeva** – Postgraduate student of the Department of Infectious Diseases in Children of the Pediatric Faculty of the N.I. Pirogov Federal State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia. ekaterina13317@mail.ru. ORCID 0000-0002-4142-0998.
- **Yulia V. Romanova** – Head of the Pediatric Department of Combined Pathology, pediatrician of Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, 1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russia. +7 (495) 959-88-00, mdgkb.17@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8237-8872.
- **Antonina A. Rakhalina** – pediatrician of the pediatric Department of Combined Pathology of Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, 1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russia. +7 (495) 959-88-00, mdgkb.17@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3263-5145.
- **Alexey Yu. Rtischev** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the N.I. Pirogov Federal State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; infectious diseases doctor of Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, 1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russia. +7 (495) 959-88-01 add. 21-18, rtishchev@inbox.ru. eLibrary SPIN: 3636-7769. ORCID: 0000-0002-1456-8073.
- **Andrey E. Angel** – Deputy Chief Medical Officer of Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, 1/9, 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russia. +7 (903) 745-60-54, andreangel@mail.ru. ORCID 0000-0003-1287-3039.
- **Olga V. Shamsheva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children of the N.I. Pirogov Federal State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia. +7 (916) 516-22-57, ch-infection@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6033-6695.

Received: 15.11.2021. Accepted: 02.12.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

На путях к индивидуализации вакцинации: значение возраста и пола

Б. В. Каральник^{*1, 2}

¹Общественное Объединение «Научно-медицинское общество», Республика Казахстан

²Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, филиал Национального Центра общественного здравоохранения, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность. Высокая вариабельность защиты от инфекций, контролируемых вакцинацией, включая COVID-19, является одной из актуальных проблем инфектологии. **Цель.** На основе анализа результатов научных публикаций и отчетов проанализирована роль факторов возраста и пола, их взаимодействия и основных механизмов в иммунном ответе на вакцины, в совершенствовании вакцин и схем вакцинации. **Заключение.** Показано, что вакцинопрофилактика всегда развивалась в направлении индивидуализации, проходя этапы определения целевых групп и разработки схем иммунизации различных групп. Проанализированы полученные в последние десятилетия важные данные о значении генетических и внешних факторов, в частности, возраста и пола, в вариабельности ответа на вакцины. Анализ роли таких факторов выполнен также для коронавирусных вакцин. Обсуждены необходимость и возможности очередных действий, которые могут обеспечить оптимальные ответы различных людей на вакцинацию.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, вариабельность, эффективность, влияние возраста и пола, роль врожденного и адаптивного иммунитета, сопутствующие заболевания, беременность

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Каральник Б. В. На путях к индивидуализации вакцинации: значение возраста и пола. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 88–99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-88-99>.

Благодарность

В. Б. Каральнику за оказанную техническую поддержку при оформлении данной работы.

On the Road to Individualization of Vaccination: the Significance of Age and Sex

BV Karalnik^{*1, 2}

¹Public Association «Medical Scientific Society», Republic of Kazakhstan

²Kh. Zhumatov Scientific Center for Hygiene and Epidemiology, branch of the National Center for Public Health, Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance. The high variability of protection against vaccine-controlled infections, including COVID-19, is one of the actual problem of infectology. **Aim.** Based on the results of scientific publications and reports, the role of age and sex factors, their interactions and the main mechanisms in the immune response to vaccines, in the improvement of vaccines and vaccination regimens, has been analyzed. **Conclusion.** It has been shown that vaccine prophylaxis has always developed in the direction of individualization, going through the stages of defining target groups and developing immunization schemes for various groups. The important data obtained in recent decades on the importance of genetic and external factors, in particular, age and sex, in the variability of response to vaccines are analyzed. Analysis of the role of such factors has also been performed for coronavirus vaccines. The necessity and possibilities of next steps that can provide optimal responses of different people to vaccination were discussed.

Keywords: COVID-19, vaccination, variability, efficiency, influence of age and sex, the role of innate and adaptive immunity, concomitant diseases, pregnancy

No conflict of interest to declare.

For citation: Karalnik BV. On the road to individualization of vaccination: the significance of age and sex. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(6): 88–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-88-99>.

Acknowledgment

Mr VB Karalnik for technical support in the design of this work.

* Для переписки: Каральник Борис Вольфович, д. м. н. (микробиология), профессор (иммунология), главный научный сотрудник, Общественное Объединение «Научно-медицинское общество, 050035, Алматы, 11 микрорайон, дом 4, кв. 16. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ©Каральник Б. В.

** For correspondence: Karalnik Boris V., Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher Public Association «Medical Scientific Society», Republic of Kazakhstan, of. 16, 11 microregion House 4, Almaty, 050035, Republic of Kazakhstan. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ©Karalnik BV

Введение

Более 200 лет назад Э. Дженнер разработал препарат для прививки против натуральной оспы и назвал эту процедуру вакцинацией [1]. По существу, путь к индивидуализации вакцинации начался тогда же с определения целевых групп: ученый заметил, что доярки не заражаются оспой. Соответственно их, в отличие от всех других, можно было не вакцинировать.

Более поздний пример индивидуализации вакцинации представляют так называемые детские инфекции, например, корь, коклюш. Они получили такой статус по причине широкого распространения этих инфекций, высокой (особенно у кори) заразительности и развития пожизненной защиты от повторного заражения. Поэтому после разработки вакцин против таких инфекций вакцинацию в течение многих десятилетий проводили только детям, защищать взрослых вакцинами практически уже не было необходимости.

Природная очаговость многих возбудителей обусловила еще один пример выделения целевых групп для вакцинации. При наличии вакцин против опасных инфекций целесообразно иммунизировать проживающих или приезжающих на эндемичные территории в эпидемический сезон. Близки к такой мотивации целевые группы, включающие работающих с возбудителями и больными опасными инфекциями, передающимися от человека к человеку. К особым целевым группам можно отнести медицинских работников и персонал, обслуживающий пациентов, с повышенной восприимчивостью к инфекциям и с потенциально высокой вероятностью неблагоприятного исхода в силу ослабленного по различным причинам иммунитета [2,3]. Защита персонала вакцинацией снижает риск заноса инфекций в медицинские организации и в идеале должна служить допуском к работе с иммуносупрессированными пациентами. По аналогичной причине следует защищать вакцинацией тех, кто контактирует с иммунокомпрометированными лицами в домашних условиях.

Фактически элементы индивидуализации очевидны уже при вакцинации лиц перечисленных целевых групп. Дифференцированный подход к иммунизации заключается в учете временных и постоянных противопоказаний к иммунизации конкретной вакциной из-за индивидуальных особенностей человека, и/или состава вакцины, а также показаний в связи с территорией проживания. И хотя индивидуализация вакцинального процесса постоянно совершенствуется, сохраняются еще неиспользованные резервы, определяемые новыми достижениями медико-биологических наук. К таким резервам можно, в частности, отнести более полный учет возрастных и половых особенностей иммунной системы, что может позволить совершенствовать как разработку вакцин, так и схемы вакцинопрофилактики [4]. Известно, течение заболевания соматической, инфекционной зависит

в большой степени от возраста и пола, как и реакция на вакцинацию. Но чрезвычайные эпидемические ситуации, особенно пандемия COVID-19, побуждают медико-биологическое сообщество резко интенсифицировать исследования в этой сфере. Например, китайские врачи уже через 3 месяца после первого диагностированного больного COVID-19 опубликовали доказательства того, что риски цитокинового шторма оказались самыми высокими у пожилых мужчин [5]. В связи с пандемией COVID-19 в настоящем обзоре особое внимание уделяется результатам, полученным в период данной пандемии, опубликованным в 2020–2021 гг.

Роль возраста

Менее выраженный ответ на вакцинацию у пожилых лиц хорошо известен [6–8 и другие]. Fisman DN с соавт. (2002) провели метаанализ 24 опубликованных испытаний и исследований, в которых оценивалась связь возраста с ответом на вакцинацию против гепатита В с использованием модели случайных эффектов. Объединение результатов исследований свидетельствует о значительном возрастании риска отсутствия ответа на вакцинацию против гепатита В среди пожилых людей (относительный риск 1,76; 95% ДИ 1,48–2,10) [9]. В пожилом возрасте растет негативное влияние на эффективность вакцинации не только хронических воспалительных заболеваний и другой патологии, но и хронического стресса, что было показано еще более 20 лет тому назад [10]. Однако механизмы старения иммунной системы изучены недостаточно [11–13].

Тем не менее ряд важных фактов уже выявлен. В сбалансированной по возрасту и полу когорте из 1000 здоровых людей проводился поиск детерминант вариабельности иммунного ответа, индуцированного бактериями, грибами и вирусами. Было обнаружено, что возраст и пол влияют на транскрипционный ответ большинства генов, связанных с иммунной системой, причем возраст играет более специфичную роль в стимуляции ответа по сравнению с полом. Однако влияние возраста и пола слабее, чем генетических факторов, хотя последние влияют на меньший набор генов [14]. Имеются также данные о том, что влияние возраста на иммунный ответ на гриппозную вакцинацию связан с уровнем метилирования ДНК в геноме мононуклеаров периферической крови: в возрастной группе 50+ он примерно в 2 раза выше, чем в возрастной группе 19–50 лет. Это свидетельствует о большем эпигенетическом ремоделировании в возрасте после 50 лет [15].

В последнее десятилетие опубликованы данные, показывающие определенную конвергенцию врожденного и адаптивного иммунитета при старении человека: стареющие $\alpha\beta\text{CD8}^+$ Т-клетки приобретают характерные признаки врожденно-подобных Т-клеток и используют приобретенные рецепторы NK-клеток как альтернативный

механизм обеспечения быстрого эффекторного ответа [16–18]. Таким образом, изучение влияния старения на иммунный ответ показало, что непреодолимой грани между врожденной и адаптивной иммунными системами, по-видимому, нет.

На основании результатов экспериментов на мышах рекомендовано учитывать возраст не только в клинических, но и в доклинических исследованиях противогриппозных инактивированных вакцин, независимо от платформы, на которой они созданы. После вакцинации у взрослых мышей были выше, чем у пожилых, не только титры антител, но и их avidность. Пассивного переноса сыворотки от взрослых мышей пожилым было недостаточно для защиты последних от гриппозной инфекции. Возраст, заключают авторы, является фундаментальной характеристикой иммунной системы [19].

К выводу о негативном влиянии старения иммунной системы пришли практически все исследователи, изучавшие влияние возраста на эффективность вакцинации. Имеющиеся немногие исключения [например, 20] обусловлены молодым возрастом всех сравниваемых групп (до 25 лет – старение иммунной системы еще практически не развилось) и, возможно, способом оценки эффективности (4-кратное увеличение титра после трех инъекций вакцины). Ursin RL с соавт. (2020) обнаружили, что в США в эпидемический сезон гриппа 2017–2018 гг. более высокий уровень нейтрализующих антител был у молодых людей и лиц женского пола на прививки вакцинами, в которых вакцинный штамм вируса выращивался на куриных эмбрионах, этот феномен не был выявлен при культивировании вакцинного штамма вируса в клетках [21]. Исследователи связывают такое различие с мутацией вируса при культивировании в эмбрионах птиц. Видимо, особенности вакцины, включая технологию ее производства, нужно учитывать и при анализе роли возраста прививаемых в эффективности вакцинации, во всяком случае – при высоком потенциале изменчивости возбудителя.

Изменения иммунной системы происходят не только в пожилом возрасте или в результате влияния тех или иных факторов в течение жизни. Начало формирования иммунной системы человека происходит в защищенной от внешних факторов внутриматочной среде. Новорожденный сразу сталкивается с огромным количеством антигенов и колонизацией организма разнообразным микробиомом. Неонатальные иммунные реакции на этой стадии отличаются от реакций взрослых, их обычно считают незрелыми. Антигенпрезентирующие клетки и фагоциты врожденного иммунитета часто функционально и количественно недостаточны. Возрастное созревание иммунной системы и защиты тканей от повреждения обусловлены, во-первых, эпигенетическим перепрограммированием и памятью иммунных клеток под влиянием антигенов

внешней среды и микробиома и, во-вторых, развивающейся активацией эффекторных регуляторных механизмов [22,23]. Показано, что вакцинация против гепатита В в возрасте 1 года ведет к более высокому и продолжительному антительному (анти-HBsAg) ответу, чем вакцинация в возрасте трех месяцев [24–26]. На иммунную реакцию привитых новорожденных влияют также материнские антитела и чрезмерный сдвиг в сторону Th2-ответа [27]. Продолжающееся исследование развития иммунной системы в младенческом возрасте и в ближайшие годы, очевидно, может помочь совершенствовать принципы и схемы вакцинации детей. При этом важно учитывать, что накапливающаяся база данных о возрастной зависимости ответа на вакцинацию – не единственная детерминанта, определяющая выбор схем вакцинации. Важно принимать во внимание эпидемиологические параметры заболеваемости каждой инфекцией на конкретной территории.

Сегодня роль возраста уже учитывается в производстве некоторых вакцин и в разработке схем вакцинации, что отражено даже в популярных публикациях для населения. В США в 2000 г. создан Образовательный центр по вопросам вакцинации, осуществляющий публикацию научных и образовательных материалов (vaccine.chop.edu; vaccine.chop.edu/parents). В одном из изданий этого Центра приведены следующие данные: вакцины против дифтерии и столбняка различаются по качественному и количественному составу антигенов и схемам вакцинации в зависимости от возраста детей и взрослых. Вакцины против гриппа для детей и взрослых могут различаться по технологии выращивания вируса. Вакцины против заболевания, вызванного вирусом ветряной оспы (ветрянка – у детей и опоясывающий лишай – у взрослых), резко, в 14 раз, различаются по дозе аттенуированного вируса [28].

Роль пола

Роль пола в функционировании иммунной системы кажется очевидной уже потому, что на мембране иммунных клеток (как лимфоцитов, так и миелоидных клеток), имеются рецепторы для половых гормонов [29]. Так, В- и Т-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, моноциты, натуральные киллеры, тучные клетки имеют рецепторы для эстрогена альфа.

В 2008 г. Cook IF сообщил, что к моменту написания им обзора были опубликованы данные 97 исследований полового диморфизма гуморального ответа на вакцины против 13 инфекций, в которых не были получены однозначные результаты [30]. И до, и после этого обзора было выполнено много исследований, позволивших прийти к выводу, что женщины (дети и взрослые) интенсивнее, чем мужчины, отвечают на вакцинацию, например, против гриппа, вирусной герпетической инфекции типа 2, гепатита В, желтой лихорадки, бешенства,

ветряной оспы и других инфекций [31–34]. В возрасте трех лет у девочек после вакцинации лучше, чем у мальчиков, вырабатываются антитела и В-клетки памяти [35]. Более активный ответ женщин на вакцинацию против гриппа подтвержден и в других исследованиях [36 и другие]. При анализе иммунного ответа на пневмококковые конъюгированные и ряд других вакцин различие по полу также подтверждено [37,38 и другие]. Klein SL, как и многие другие исследователи, обоснованно считает, что биологические различия, связанные с полом индивидуума, являются основным источником вариаций, влияющих на иммунный ответ после прививки [32].

У женщин и мужчин как врожденный, так и адаптивный иммунитет различаются [33,39,40]. Половые гормоны, влияя на иммунocyты врожденной системы иммунитета, обуславливают отличающуюся защитную реакцию при респираторных вирусных инфекциях [41]. Эти различия ответа врожденной системы иммунитета реализуются в значительной степени через Toll-подобные рецепторы [2,3,5,7], их активация соответствующими лигандами играет также информативную роль в управлении адаптивным иммунным ответом. Таким образом, влияние пола сказывается на всей многоуровневой иммунной системе [42].

Пол влияет не только на иммунный ответ, но также на вероятность проявления и выраженность неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде [32,43]. В ряде работ показано, как половые гормоны влияют на поствакцинальный иммунный ответ [36,44,45]. Андрогены супрессируют дендритные клетки и макрофаги, активируют супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) и Т-регуляторные клетки (Treg). Так как большинство генов, регулирующих иммунные процессы, локализовано в X-хромосоме [46], у женщин сильнее антительный ответ и лучше иммунная память [47]; в крови женщин повышена экспрессия воспалительных цитокинов, коррелирующая с уровнями фосфорилированных белков STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3) в моноцитах; гены, участвующие в биосинтезе липидов, активируются тестостероном, что связано с более слабой вируснейтрализующей активностью у мужчин [36].

Изучение половых различий у пожилых людей в ответе на вакцинацию против сезонного гриппа позволило установить, что половые гормоны женщин (эстрадиол, прогестерон) определяют различия в иммунном ответе на вакцинацию у женщин и мужчин: экспрессия генов Т- и NK-клеток связана с более высоким содержанием CD4⁺ Т-клеток и более низким NK-клеток у женщин [48,49].

При проведении цитометрии крови 86 человек после 15 иммунных стимулов *in vivo* у женщин наблюдали усиление передачи MAPK (активированные митогеном протеинкиназы) сигналов в воспалительных путях иммунocyтов врожденной

системы иммунитета, а также более высокую общую координацию иммунных клеточных ответов, по сравнению с мужчинами. У мужчин, напротив, выявили более сильные ответы STAT1 (преобразователь сигнала и активатора транскрипции) и TBK1 (TANK-связывающая киназа) [50].

Некоторые иммунные половые различия присутствуют в течение всей жизни, а другие проявляются только после полового созревания и сохраняются до репродуктивного старения, но все они влияют на эффективность вакцинации [39]. В целом связанные с X-хромосомой гены имеют существенное значение в детерминировании половых различий ответов на вакцинацию.

Различия микробиома женщин и мужчин, по-видимому, также имеет особое значение в формировании гуморального иммунитета [51].

Наряду с влиянием пола на активность антительного ответа на вакцинацию важно выяснить, играет ли пол какую-либо роль в сохранении антител. Сегодня эта задача особенно актуальна при вакцинации против SARS-CoV2. На момент подготовки данного обзора такими окончательными данными для сравнения различных вакцин против SARS-CoV2 мы не располагаем. Но опубликован препринт о выявлении половых различий в снижении нейтрализующих антител к S- и N-белкам SARS-CoV2 при обследовании 308 человек, перенесших COVID-19 в легкой форме. Авторы препринта сообщили, что, независимо от возраста, у мужчин снижение активности нейтрализующих антител к этим белкам вируса было более быстрым, чем у женщин. Это дает основание предполагать, что сходный результат влияния пола окажется характерным и для какой-то части вакцинированных [52].

Есть исследования, в которых не обнаружили влияния пола на иммунологическую эффективность вакцинации. В работе Beeslaar J с соавт., в которой также анализировалось влияние возраста, не выявлена роль пола, что обусловлено схемой исследования – трехдозовая иммунизация, оценка по 4-кратному увеличению титра антител, возраст вакцинированных до 25 лет, что, конечно, повлияло на результат [20]. Действительно, еще раньше (2008 г.), при однократной иммунизации людей в возрасте 18–49 лет одной или половинной дозой гриппозной сезонной инактивированной трехвалентной вакциной у женщин сформировались в 2 раза более высокие титры антигемагглютининов, чем у мужчин [53]. Отсюда следует, что для выявления роли пола при иммунизации важна ранжировка схемы вакцинации не только по полу и возрасту, но и по дозе вакцины. Очевидно, что, с учетом важного значения пола, в планировании и проведении как профилактических, так и лечебных мероприятий для максимально возможной оптимизации исходов эпидемических и клинических ситуаций необходимо анализировать и учитывать роль дозы [54]. Ряд исследователей считают, что

изучение и учет половых различий в иммунном ответе может иметь существенное значение и должно учитываться при разработке новых вакцин и схем иммунизации против вновь появляющихся инфекций [55,56].

Иммунные ответы на вакцинацию в человеческих популяциях сильно различаются, и эта изменчивость создает проблемы при разработке вакцин. Для решения этой проблемы был создан специальный международный консорциум (Milieu interieur consortium) [57]. В рамках этого консорциума были внедрены стандартизированные инструменты для мониторинга функциональных иммунных ответов на протеомном и транскрипционном уровнях, которые были применены к когорте 1000 здоровых доноров. Предварительные результаты о влиянии пола, а также возраста и генетики уже могут быть учтены при совершенствовании имеющихся вакцин и моделировании новых. В целом нужно согласиться с мнением Klein SL и соавт.: «Включение пола в фундаментальные исследования стимулирует открытия» [58].

Различные факторы (возраст, пол и другие) влияют на эффективность вакцинации во взаимодействии. Так, антительный ответ на вакцинацию против гепатита В у девочек, в сравнении с мальчиками, резче выражен в возрасте 1 года, чем в 3 месяца [26]. Конечно, на эпидемиологическую эффективность вакцинации оказывает влияние и существующая эпидемиологическая ситуация. Поэтому при выборе схемы вакцинации необходимо учитывать и ее характеристики, и сопоставлять плюсы и минусы различных решений.

При разработке и применении вакцин против инфекций, передающихся половым путем, нужно учитывать различия между иммунными ответами – клеточными и гуморальными, учитывая уникальный потенциал слизистых репродуктивных трактов, влияние половых гормонов, роль микробиоты женщин и мужчин, а также взаимодействие всех этих факторов [59]. Видимо, при вакцинации женщин репродуктивного возраста целесообразно учитывать даже фазу менструального цикла: во время фолликулярной фазы, например, специфические IgA и IgG вырабатываются лучше, чем в лютеиновую фазу; имеет значение и фактор сексуальной активности [60,61]. Так как после менопаузы у женщин снижается уровень эстрогена, который активирует процесс элиминации вирусов [39], преимущества женщин, в сравнении с мужчинами, в пожилом возрасте уменьшаются [62]. Эти примеры наглядно демонстрируют взаимодействие факторов пола, возраста и динамики физиологических процессов в ответе на вакцинацию.

Роль возраста и пола в вакцинации против COVID-19

Еще до получения конкретных данных о роли возраста и пола в ответе на коронавирусные вакцины было очевидным, что уже выявленные

возрастные и половые особенности иммунопатогенеза COVID-19 определяют не только эпидемиологические и клинические характеристики COVID-19 [63]. Но в предварительной публикации А. Л. Гинцбурга, Д. Ю. Логунова, И. В. Должниковой и соавт. половые различия в эффективности вакцины Спутник V не были выявлены [64,65]. Возможно, это обусловлено тем, что высокоэффективный ответ на вакцину может маскировать влияние пола, а также сравнением опытной и контрольной групп по показателям клинической эффективности (относительная частота случаев заболеваний и смерти).

В исследовании, проведенном в Израиле, оценивалась эффективность вакцины BNT162b2 COVID-19 по клиническим показателям, которые существенно не различались между женщинами и мужчинами, однако снижение уровня антител в зависимости от возраста было отмечено больше у мужчин [66].

В целом же, анализируя уже имеющиеся данные о пандемии COVID-19, роль возраста и пола в заболеваемости, степени тяжести летальности, а теперь и ответа на коронавирусные вакцины становится очевидной. Очень быстро не только были созданы вакцины, но и резко интенсифицировалось и изучение механизмов влияния возраста, пола и других факторов на эффективность и безопасность вакцинации. Во многих исследованиях было обнаружено, что ген, кодирующий белок рецептора ACE2 (ангиотензин конвертирующий фермент), связывающего S-белок возбудителя COVID-19, а также некоторые гены, кодирующие иммунорегуляторные белки, например, такие, как TLR7, расположены в X-хромосоме [67].

При анализе результатов вакцинации медработников в Израиле группы иммунизированных стратифицировали по возрасту, полу, этнической принадлежности и предшествующему инфекционному статусу (COVID-19). У женщин после первой прививки mRNA вакцины BNT162b2 mRNA COVID-19 в целом титр антител оказался выше, чем у мужчин; с возрастом иммунный ответ ослаблялся [68]. В этом же исследовании подтверждено, что недавно хорошо документированное быстрое уменьшение IgG к нуклеокапсидам после острой инфекции COVID-19 [69] не обязательно означает потерю иммунитета. Бустер-подобный ответ, наблюдаемый среди ранее инфицированных людей в этой когорте, предполагает, что опосредованная В-клетками иммунная память сохраняется независимо от статуса IgG. Авторы полагают, что в условиях недостаточной доступности вакцины большинство людей с предшествующими признаками инфекции не являются приоритетными для вакцинации, независимо от уровней IgG до вакцинации. Однако поскольку инфекция защищает переболевших от повторного заражения не на 100% [70], вакцинация этих людей может обеспечить дополнительную защиту, как рекомендуют (с учетом растущей доступности вакцин) специалисты

общественного здравоохранения. В то же время, поскольку развитие гипериммунного ответа по существу является предиктором риска возникновения в последующем аутоиммунной патологии, к этой рекомендации, по нашему мнению, целесообразно относиться, ориентируясь на оценку предварительно измеренной активности антител, давность перенесенной COVID-19, а также учитывая отсутствие аутоиммунной патологии.

Как влияют сопутствующие заболевания – например, онкологические, и их лечение на эффективность вакцинации против COVID-19? Такие данные постепенно накапливаются. Антительный ответ на две прививки BNT162b2 mRNA COVID-19 вакциной был только у 39,5% пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией при 100% у здоровых. При стандартизации сравниваемых групп (больные и здоровые) по возрасту и полу частота антительного ответа у больных оказалась несколько выше (52%). Вакцинация пациентов в периоде ремиссии обеспечила наивысшую для этой группы активность ответа (79,2%), а во время лечения – минимальной (13,6–16,0% в зависимости от алгоритма лечения) [71]. К принципиально таким же выводам пришли Herishanu Y. с соавт. в аналогичном исследовании «CME Clinical Trials & Observations» [72]. Полученные ими результаты соответствуют ранее сформулированным рекомендациям по защите вакцинацией пациентов с онкологическими заболеваниями от инфекций [3,73].

Показана важность второй, через 21 день после первой, прививки вакциной SARS-CoV-2 BNT162b2 для больных с онкопатологией: первая прививка была малоэффективной [74].

Рассматривая в обзоре связанные с полом аспекты относительно пандемий, вызванных бета-коронавирусами (SARS-CoV-1 – тяжелый острый респираторный синдром, MERS-CoV – ближневосточный респираторный синдром и тяжелый острый респираторный синдром COVID-19), Rahimi G и соавт. приходят к следующему обоснованному заключению. Принимая во внимание связанные с полом вариации ответа на вакцинацию против COVID-19, как и против других инфекций, и учитывая в целом очень существенную роль пола в системе иммунитета, использование уже имеющихся знаний будет очень полезно в разработке и производстве вакцин, в том числе против COVID-19 [75].

На иммунный ответ на вакцинацию влияют не только сопутствующие заболевания, но и физиологические состояния. Физиологические, иммунологические и эндокринные изменения, связанные с беременностью, обычно подвергают беременных женщин и их плод повышенному риску серьезных осложнений, вызванных инфекционными заболеваниями. Поэтому и в США, и в РФ, и в ряде других стран предусмотрена вакцинация беременных инактивированными вакцинами [76,77]. Поскольку, по данным CDC, США, четверть женщин репродуктивного возраста (то есть в возрасте

15–49 лет), госпитализированных с COVID-19 с 1 марта по 22 августа 2020 г., были беременны, и им чаще, чем небеременным, требовалась искусственная вентиляция легких. Проблема защиты вакцинацией беременных и их плода от COVID-19 очень актуальна. В то же время испытание вакцин против COVID-19 на беременных по этическим соображениям, как правило, не проводили. Теперь некоторые исследователи считают оправданным для уменьшения риска вакцинации беременных (для разработки оптимальной схемы иммунизации беременных против COVID-19) провести клинические испытания коронавирусных вакцин и у беременных [78]. Аналогичное предложение относительно группы пожилых людей рассмотрено в работе Sadarangani M. и соавт. (2021) [79]. Такие предложения оправданы тем, что тщательность наблюдения за вакцинированными при испытаниях вакцины, несомненно, превышает таковую при рутинной вакцинации. Альтернативой может быть совмещение испытания и третьей фазы клинических испытаний.

При пандемии особенно важно определение приоритетных для вакцинации групп риска. Для этого нужна научная оценка эффективности вакцинации различных групп населения вместе с оценкой ряда эпидемиологических показателей (восприимчивость к возбудителю, характеристика больных и носителей по уровню опасности в качестве распространителей инфекции, распределение больных по степени тяжести и исходу заболевания и т.д.). Особенно важны такие исследования при респираторных инфекциях пандемического характера, тем более что оценки меняются в динамике пандемии в зависимости от удельного веса переболевших и охвата предшествующей вакцинацией, достаточности вакцин и т.п. Собственно иммунологических оценок эффективности вакцинации становится все больше. Например, проанализировав значительное количество данных по вакцинации препаратом BNT162b2 mRNA COVID-19 здоровых медицинских работников, итальянские эксперты выявили, что имеется различие в выработке антител между исходно серопозитивными и серонегативными лицами. Через 3 недели после первой прививки у серопозитивных содержание антител более чем в 3 раза было выше по сравнению с серонегативными. Видимо, это предопределило противоположный эффект после второй прививки – у исходно серонегативных лиц прирост оказался существенно более высоким (эффект низкого старта). При этом ожидаемая связь с возрастом и полом (у молодых лиц и женщин антител больше) была характерной для обеих групп [80]. Авторы этой работы считают, что полученные результаты могут быть полезными при выборе приоритетных групп для вакцинации. В другом исследовании Pellini R. и соавт. в группе из 248 медицинских работников выявили общую активность антител через 7 дней после второй прививки вакциной

BNT162b2. Интересно, что среднее геометрическое значение концентрации антител среди вакцинированных после бустерной дозы (285,9 АЕ/мл) было выше, чем в сыворотке выздоравливающих от COVID-19 людей (39,4 АЕ/мл). Показано, что женщины, худощавые и молодые люди обладают большей способностью формировать гуморальный иммунный ответ по сравнению с мужчинами, людьми с избыточным весом и пожилыми. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований, но уже установленные результаты могут иметь важное значение для разработки стратегий вакцинации от COVID-19, особенно у людей с ожирением [81].

При ограниченных начальных поставках вакцины против SARS-CoV-2 для решения задачи – как расставить приоритеты доступности прививки, Bubar M. и соавт. разработали математическую модель для сравнения пяти стратегий расстановки приоритетов с разбивкой по возрасту. Высокоэффективная вакцина, блокирующая передачу вируса, предназначенная для взрослых в возрасте от 20 до 49 лет, сводила к минимуму совокупную заболеваемость. Но смертность и потерянные годы жизни были сведены к минимуму в большинстве сценариев, если вакцина была приоритетной для взрослых старше 60 лет. Использование тестов определения антител с целью приоритетного отбора серонегативных лиц для вакцинации улучшило предельную эффективность каждой прививки, потенциально уменьшая существующее неравенство в отношении воздействия на распространенность COVID-19. Хотя стратегии установления приоритетов для достижения максимального эффекта от вакцинации в целом были одинаковыми для разных стран, но скорость внедрения вакцинации и некоторые другие эпидемиологические характеристики ситуации в странах могут различаться [82].

Старение вызывает многочисленные физиологические изменения в иммунной системе. Bajaj V. и соавт. отмечают, что в широком смысле их можно разделить на старение собственно иммунной системы и изменение процессов воспаления. Эти факторы ответственны за прогрессирующее снижение способности иммунной системы бороться с латентными и новыми инфекциями и обеспечить адекватный ответ на вакцины [83].

Имеет ли значение пол для гетерологичной защиты от COVID-19 в результате предшествующей вакцинации живыми аттенуированными вакцинами? Интересные результаты влияния пола на частоту COVID-19 получены у медицинских работников после проведенной недавно вакцинации против кори (2018–2020 гг; в 2018 г. в США и других странах была вспышка кори). Результаты показали, что вакцинация MMR (корь, краснуха, паротит) за 2,5 года до проведения мониторинга случаев COVID-19 в целом (независимо от пола) не выявила существенного защитного эффекта

против инфекции SARS-CoV-2. Однако при stratифицированном по полу анализе риск положительного результата тестов на COVID-19 у мужчин, до этого вакцинированных MMR, значительно снизился, в отличие от женщин. Авторы считают, что факторы, специфичные для женщин (более интенсивный иммунный ответ), маскируют потенциальные защитные эффекты вакцинации MMR [84]. Такое объяснение в целом соответствует хорошо известному эффекту гетерологичной защиты живыми вакцинами [85–87].

Общие выводы

Неоднородность иммунных реакций людей на вакцинацию является убедительным указанием на необходимость развития индивидуализации вакцинации/персонализированной вакцинологии [88]. В течение более чем 200 лет (начиная от открытия Дженнера) вакцинопрофилактика проходит, по существу, первый этап индивидуализации – выделение для вакцинации целевых групп и групп риска. К настоящему времени накоплен огромный объем научных данных об индивидуальных особенностях иммунного ответа не только на возбудителей инфекций, но и на вакцинацию. Это делает возможными следующие шаги по пути индивидуализации. Хотя индивидуализация вакцинации в целом требует немалых затрат на исследования, производство и организацию работы на новом уровне (включая подготовку кадров), движение по этому пути неизбежно. Это практически видно по многочисленным научным публикациям и признается во многих странах, включая Россию [например, 89 и другие].

Хорошо известно, что многие инфекции вызывают более высокую заболеваемость и смертность у пожилых. Но то, что вакцины, разработанные для детей, могут быть менее эффективны у взрослых, особенно пожилых, было осознано и учтено не сразу [90]. Что нужно и можно предпринимать для компенсации сниженного из-за старения иммунной системы иммунного ответа, в том числе – на вакцинацию, у пожилых? Совершенно очевидно, что необходима дальнейшая интенсификация исследований в этом направлении. Возможны различные пути – продолжение поиска и использование активаторов иммунного ответа, особенно врожденного, изучение возможностей модуляции некоторых иммунных клеток, например, Treg и миелоидных супрессорных клеток [91] и т.п. Ясно, что исследование таких возможностей требует значительного времени. Вместе с тем существует простая, доступная уже сегодня возможность. Биологам, изучающим циркадные ритмы, давно известно, что вакцинация пожилых людей против гриппа эффективнее в утренние часы [92,93]. Этот вывод был позднее надежно подтвержден результатами прямого сравнительного исследования [94]. В опытах на миелоидных клетках мышей и человека было выявлено, что врожденный иммунный ответ

на липополисахариды также подчинен циркадно-му ритму и выше в утренние часы [95]. Можно быть уверенным, что использование возможности утренней иммунизации хотя бы частично позволит снизить негативные эффекты старения иммунной системы, активировать иммунный ответ у лиц мужского пола и у людей с иммуносупрессией – как мужчин, так и женщин.

Циркадные ритмы важно учитывать и при воздействии внешних факторов. Например, работа в ночную смену здоровых рабочих уменьшила гуморальный ответ на иммунизацию менингококковой конъюгированной вакциной [96]. Авторы полагают, что нарушение синхронизации циркадного ритма, как и продолжительности сна, связаны с гуморальным иммунитетом. Мы полагаем, что важно проверить этот вывод с учетом вероятной роли факторов возраста и пола, а также ответа на вакцинацию врожденной и адаптивной систем иммунитета.

Хотя бурное развитие вакцинологии продолжается, все же основное внимание разработчиков вакцин и сейчас сосредоточено на исследовании иммуногенов. Пример с разработкой гриппозных вакцин показывает, что характеристикам вируса уделяется основное внимание, а реципиента (возраст, пол, гормональный фон, иммунный анамнез и др.) – существенно меньше [97]. Конечно, нужно отметить, что сегодня само понятие «иммуноген» уже следует расширить. В него пора либо включить гены, которые будут запускать синтез иммуногена в организме вакцинированного (генетические вакцины), либо ввести для генетических вакцин новое понятие – «проиммуноген». Также нельзя не согласиться с мнением Dhakal S и Klein SL: «Учет особенностей вакцинируемого, которые влияют на иммунитет, индуцированный противогриппозной вакциной, может улучшить вакцины против гриппа, предоставив эмпирические данные для оптимизации или даже персонализации типа вакцины, дозы

и использования адъювантов для нынешних сезонных и будущих универсальных вакцин против гриппа» [97]. Конечно, в равной степени это следует отнести и к другим вакцинам и их применению.

Характерно, что наиболее часто половые различия наблюдались у взрослых (18–64 лет), а у детей до 10 лет они не выявлены. Это наблюдение показывает значение половых гормонов в регуляции как специфических, так и побочных негативных эффектов, возможно, связанных с вакцинацией. Как отмечено выше, исследование роли генетических и негенетических (влияние внешней среды, стресса и др.) факторов в иммунном ответе на микробные стимулы показало, что влияние возрастных эффектов на транскрипционный ответ более специфично для стимула, по сравнению с эффектами пола [14].

Заключение

Для реализации новой парадигмы вакцинации нужно учитывать влияние различных факторов (пол, возраст, эпидемиологическую ситуацию и другие, включая внешние) и при этом принимать во внимание возможность более широкого, чем целевой, спектра защиты, обусловленной предыдущей иммунизацией рядом вакцин. Предстоит научиться прогнозировать относительную вероятность развития защитного ответа и вероятность нежелательных побочных эффектов у конкретного человека. Это – дальнейшее развитие системной вакцинологии и вакцинопрофилактики. Путь к индивидуализации вакцинации – нелегкий путь, ниша у него нет. Но сколь бы сложным он ни был, по нему нужно постоянно продвигаться. Бурное развитие в последние десятилетия научных представлений о значении индивидуальных характеристик, особенно роли возраста и пола, в ответе людей и животных на различные вакцины демонстрирует растущее понимание важности такого движения.

Литература

1. Jenner E An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, A Disease Discovered in Some of the Western Countries of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox - London. 1798
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Inf. Dis.* 2014;59(1):144. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
3. Каральник Б. В, Рамазанова Б. А. Защита от инфекций групп риска вакцинацией. На чем основаны правила вакцинации групп риска? Методические рекомендации. Алматы. Научное издание. 2018. 44 с.
4. Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA, et al. Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: Individualized vaccinology in the 21st century *Seminars in Immunology* 2013;25(2):89–103 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.04.007>
5. Qin L, Li X, Shi J, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *Med. Virol.* 2020;92(11):2684–2692. <https://doi.org/10.1002/jmv.26137>
6. Wtinnberger B, Heinder-Brandstetter D, Schwanninger A, et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(7):1078–84
7. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, et al. Vaccination in the elderly: an immunological perspective *Trends Immunol.* 2009;30(7):351–9.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Goldacre B, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020;584:430–436.
9. Senden Th.F Response to intradermal hepatitis B vaccination: differences between males and females? *Vaccine.* 1990;8(6):612–613. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(90\)90037-m](https://doi.org/10.1016/0264-410X(90)90037-m)
10. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *PNAS* 1996;93(7):3043–3047. <https://doi.org/10.1073/pnas.937.3043>
11. Gieffing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14:309–321. [doi: 10.1111/acer.12326](https://doi.org/10.1111/acer.12326)
12. Edelman R, Deming ME, Toapanta FR, et al. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route. *Immunity and Ageing.* 2020;17:9. [doi: 10.1186/s12979-020-00179](https://doi.org/10.1186/s12979-020-00179)
13. Marquez EJ, Chung Ch-h, Marches R, et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nature Communications.* 2020;11(1):751. [doi: 10.1038/s41467-020-14396-9](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14396-9)
14. Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, et al. Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges *PNAS.* 2018;115(3):E488–E497. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714765115>
15. Gensous N, Franceschi C, Blombtug BB, et al. Responders and non-responders to influenza vaccination: a DNA methylation approach on blood cells. *Exp. Gerontology.* 2018;105:94–100.
16. Paul WE. Bridging innate and adaptive immunity *Cell.* 2011;147(6):1212–1215 [doi:10.1016/j.cell.2011.11.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.036)

17. Seyda M, Elkhail A, Quante M, et al. T cells going innate. *Trends Immunol.* 2016;37(8):546–556. doi:10.1016/j.it.2016.06.004
18. Pereira BI, Akbar AN. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging. *Front. Immunol.* 2016; Nov 4;7:445. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00445>.
19. Deshpande S. Effect of biological sex and age on universal influenza vaccine induced immunity in mice. Available at: <https://scholarship.library.jhu.edu/handle/1774.2/62647>
20. Beeslaar J, Peyrani P, Absalon J, et al. Sex, age, and race effects on immunogenicity of MenB-FHbp, a bivalent meningococcal B vaccine: pooled evaluation of clinical trial data. *Inf. Dis. and Therapy.* 2020;9:625–639. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00322-5>
21. Ursin RL, Liu H, Powell HR, et al. Differential antibody recognition of H3N2 vaccine and seasonal influenza virus strains based on age, vaccine status, and sex in the 2017–2018 season. *J. Inf. Dis.* 2020;222(8):1371–1382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa289>
22. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2016;43:395–407. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.001
23. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and limitations of neonatal immune system. *Front. Pediatr.* 2020. Jan 28;8:5. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00005>
24. Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, et al. Hepatitis B vaccination at three months of age. A successful strategy? *Vaccine.* 2013;31(13):1696–1700. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.046>
25. Verso MG, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, et al. Predictors of hepatitis B surface antigen titres two decades after vaccination in a cohort of students and post-graduates of the Medical School at the University of Palermo, Italy. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2017;24:303–306. <https://doi.org/10.26444/aaem/74716>
26. Trevisan A, Giuliani A, Scapellato ML, et al. Sex disparity in response to hepatitis B vaccine related to the age of vaccination. *Int. J. Environ. Res.* 2020;17(1):327. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010327>
27. Morris MC, Surendran N. Neonatal vaccination: Challenges and intervention strategies. *Neonatology.* 2016;109:161–169. <https://doi.org/10.1159/000442460>
28. Прививки. Вакцины и взрослые. Здоровье на всю жизнь. (перевод 3-го издания). *Vaccinations. Vaccines and adults.* Health for Life. Philadelphia. 2013:47.
29. Fischer J, Ung N, Robinson N, et al. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection.* 2015;43(4):399–403. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0791-9>
30. Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccines.* 2008;26:3551–3555. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.054>
31. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(21):1652–1661. DOI: 10.1056/NEJMoa011915
32. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet inf dis* 2010;10(5):338–349. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70049-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70049-9)
33. Robert-Guroff M. Immunologic correlates of sexual dimorphism in human and simian immunodeficiency virus vaccine efficacy. *Future virology.* 2018;13(12):editorial. <https://doi.org/10.2217/fvl-2018-0179>
34. Klein S, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biology of sex differences* 2020;11:24. <https://doi.org/10.1186/s13293-029-00301-y>
35. Voysey M, Barker CHS, Snape MD, et al. Sex-dependent immune responses to infant vaccination: an individual participant data meta-analysis of antibody and memory B cells. *Vaccine* 2016;34:1657–1664. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.036>
36. Furman D, Hejblum BP, Simon N, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *PNAS.* 2013;111(2):869–874. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
37. Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Vlamincx BJ, et al. Sex differences in invasive pneumococcal diseases and the impact of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. 2004 to 2015. *Euro Surveillance.* 2017;22(10):30481. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.10.30481>
38. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, et al. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2017;33:577–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>
39. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
40. Ruggieri A, Malorni W, Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. *Ital J Gender Med.* 2016;2(3):93–98. <http://dx.doi.org/10.1723/2625.26991>
41. Kadel S, Kovats S. Sex hormones regulate innate immune cells and promote sex differences in respiratory virus infection. *Front Immunol.* 2018; Jul 20;9:1653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01653>
42. Douling DK, Mancell E. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clinical and translation immunology.* 2016 May 20;5(5):e85. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>
43. Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, et al. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:464–470. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0338-x>
44. Rechten A, Altfeld M. Sexual dimorphism in HIV-1 infection. *Semin. Immunopathol.* 2018. doi:10.1007/s00281-018-0704-y
45. Trigunait AR, Dimo J, Jørgensen TN, et al. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell. Immunology* 2015;294(2):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.celimm.2015.02.004>
46. Waller LA, McGregor AJ. Sex and gender specific observations and implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21:507–509. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47536>
47. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol.* 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01.1931>
48. Beadley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003;38:13–22. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00202-5)
49. Voigt EA, Ovsyannikova IG, Schaid DJ, et al. Sex differences in older adults immune responses to seasonal influenza vaccination. *Frontiers in immunology. Vaccines and molecular therapeutics.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00180>
50. Sankaran-Walters S, Macal M, Grishina I, et al. Sex differences matter in the gut: effect on mucosal immune activation and inflammation. *Biol. Sex Differ.* 2013;4(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-4-10>
51. Fragiadakis GK, Bjornson-Hooper ZB, Madhiredy D, et al. Variation of immune cell responses in humans reveals sex-specific coordinated signaling across cell types. <https://doi.org/10.1101/567784>
52. Grgelak L, Velay A, Madek Y, et al. Sex differences in the decline in the neutralizing antibodies to SARS-CoV-2. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230466>
53. Engler RJ, Nelson MR, Klotz MM, et al. Half-vs full dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2405–2414. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.513>
54. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11:29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-09>
55. Fathi A, Addo MM, Dahlke Ch. Sex differences in immunity: implications for the development of novel vaccines against emerging pathogens. *Front Immunol.* 2020;11:601170. doi: 10.3389/fimmu.2020.601170
56. Bunders MJ, Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *J. Immun.* 2020;53(3):487–495. <https://doi.org/10.1016/j.jimmuni.2020.08.003>
57. Duffy D. Milieu interieur: Defining the boundaries of a healthy immune response for improved vaccination strategies. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2018;14(9):2217–2221. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1466764>
58. Klein SL, Schiebinger L, Stefanik ML, et al. Opinion: Sex inclusion in basic research drives discovery. *PNAS* 2015;112(17):5257–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502843112>
59. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, et al. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract. Challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine.* 2014;32:1543–1552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.010>
60. Kozłowski PA, Williams SB, Lynch RM, et al. Differential induction of mucosal and systemic antibody responses in woman after nasal, rectal, vaginal immunization influence of the menstrual cycle. *J. Immunol.* 2002;169:566–574. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.566>
61. Lorenz TK, Demas GE, Heiman Jr. Interaction of menstrual cycle phase and sexual activity predicts mucosal and systemic humoral immunity in healthy women. *Physiology & Behavior* 2015;152:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.018>
62. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14(3):309–321. <https://doi.org/10.1111/acel.12326>
63. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
64. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
65. Jones I, Roy P, Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet* 2021;397(10275):642–643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
66. Yelin I, Katz R, Herzl E, et al. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. <https://doi.org/10.1101/2021.03.16.21253686>
67. Li AJ, Li X. Sex-dependent immune response and lethality of COVID-19. *Stem Cell Res.* 2021;50:102116. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.102116> PMID: 33352531
68. Jabal KA, Ben-Amram H, Beiruti K, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro surveillance* 2021;26(6). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>
69. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):e699–e709. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab004>
70. Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: 4 June to November 2020. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>

71. Roeker LE, Knor DA, Thompson MC, et al. Efficacy of the Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*.2021;5808.Accesses54. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
72. Herishanu Y, Avivi I, Aharon, A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165–3173. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
73. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *C58lin infect dis*. 2014;58(3):309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
74. Monin IL, Laing AG, Muñoz MM, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncology* 2021;22(22):765–778. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)
75. Rahimi G, Rahimi B, Panahi M, et al. An overview of Betacoronaviruses-associated severe respiratory syndromes, focusing on sex-type-specific immune responses *International Immunopharmacology*. 2021;92:107365. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107365>
76. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. ECGC Technical report European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm. ECDC.2012;68.
77. Черданцев А. П., Костинов М. П., Кусельман А. И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний. Руководство для врачей.3-е издание. Москва. «Группа МДВ» «Карнавал Стайл».2018. 143 С.
78. Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J. Clin. Invest*. 2021;131(5):e147553. <https://doi.org/10.1172/JCI147553>
79. Sadarangani M, Raya BA, Conway JM, et al. Importance of COVID-19 vaccine efficacy in older age groups. *Vaccine*.2021;39(15):2020–2023. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.020>
80. Salvagno GL, Henry BM, Piazza G, et al. Anti-SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Total Antibodies Response in Seropositive and Seronegative Healthcare Workers Undergoing COVID-19 mRNA BNT162b2. *Vaccination*.2021 May 4;11(5):832.doi: 10.3390/diagnostics11050832.
81. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, et al. Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity. <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.21251664>
82. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science* 2021;371(6532):916–921 doi: 10.1126/science.abe6959
83. Bajaj Y, Gadi N, Spihlman AP, et al. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front. Physiol*.2021;11:571416. Publ: 12 Jan 2021 <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
84. Lundberg L, Bygdell M, GS, et al. Recent MMR vaccination in health care workers and Covid-19: A test negative case-control study. *Vaccine* Available online 22 June 2021. in press. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.045>
85. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1459–1467.
86. Zimmermann P, Curtis N Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections *BMJ Arch Dis Childhood* 2020;106(5):5–10. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>
87. Каральник БВ, Алимбекова БИ, Ералиева Л. Т. Коронавирусная инфекция и BCG вакцинация: факты и возможности. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. Москва. 2020;19(5):18–24. <https://doi.org/10.31631/2073-046-2020-19-5-18-24>
88. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: a review. *Vaccine*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.062>
89. Медуницын НВ, Яковлева ТВ. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*.2012;3:66–78.
90. Vaccines for older adults: current practices and future opportunities. Ed. Weinberger B. In: *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics* Vol. 43 Ed. T. Fulop 2020;X+254. <https://www.karger.com/Article/Pdf/511782>
91. Перфильева ЮВ, Каральник БВ, Остапчук ЕО, и др. Возрастное снижение эффективности вакцинации: потенциальная роль миелоидных супрессорных клеток. *Успехи геронтологии*. Санкт-Петербург. 2020;33(4):785–795.
92. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Ann Intern Med*.1995;123:518–527. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00008>
93. Grubeck-Loebenstein B. Fading immune protection in old age: vaccination in the elderly. *J. Comp. Pathol*. 2010;142(Suppl 1):S116–S119. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.10.002>
94. Long JE, Drayson MI, Taylor AE, et al. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomized trial. *Vaccine*. 2016;34:2679–2685. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.032>
95. Curtis AM, Fagundes CT, Yang G, et al. Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting Bmal1. *PNAS* 2015;112(23):7231–7236. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501327112>
96. Ruiz FS, Rosa DS, Zimberg IZ, et al. Night shift work and immune response to the meningococcal conjugate vaccine in healthy workers: a proof of concept study. *Sleep Medicine*. 2020;263–275. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.032>
97. Dhakal S, Klein SL, Coyne CB Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal Influenza vaccine programs. *J. Virol*. 2019 Oct 15;93(21):e00797–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00797-19>

References

1. Jenner E An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, A Disease Discovered in Some of the Western Countries of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox - London. 1798
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Inf. Dis*. 2014;59(1):144. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
3. Karalnik BV, Ramazanova BA Zashchita ot infektsiy grupp riska vaksinatsey. Na chem osnovany pravila vaksinatsey grupp riska? Metodicheskiye rekomendatsii Almaty: Nauchnoye izdaniye Almaty. 2018;44 (In Russ.).
4. Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA, et al. Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: Individualized vaccinology in the 21st century *Seminars in Immunology* 2013;25(2):89–103 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.04.007>
5. Qin L, Li X, Shi J, et al. Gendered effects on inflammation reaction and outcome of COVID-19 patients in Wuhan. *Med. Virol*.2020;92(11):2684–2692. <https://doi.org/10.1002/jmv.26137>
6. Wtinerberger B, Heinder-Brandstetter D, Schwanninger A, et al. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin. Infect. Dis*.2008;46(7):1078–84
7. Chen WH, Kozlovsky BF, Effros RB, et al. Vaccination in the elderly: an immunological perspective *Trends Immunol*. 2009;30(7):351–9.
8. Williamson EJ, Walker AJ, Goldacre B, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature*.2020;584:430–436.
9. Senden Th.F Response to intradermal hepatitis B vaccination: differences between males and females? *Vaccine*. 1990;8(6):612–613. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(90\)90037-m](https://doi.org/10.1016/0264-410X(90)90037-m)
10. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R, Gravenstein S, et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *PNAS* 1996;93(7):3043–3047. <https://doi.org/10.1073/pnas.937.3043>
11. Gieffing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*.2015;14:309–321. doi: 10.1111/accel.12326.
12. Edelman R, Deming ME, Toapanta FR, et al. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route. *Immunity and Ageing*.2020;17:9. doi: 10.1186/s12979-020-00179
13. Marquez EJ, Chung Ch-h, Marches R, et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nature Communications*. 2020;11(1):751. doi: 10.1038/s41467-020-14396-9.
14. Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, et al. Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges *PNAS*.2018;115(3):E488–E497. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714765115>
15. Gensous N, Franceschi C, Blombtug BB, et al. Responders and non-responders to influenza vaccination: a DNA methylation approach on blood cells. *Exp.Gerontology*. 2018;105:94–100.
16. Paul WE. Bridging innate and adaptive immunity *Cell*. 2011;147(6):1212–1215 doi:10.1016/j.cell.2011.11.036
17. Seyda M, Elkhail A, Quante M, et al. T cells going innate. *Trends Immunol*.2016;37(8):546–556. doi:10.1016/j.it.2016.06.004
18. Pereira BI, Akbar AN. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging. *Front. Immunol*. 2016; Nov 4;7:445. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00445>
19. Deshpande S. Effect of biological sex and age on universal influenza vaccine induced immunity in mice. Available at: <https://scholarship.library.jhu.edu/handle/1774.2/62647>
20. Beeslaar J, Peyrani P, Absalon J, et al. Sex, age, and race effects on immunogenicity of MenB-FHbp, a bivalent meningococcal B vaccine: pooled evaluation of clinical trial data. *Inf. Dis. and Therapy*.2020;9:625–639. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00322-5>
21. Ursin RL, Liu H, Powell HR, et al. Differential antibody recognition of H3N2 vaccine and seasonal influenza virus strains based on age, vaccine status, and sex in the 2017–2018 season. *J. Inf. Dis*.2020;222(8):1371–1382. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa289>
22. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life *Clin Perinatol*.2016;43:395–407. doi: 10.1016/j.clp.2016.04.001
23. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and limitations of neonatal immune system. *Front. Pediatr*. 2020. Jan 28;8:5. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00005>
24. Chiara F, Bartolucci GB, Mongillo M, et al. Hepatitis B vaccination at three months of age. A successful strategy? *Vaccine*. 2013;31(13):1696–1700. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.046>

25. Verso MG, Lo Cascio N, Noto Laddeca E, et al. Predictors of hepatitis B surface antigen titres two decades after vaccination in a cohort of students and post-graduates of the Medical School at the University of Palermo, Italy. *Agric Environ. Med.* 2017;24:303–306. <https://doi.org/10.26444/aeam/74716>
26. Trevisan A, Giuliani A, Scapellato ML, et al. Sex disparity in response to hepatitis B vaccine related to the age of vaccination. *Int. J. Environ. Res.* 2020;17(1):327. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010327>
27. Morris MC, Surendran N. Neonatal vaccination: Challenges and intervention strategies. *Neonatology.* 2016;109:161–169. <https://doi.org/10.1159/000442460>
28. Vaccinations. Vaccines and adults. Health for life. The Children Hospital of Philadelphia. Vaccine Education Center. 2013;47 (In Russ.).
29. Fischer J, Ung N, Robinson N, et al. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection.* 2015;43(4):399–403. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0791-9>
30. Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccines.* 2008;26:3551–3555. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.054>
31. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(21):1652–1661. DOI: 10.1056/NEJMoa011915
32. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *Lancet inf dis* 2010;10(5):338–349. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70049-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70049-9)
33. Robert-Guroff M. Immunologic correlates of sexual dimorphism in human and simian immunodeficiency virus vaccine efficacy. *Future virology.* 2018;13(12):editorial. <https://doi.org/10.2217/fvl-2018-0179>
34. Klein S, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biology of sex differences* 2020;11:24. <https://doi.org/10.1186/s13293-029-00301-y>
35. Voysey M, Barker CHS, Snape MD, et al. Sex-dependent immune responses to infant vaccination: an individual participant data meta-analysis of antibody and memory B cells. *Vaccine* 2016;34:1657–1664. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.036>
36. Furman D, Hejblum BP, Simon N, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *PNAS.* 2013;111(2):869–874. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
37. Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Vlamincx BJ, et al. Sex differences in invasive pneumococcal diseases and the impact of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. 2004 to 2015. *Euro Surveillance.* 2017;22(10):30481. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.10.30481>
38. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, et al. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2017;33:577–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>
39. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(10):626–638. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
40. Ruggieri A, Malorni W, Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. *Ital J Gender Med.* 2016;2(3):93–98. <http://dx.doi.org/10.1723/2625.26991>
41. Kadel S, Kovats S. Sex hormones regulate innate immune cells and promote sex differences in respiratory virus infection. *Front Immunol.* 2018; Jul 20;9:1653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01653>
42. Douling DK, Mancell E. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clinical and translation immunology.* 2016 May 20;5(5):e85. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>
43. Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, et al. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:464–470. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0338-x>
44. Rechten A, Altfeld M. Sexual dimorphism in HIV-1 infection. *Semin. Immunopathol.* 2018. doi:10.1007/s00281-018-0704-y
45. Trigunaite AR, Dimo J, Jørgensen TN, et al. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell. Immunology* 2015;294(2):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.celimm.2015.02.004>
46. Waller LA, McGregor AJ. Sex and gender specific observations and implications for COVID-19. *West J Emerg Med.* 2020;21:507–509. <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47536>
47. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol.* 2018;9:1931. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01.1931>
48. Beadley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003;38:13–22. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00202-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00202-5)
49. Voigt EA, Ovsyannikova IG, Schaid DJ, et al. Sex differences in older adults immune responses to seasonal influenza vaccination. *Frontiers in immunology. Vaccines and molecular therapeutics.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00180>
50. Sankaran-Walters S, Macal M, Grishina I, et al. Sex differences matter in the gut: effect on mucosal immune activation and inflammation. *Biol. Sex Differ.* 2013;4(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-4-10>
51. Fragiadakis GK, Bjornson-Hooper ZB, Madhiredy D, et al. Variation of immune cell responses in humans reveals sex-specific coordinated signaling across cell types. <https://doi.org/10.1101/567784>
52. Grgelak L, Velay A, Madek Y, et al. Sex differences in the decline in the neutralizing antibodies to SARS-CoV-2. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230466>
53. Engler RJ, Nelson MR, Klotz MM, et al. Half-vs full dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004–2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2405–2414. doi:10.1001/archinternmed.2008.513
54. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11:29. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-09>
55. Fathi A, Addo MM, Dahlke Ch. Sex differences in immunity: implications for the development of novel vaccines against emerging pathogens. *Front Immunol.* 2020;11:601170. doi: 10.3389/fimmu.2020.601170
56. Bunders MJ, Altfeld M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *J. Immunol.* 2020;53(3):487–495. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
57. Duffy D. Milieu interieur: Defining the boundaries of a healthy immune response for improved vaccination strategies. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2018;14(9):2217–2221. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1466764>
58. Klein SL, Schiebinger L, Stefanick ML, et al. Opinion: Sex inclusion in basic research drives discovery. *PNAS* 2015;112(17):5257–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502843112>
59. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, et al. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract. *Challenges for vaccine development against sexually transmitted infections.* *Vaccine.* 2014;32:1543–1552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.010>
60. Kozlowski PA, Williams SB, Lynch RM, et al. Differential induction of mucosal and systemic antibody responses in woman after nasal, rectal, vaginal immunization influence of the menstrual cycle. *J. Immunol.* 2002;169:566–574. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.566>
61. Lorenz TK, Demas GE, Heiman JR. Interaction of menstrual cycle phase and sexual activity predicts mucosal and systemic humoral immunity in healthy women. *Physiology & Behavior* 2015;152:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.018>
62. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, et al. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 2015;14(3):309–321. <https://doi.org/10.1111/ace.12326>
63. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
64. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
65. Jones I, Roy P, Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet* 2021;397(10275):642–643. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)
66. Yelin I, Katz R, Herzel E, et al. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. <https://doi.org/10.1101/2021.03.16.21253686>
67. Li AJ, Li X. Sex-dependent immune response and lethality of COVID-19. *Stem Cell Res.* 2021;50:102116. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.102116> PMID: PMC7837330 PMID: 33352531
68. Jabal KA, Ben-Amram H, Beiruti K, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro surveillance* 2021;26(6). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>
69. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):e699–e709. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab004>
70. Hall V, Foulkes S, Charlett A, et al. Do antibody positive healthcare workers have lower SARS-CoV-2 infection rates than antibody negative healthcare workers? Large multi-centre prospective cohort study (the SIREN study), England: 4 June to November 2020. *medRxiv BMJ Yale.* <https://doi.org/10.1101/2021.01.13.21249642>
71. Roeker LE, Knor DA, Thompson MC, et al. Efficacy of the Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia.* 2021;5808. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
72. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2021;137(23):3165–3173. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011568>
73. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *C58lin infect dis.* 2014;58(3):309–318. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
74. Monin IL, Laing AG, Muñoz MM, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncology* 2021;22(22):765–778. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)
75. Rahimi G, Rahimi B, Panahi M, et al. An overview of Betacoronaviruses-associated severe respiratory syndromes, focusing on sex-type-specific immune responses. *International Immunopharmacology.* 2021;92:107365. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107365>
76. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. *ECGC Technical report European Centre for Disease Prevention and Control.* Stockholm. ECDC.2012;68

77. Cherdantsev AP, Kostinov MP, Kusel'man AI. Vaksinatitsiya beremennykh protiv grippa i drugikh infektsionnykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlya vrachey. 3-ye izdaniye. Moskva. «Gruppa MDV», «Karnaval Stayl». 2018; 143 (In Russ.).
78. Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J. Clin. Invest.* 2021;131(5):e147553. <https://doi.org/10.1172/JCI147553>
79. Sadarangani M, Raya BA, Conway JM, et al. Importance of COVID-19 vaccine efficacy in older age groups. *Vaccine* 2021;39(15):2020–2023. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.020>
80. Salvagno GL, Henry BM, Piazza G, et al. Anti-SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain Total Antibodies Response in Seropositive and Seronegative Healthcare Workers Undergoing COVID-19 mRNA BNT162b2. *Vaccination*. 2021 May 4;11(5):832. doi: 10.3390/diagnostics11050832.
81. Pellini R, Venuti A, Pimpinelli F, et al. Obesity may hamper SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity. <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.21251664>
82. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science* 2021;371(6532):916–921 doi: 10.1126/science.abe6959
83. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, et al. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front. Physiol.* 2021;11:571416. Publ: 12 Jan 2021 <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.571416>
84. Lundberg L, Bygdell M, GS, et al. Recent MMR vaccination in health care workers and Covid-19: A test negative case-control study. *Vaccine Available online 22 June 2021. in press.* <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.045>
85. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(12):1459–1467
86. Zimmermann P, Curtis N Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections *BMJ Arch Dis Childhood* 2020;106(5):5–10. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320338>
87. Karalnik B.V., Alimbekova B.I., Eralieva L.T. Coronavirus Infection and BCG Vaccination: Facts and Possibilities. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(5):18–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-18-24>
88. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: a review. *Vaccine.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.062>
89. Medunitsyn NV, Yakovleva TV. Improving approaches to vaccine prophylaxis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2012;3:66–78 (In Russ.).
90. Vaccines for older adults: current practices and future opportunities. Ed. Weinberger B. In: *Interdisciplinary Topics in Gerontology and Geriatrics Vol. 43* Ed. T. Fulop 2020;X+254. <https://www.karger.com/Article/Pdf/511782>
91. Perfilieva SV, Karalnik BV, Ostapchuk EO, et al. Age-related decline in vaccine efficacy: the potential role of myeloid suppressor cells. *Advances in Gerontology.* St. Petersburg. 2020;33(4):785–795 (In Russ.).
92. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Ann Intern Med.* 1995;123:518–527. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-7-199510010-00008>
93. Grubeck-Loebenstein B. Fading immune protection in old age: vaccination in the elderly. *J. Comp. Pathol.* 2010;142(Suppl 1):S116–S119. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.10.002>
94. Long JE, Drayson MI, Taylor AE, et al. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomized trial. *Vaccine.* 2016;34:2679–2685. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.032>
95. Curtis AM, Fagundes CT, Yang G, et al. Circadian control of innate immunity in macrophages by miR-155 targeting Bmal1. *PNAS* 2015;112(23):7231–7236. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501327112>
96. Ruiz FS, Rosa DS, Zimberg IZ, et al. Night shift work and immune response to the meningococcal conjugate vaccine in healthy workers: a proof of concept study. *Sleep Medicine.* 2020;263–275. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.032>
97. Dhakal S, Klein SL, Coyne CB. Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal Influenza vaccine programs. *J. Virol.* 2019 Oct 15;93(21):e00797–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00797-19>

Об авторе

- **Борис Вольфович Каральник** – д. м. н. (микробиология), профессор (иммунология), главный научный сотрудник, Общественное Объединение «Научно-медицинское общество», Республика Казахстан. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104.

Поступила: 06.09.2021. Принята к печати: 12.10.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Boris V. Karalnik** – Dr. Sci. (Med.) (microbiology), professor (immunology), chief researcher Public Association «Medical Scientific Society», Republic of Kazakhstan. +7 27 303 10 89, +7 (705) 302-86-78, bvkaralnik@gmail.com. ORCID 0000-0001-9958-8104

Received: 06.09.2021. Accepted: 12.10.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

27 декабря – Международный день противоэпидемиологической готовности

Пресс-релиз 27.12.2021 г. (с сокращениями)

Генеральной Ассамблеей ООН в декабре прошлого года принята резолюция об учреждении новой памятной даты – Международный день противоэпидемиологической готовности.

В современном мире единственным глобальным инструментом предупреждения и контроля чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического и биологического характера являются Международные медико-санитарные правила (ММСП, 05 г.), направленные, прежде всего, на создание и поддержание уровня национального здравоохранения и противоэпидемиологических служб государств, адекватного современным угрозам биологического характера.

Российская Федерация успешно внедрила принципы ММСП и последовательно наращивает усилия в рамках межгосударственных объединений и двухсторонних соглашений по реализации программ поддержки стран-партнеров в вопросах внедрения и реализации ММСП.

В Российской Федерации выстроена глубоко эшелонированная система санитарно-эпидемиологической службы, включающая научно-обоснованную систему эпидемиологического надзора за инфекциями, санитарной охраны территории Российской Федерации; трехуровневую систему мониторинга и индикации биологических угроз, базирующуюся на сети Центров индикации, референс-центров и центров верификации и современных диагностических и информационных технологиях.

В 2006 г. Российской Федерацией была предложена инициатива по укреплению системы реагирования на угрозы биологического характера, в основу которой положен базовый опыт нашей страны по борьбе с особо опасными инфекционными болезнями. Ключевым звеном этой инициативы стала модернизация технической и технологической базы специализированных противоэпидемиологических бригад (СПЭБ) Роспотребнадзора. Сегодня СПЭБ – мобильные формирования оперативного реагирования Роспотребнадзора, имеющие высококвалифицированный кадровый состав, способные решать задачи по предупреждению и ликвидации угроз биологической безопасности, что не раз было продемонстрировано как во время международных миссий (2014–2016 гг, Гвинейская Республика, эпидемия БВБЭ; 2020 г. Ливанская Республика, техногенная катастрофа на фоне пандемии COVID-19), так и при обеспечении сани-

тарно-эпидемиологического благополучия населения в ходе различных массовых мероприятий с международным участием, проходящих в Российской Федерации. < ...>

< ...> Российский опыт борьбы с COVID-19 и другими вспышками опасных инфекций востребован на глобальном международном уровне. Российская Федерация провела свыше 20 миссий по оказанию методической и практической помощи странам ближнего и дальнего зарубежья в борьбе с COVID-19. На днях в Южно-Африканской Республике завершилась Российско-Южноафриканская научная миссия по изучению клинико-эпидемиологических особенностей новой коронавирусной инфекции, вызываемой генетическим вариантом «Омикрон». Она была организована по результатам договоренностей президентов России и ЮАР.

Российская сторона постоянно оказывает материально-техническую поддержку странам-партнерам. В более 50 стран мира за последние 2 года поставлено более 4 млн. российских диагностических препаратов, вакцин, лабораторного оборудования. В странах СНГ и странах дальнего зарубежья для диагностики COVID-19 эффективно используются мобильные лаборатории, произведенные Роспотребнадзором. Всего с 2015 г поставлено 31 мобильная лаборатория (включая мобильные лаборатории I поколения СПЭБ) в 10 стран. < ...>

Подтверждением высокой оценки роли и опыта Российской Федерации в реагировании на чрезвычайные ситуации санитарно-эпидемиологического характера стало присвоение 12 ноября 2021 г. Российскому научно-исследовательскому противочумному институту «Микроб» Роспотребнадзора статуса Сотрудничающего центра ВОЗ по реагированию на вспышки инфекционных болезней.

Роспотребнадзор продолжит работу по поддержанию в Российской Федерации высокого уровня противоэпидемиологической готовности, а также реализацию программ, направленных на профилактику и борьбу с инфекциями за рубежом.

Источник: https://www.rospotrebнадzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=20182

Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы)

И. С. Королева, М. А. Королева

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Успех вакцинопрофилактики менингококковой инфекции зависит от состава и свойств вакцинных препаратов и строгого выполнения рекомендаций по тактике ее проведения и соответствия территориальным эпидемиологическим особенностям в отношении менингококковой инфекции. Несмотря на высокое бремя В-менингококковой инфекции, особенно среди детей младшего возраста, конструирование В-менингококковых вакцин столкнулось с серьезными трудностями. **Цель.** В литературном обзоре представить историю создания В-менингококковых вакцин и дать характеристику двум В-менингококковым вакцинным препаратам нового поколения. **Заключение.** Лицензирование представленных в обзоре двух новых В-менингококковых вакцин (Bexsero и Trumenba) основывалось на их иммуногенности и безопасности. Включение вакцин в национальные программы вакцинации требует тщательного анализа, в том числе анализа антигенных характеристик циркулирующих штаммов.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, В-менингококковая вакцина, белки наружной мембраны, геномные антигены *Neisseria*

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Королева И. С., Королева М. А. Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 100–107. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-100-107>.

World Experience in the Use Serogroup B Meningococcal Vaccines (literature review)

IS Koroleva, MA Koroleva

Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The success of vaccine prophylaxis of meningococcal infection depends on the composition and properties of vaccine preparations and the strict implementation of recommendations on vaccine prophylaxis tactics by the territorial epidemiological characteristics of meningococcal infection. Despite the high burden of B-meningococcal infection, especially among young children, the design of B-meningococcal vaccines has faced serious difficulties. **Aim.** The literature review presents the history of the development of B-meningococcal vaccines and provides characteristics of two immunologically effective and safe new generation B-meningococcal vaccine preparations. **Conclusion.** The licensing of the two new B-meningococcal vaccines presented in the review (Bexsero and Trumenba) was based on immunogenicity and safety. The inclusion of vaccines in national vaccination programs requires careful analysis, including analysis of the antigenic characteristics of circulating strains.

Keywords: meningococcal infection, B-meningococcal vaccine, outer membrane proteins, genomic antigens of *Neisseria*

No conflict of interest to declare.

For citation: Koroleva IS, Koroleva MA. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(6): 100–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-100-107>.

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) является серьезной медико-социальной проблемой и остается ведущей причиной менингита и сепсиса во многих странах мира [1,2]. Показатели летальности достигают 10–20%, и, несмотря на возможности лечения, у 36% выживших могут развиваться единичные или множественные нарушения физических, когнитивных и психологических функций организма [1–3].

МИ встречается во всех возрастах, хотя показатели заболеваемости наиболее высоки у детей раннего возраста и подростков. Заболеваемость носит в основном спорадический характер с сезонными колебаниями, с изредка возникающими непредсказуемыми вспышками и эпидемиями. Во время эпидемий, как правило, увеличивается число случаев заболеваний среди подростков и молодых взрослых [4,5]. Возбудителем МИ является

менингококк – *Neisseria meningitidis* – грамотрицательный, аэробный, как правило, инкапсулированный, неподвижный диплококк, принадлежащий к семейству *Neisseriaceae*. По строению полисахаридной капсулы *N. meningitidis* подразделяют на 12 серогрупп: A, B, C, X, Y, Z, W, E, H, I, K, L [6]. В настоящее время шесть серогрупп – A, B, C, Y, W и X несут ответственность практически за все случаи МИ в мире [1,2,4,5]. В соответствии с антигенным составом белков внешней мембраны (outer membrane proteins – OMP) менингококк классифицируют на серотипы (белки PorB) и серосубтипы (белки PorA). Менингококк инфицирует только человека и передается от одного индивидуума к другому в виде аэрозольных респираторных выделений. Инфицирование может привести к временному носительству, стойкой носоглоточной колонизации или генерализованной форме МИ. Генерализованная форма менингококковой инфекции – редкая форма в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в условиях спорадической заболеваемости.

1. Менингококковая инфекция в мире

Менингококковая инфекция (МИ) имеет глобальный масштаб распространения, но выявлены различия по территориям в уровне заболеваемости и серогрупповой характеристике инвазивных штаммов менингококка [7]. В Северной Америке серогруппы B, C и в последнее время Y были основными серогруппами, вызывающими МИ, тогда как в Африке в странах «менингитного пояса» серогруппа A была основной причиной эпидемий, но после массовой вакцинации A-менингококковой конъюгированной вакциной (MenAfriVac) чаще начали возникать заболевания, обусловленные серогруппами C, W и X [7,8]. В Европе доминировали серогруппы B и Y, а в последнее время в некоторых европейских странах – W, хотя серогруппа C остается преобладающей в странах, где отсутствуют национальные программы вакцинации с использованием C конъюгированной менингококковой вакцины [7,9]. В Латинской Америке серогруппы B, C и в течение последнего десятилетия – W ответственны за большинство зарегистрированных случаев МИ [10]. В странах Азии выделялись различные серогруппы (A, B, C, Y и W) без доминирования какой-либо одной. В Австралии и Новой Зеландии преобладающей серогруппой в последние десятилетия определена серогруппа B, однако с 2016 г. серогруппа W стала чаще вызывать МИ на Австралийском континенте [11–13].

Несмотря на то, что заболеваемость МИ в некоторых промышленно развитых странах, включая США, находится на историческом минимуме [14], появление штаммов с эпидемическим потенциалом может резко изменить ситуацию. Более того, изменения циркуляции той или иной серогруппы непредсказуемы и могут произойти очень быстро [15]. В свете этих наблюдений вакцины,

обеспечивающие широкую защиту от МИ, имеют глобальное значение. Моновалентные, двухвалентные, трехвалентные и четырехвалентные полисахаридные и полисахарид-конъюгированные вакцины, защищающие от МИ серогрупп A, C, W, Y в настоящее время доступны для использования и с разной степенью активности применяются в мире (15–17).

2. Субкапсулярные B-менингококковые вакцины

Разработка вакцин против серогруппы B столкнулась с особыми проблемами, включая неспособность воздействовать на полисахаридную капсулу и ограниченное количество альтернативных консервативных антигенов из-за полиморфизма штаммов этой серогруппы. Поскольку менингококк принадлежит к нормальному микробиому носоглотки человека и, как известно, не имеет какой-либо другой среды обитания, он адаптировался к комменсальному образу жизни, эволюционировал и приобрел способность уклоняться от иммунитета хозяина. Это был мешающий фактор при разработке B-менингококковой вакцины. Оказалось, что поверхностные углеводы менингококка часто имитируют аутоантигены, предположительно позволяя микроорганизму использовать иммунную толерантность хозяина, чтобы избежать иммунной атаки. Например, капсульный полисахарид серогруппы B, 2-8-связанная полисиаловая кислота, подобен 2-8-сиалированным гликопротеинам человека, таким как молекулы адгезии нервных клеток у плода, что может вызвать аутоиммунные реакции [18]. Кроме того, многие структуры менингококкового липополисахарида (LPS) имеют концевую структуру лакто-N неотетразы, которая также присутствует в паразитогликолизе, гликолипиде, обнаруженном в клетках человека [19,20]. В дополнение к различным структурам капсулы и LPS, субкапсулярные белки внешней мембраны и липопротеины часто обладают высокой антигенной вариативностью, что является следствием диверсифицирующего отбора, обусловленного иммунитетом хозяина. Понимание того, как преодолеть это генотипическое и фенотипическое разнообразие, которое отражает тесную связь микроорганизма с организмом человека, было критически важной задачей для разработчиков вакцин. Конструирование первых B-менингококковых вакцин основывалось на субкапсулярных белковых антигенах. Наиболее широко используемые белковые вакцины включали везикулы наружной мембраны, экстрагированных детергентом (outer membrane vesicles – OMVs). Менингококковые OMVs, высвобождаемые естественным образом из внешней мембраны во время роста, являются растворимыми и обладают тем преимуществом, что представляют белковые антигены внешней мембраны в их нативной конформации [21]. Клиническая эффективность вакцин OMVs в первую очередь опосредуется бактерицидными

антителами к иммунодоминантному порину PorA [22]. В результате антигенного разнообразия PorA в популяции штаммов В-менингококка этот тип вакцины предусматривает только штаммоспецифическую защиту. В этой связи OMVs PorA-вакцина может использоваться только для борьбы с клональными эпидемиями и имеет ограниченное значение для программ плановой иммунизации.

Первые В-вакцины были разработаны в 1970-х гг. для борьбы с крупными вспышками, вызванными отдельными штаммами серогруппы В [23]. OMVs-вакцины успешно использовались при купировании эпидемических вспышек на Кубе, в Норвегии и в Новой Зеландии [24–28]. Моновалентные OMVs-вакцины безопасны, их эффективность варьируется от 54 до 83% против гомологичного штамма. Иммуитет зависит от количества доз вакцины, от возраста, и от перекрестных реакций на гетерологичные штаммы.

В 1990-х гг. были разработаны вакцины-кандидаты OMVs, содержащие несколько белков PorA, чтобы преодолеть ограничение специфичности штамма [29,30]. Многокомпонентные OMVs-вакцины (шестивалентная Hexamen и девятивалентная Nonamen) были получены с использованием рекомбинантных штаммов менингококка, каждый из которых экспрессировал три подтипа PorA. Теоретически такие вакцины открывали перспективу очень высокого уровня защиты от антигенно разнородных штаммов, ответственных за большинство случаев эндемического менингококкового заболевания [31]. Однако в клинических исследованиях некоторые подтипы PorA оказались иммунодоминантными, и эти вакцины коммерчески не разрабатывались. Девятивалентная OMVs-вакцина (Nonamen) дала обнадеживающие результаты в исследованиях на животных, но до сих пор не протестирована на людях [32]. Учитывая то, что использование моновалентных и многовалентных OMVs-вакцин не обеспечивало простого универсального решения защиты от В-менингококковой инфекции, в том числе на глобальном уровне, были предприняты попытки альтернативных подходов, основанных на использовании белков, экспрессируемых на поверхности микробной клетки.

3. Четырехкомпонентная рекомбинантная белковая В-менингококковая вакцина

Доступность полногеномных последовательностей в эпоху генома радикально изменила подход к разработке вакцин. Геном представляет собой список практически всех белковых антигенов, которые патоген может экспрессировать. Становится возможным идентифицировать потенциально открытые на поверхности микроорганизма белки обратным способом, исходя из генома, а не из культур микроорганизмов [33]. Концепция обратной вакцинологии впервые была применена к *N. meningitidis* серогруппы В, который, по существу, является внеклеточным патогеном, и его

основная защитная реакция зависит от циркулирующих антител. Бактерицидная активность, опосредованная комплементом (измеренная с помощью сывороточного бактерицидного анализа (serum bactericidal assay – SBA) с использованием человеческого комплемента) является принятым коррелятом защиты *in vivo* и в этой связи используется в клинических испытаниях менингококковых вакцин [34]. Изучение последовательности вирулентного штамма MC58 *N. meningitidis* позволило выявить более 2000 теоретически предсказанных белков [35]. Чтобы идентифицировать новые вакцинные антигены, белки были проанализированы с использованием биоинформативных алгоритмов для определения их потенциальной поверхностной локализации. Выявленные поверхностные секреторные белки были рекомбинантно экспрессированы в *Escherichia coli*, очищены и протестированы на их способность индуцировать бактерицидные антитела [36]. Каждый очищенный рекомбинантный белок использовали для иммунизации мышей, а ответ антител анализировали с помощью вестерн-блоттинга с применением как общих клеточных экстрактов, так и очищенных белков внешней мембраны для проверки экспрессии белка. Поверхностная локализация целевого белка была подтверждена иммуноферментным анализом (ELISA) и проточной цитометрией с использованием интактных целых бактерий. Наконец, SBA использовали для оценки опосредованной комплементом активности антител. Из 91 белка, который оказался положительным по крайней мере в одном из этих анализов, 28 были способны индуцировать антитела с бактерицидной активностью. Антигены, отобранные с помощью обратной вакцинологии, были расставлены по приоритету на основании их способности вызывать широкую защиту (т.е. против разнообразного набора штаммов), как предполагалось с помощью SBA, или способности специфических антител против антигенов обеспечивать пассивную защиту в моделях крыс или мышей. [37] Белки, которые соответствовали установленным приоритетам, были в конечном итоге отобраны и названы Геномными Антигенами *Neisseria* (Genome-derived *Neisseria* Antigens – GNA), которые включали: GNA 2132 (нейссерияльный гепарин-связывающий антиген – *Neisseria* Heparin Binding Antigen или NHBA), GNA1870 (белок, связывающий фактор H или fHbp) и GNA1994 (нейссерияльный адгезин A – *Neisseria* adhesin A или NadA). Два дополнительных антигена, GNA2091 и GNA1030, также были выбраны, поскольку они индуцировали защитный иммунитет, но только в некоторых анализах. Антигены были объединены в многокомпонентную вакцину с целью обеспечения лучшей и более широкой защиты. Более того, чтобы облегчить крупномасштабное производство вакцины, четыре выбранных антигена были объединены в два слитых белка. Среди нескольких произведенных белок-белковых слияний наиболее эффективными комбинациями

с точки зрения продукции и иммуногенности были NHBA плюс GNA1030 и fHbp плюс GNA2091. NadA плохо себя проявляет при слиянии с другими белками, вероятно, из-за нарушения его тримерной организации. Для того чтобы полностью оценить, способна ли разработанная вакцина вызывать защиту от большей части штаммов серогруппы В, была собрана большая панель клинических изолятов, представляющих максимальное разнообразие бактериальной популяции. Сыворотки, полученные при иммунизации мышей вакциной, тестировали в бактерицидном анализе против группы из 85 штаммов менингококка. Доклиническая характеристика показала, что вакцина индуцировала бактерицидные антитела против 78% штаммов [37]. Окончательный вакцинный состав содержит по 50 г каждого рекомбинантного белка NHBA-GNA1030, NadA и GNA2091-fHbp. Кроме того, 3 рекомбинантных белка были объединены с 25 г вакцины MeNZB на основе OMVs (из штамма *N. meningitidis* NZ98/254, экспрессирующего PorA серосубтипа P1.4), чтобы обеспечить более широкий охват штаммов серогруппы В благодаря варианту PorA. Таким образом, была создана успешная четырехвалентная белковая комбинация, названная вакциной Bexsero, или 4CMenB, содержащая три рекомбинантных белковых антигена и белок PorA серосубтипа P1.4, которые участвуют в важных этапах патогенеза менингококковой инфекции.

После более чем 20-летней разработки лицензирование белковой вакцины Bexsero (4CMenB) в Европе в январе 2013 г. стало крупным прорывом в борьбе с МИ [38]. Это была первая вакцина против МИ серогруппы В с широким охватом, основанная на рекомбинантных белках, и единственная вакцина, одобренная для использования у младенцев в возрасте от 2 месяцев [39]. В январе 2015 г. США также одобрили Bexsero (4CMenB) для использования у лиц в возрасте от 10 до 25 лет [40,41].

В сентябре 2015 г. Великобритания стала первой страной, внедрившей вакцинацию младенцев Bexsero (4CMenB) в финансируемую государством Национальную программу иммунизации. Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации рекомендовал вводить младенцам вакцину Bexsero (4CMenB) по схеме: 2 + ревакцинация вместо лицензированной схемы из трех прививок (3 + ревакцинация) [42]. Решение было основано на результатах рандомизированного контролируемого исследования, в котором младенцы получали Bexsero (4CMenB) в возрасте 2, 4 и 6 месяцев, но образец крови, взятый через 1 месяц после второй прививки, показал, что почти все дети достигли пороговых значений серопротективных антител как минимум против одного вакцинного антигена [43]. Эффективность вакцины для младенцев оценивалась в 82,9% (в возрасте < 12 месяцев). Спустя 3 года Bexsero (4CMenB) продолжала защищать детей от В-менингококковой инфекции, по крайней

мере, до их трехлетнего возраста. По оценкам, было предотвращено 277 случаев МИ по сравнению с 169 подтвержденными случаями (сокращение на 62%) в течение первых 3 лет программы. Эта тенденция сохраняется и на четвертый год программы, с дальнейшим снижением заболеваемости В-менингококковой инфекции у детей в возрасте до 5 лет. Последующие исследования подтвердили решение Великобритании о введении сокращенной до двух прививок схемы вакцинации новорожденных. Клинические испытания продемонстрировали аналогичную иммуногенность у младенцев, получавших две прививки (в возрасте 3 и 5 месяцев), по сравнению с детьми, вакцинированными по схеме из трех прививок (в 2,5, 3,5 и 5 месяцев) [44]. Помимо Великобритании, Bexsero (4CMenB) была также внедрена в регионе Сагены-Лак-Сен-Жан в Квебеке (Канада) в 2014 г. в ответ на рост заболеваемости В-менингококковой инфекцией до 3,4 на 100 тыс. населения, что в 10 раз превышает общенациональный показатель [45]. Из 59 373 человек в возрасте от 2 месяцев до 20 лет, которые соответствовали критериям риска, 83% получили вакцину, и заболеваемость МИ серогруппы В среди целевой группы снизилась с 11,4 на 100 тыс. населения в 2006–2014 гг. до 0,4 на 100 тыс. населения в 2014–2018 гг. ($p < 0,0001$). Эффективность вакцины оценивалась в 79% (95% ДИ 231–99) за 4-летний период с общим снижением риска В-менингококковой инфекции на 86% (95% ДИ 2–98) [45]. Совсем недавно Андорра, Сан-Марино, Ирландия, Италия, Литва и несколько регионов Испании, включая Кастилию-Леон и Канарские острова, также внедрили Bexsero (4CMenB) в свои государственные программы иммунизации младенцев [46–52], а в Южной Австралии вакцина дополнительно предлагается детям младшего возраста и подросткам [53].

3.1. Реактогенность

Предварительные клинические испытания показали повышение температуры до высокого уровня, особенно у младенцев, получавших Bexsero (4CMenB) одновременно с другими плановыми прививками [54]. Сообщалось о лихорадке у 26–41% младенцев, получавших только Bexsero (4CMenB), и у 23–36% детей, привитых обычными вакцинами, по сравнению с 51–61% детей, вакцинированных Bexsero (4CMenB) одновременно с обычными плановыми вакцинами. В рандомизированном контролируемом исследовании сообщалось о значительно более низких показателях лихорадки, связанной с Bexsero (4CMenB) (особенно лихорадки $\geq 39,0^\circ\text{C}$), и побочных реакций у младенцев, получающих профилактический парацетамол (три дозы с интервалом в 4–6 часов, причем первая доза вводилась примерно во время вакцинации) по сравнению с теми, кто получил такую же прививку без парацетамола, без влияния на иммуногенность какого-либо из антигенов Bexsero (4CMenB) или обычных плановых вакцин [55]. Результаты исследования

Bexsero (4CMenB) были достаточно убедительными для Великобритании, чтобы рекомендовать профилактический прием парацетамола для младенцев, получающих эту вакцину наряду с их плановой иммунизацией в возрасте 8 и 16 недель, с первой дозой парацетамола, введенной примерно во время вакцинации, и двумя последующими дозами с 4–6-часовыми интервалами [56]. Опрос родителей в Великобритании показал, что подавляющее большинство согласилось бы на иммунизацию Bexsero (4CMenB), несмотря на высокую температуру, потому что боязнь того, что у их ребенка разовьется МИ, была намного сильнее, чем повышение температуры в поствакцинальный период [57]. Большинство родителей также не беспокоились о том, чтобы давать своим младенцам профилактические препараты, а именно парацетамол, для снижения риска нежелательных явлений, связанных с вакцинацией [57]. В Великобритании профилактический прием парацетамола не рекомендуется для ревакцинации через 1 год, потому что и родители, и медицинские работники выразили большую уверенность, что в том возрасте можно контролировать лихорадку и другие реакции, связанные с вакцинацией.

3.2. Безопасность

Поскольку Bexsero (4CMenB) является первой сложной рекомбинантной белковой вакциной, получившей лицензию, возникли опасения по поводу редких и/или долгосрочных побочных эффектов, которые могут быть выявлены только после масштабного применения. После первых трех миллионов доз вакцин, введенных почти 1,3 млн младенцев в возрасте от 2 до 18 месяцев в Великобритании, никаких проблем с безопасностью выявлено не было [58]. Не было доказательств повышенного риска судорог, болезни Кавасаки или синдрома внезапной детской смерти среди реципиентов Bexsero (4CMenB). Специально проведенный анализ не обнаружил признаков увеличения частоты фебрильных или афебрильных приступов после первой, второй и бустерной прививок Bexsero (4CMenB) [58], однако выявлено 160 случаев местных реакций, описываемых как стойкие узелки в месте инъекции, обычно без других местных симптомов, что впоследствии было включено в Сводку характеристик продукта [58]. Потенциальная проблема после внедрения Bexsero (4CMenB) заключалась в том, что побочные эффекты после первой прививки могут привести к тому, что родители будут избегать дальнейших вакцинаций своих младенцев и тем самым могут поставить под угрозу всю программу иммунизации. Однако опасения были напрасны, и 95% младенцев получали вторую прививку Bexsero (4CMenB) к 26-недельному возрасту [58].

В Квебеке (Канада) краткосрочный надзор за безопасностью после массовой вакцинации выявил частые реакции в месте инъекции

и повышение температуры, соответствующее данным клинических испытаний, но пришел к выводу, что общий краткосрочный профиль безопасности также приемлем для такой важной вакцины [59]. Между тем в ходе активного постмаркетингового наблюдения в течение первого года реализации программы было установлено несколько случаев нефротического синдрома, а дальнейшие исследования выявили синдром еще у четырех детей в возрасте 2–5 лет с началом болезни через несколько месяцев после вакцинации [60]. Среди вакцинированных Bexsero (4CMenB) детей в возрасте от 1 до 9 лет заболеваемость нефротическим синдромом была в 3,6 раза выше (95% ДИ 0,7–11,8, $p = 0,12$), чем в остальной части провинции за тот же период, и в 8,3 раза выше (95% ДИ 1,1–62,0, $p = 0,039$), чем за предыдущие 8 лет. Авторы пришли к выводу, что необходимы дополнительные, более масштабные исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть потенциальную связь с вакцинацией. В Германии постмаркетинговый надзор в 2013–2016 гг. не выявил каких-либо проблем с безопасностью, и, в частности, проверка историй болезни пациентов на иммуноопосредованные и неврологические заболевания не дала никаких сигналов об опасности [61].

Bexsero (4CMenB) в настоящее время одобрена более чем в 40 странах по всему миру, но лишь немногие внедрили вакцину в свои национальные программы иммунизации. В странах, где она внедрена, все, кроме Южной Австралии, прививают младенцев, поскольку в этих странах самая высокая заболеваемость В-менингококковой инфекцией [53,62].

Реальные данные об иммуногенности, эффективности, реактогенности и безопасности Bexsero (4CMenB), особенно у младенцев и маленьких детей, пока обнадеживают. Важным обстоятельством является то, что Bexsero (4CMenB) может защищать от других серогрупп менингококка, поскольку антигены в Bexsero (4CMenB) потенциально консервативны для всех штаммов менингококка. Индуцированные вакциной антитела у детей, иммунизированных Bexsero (4CMenB), например, обладают мощной бактерицидной активностью в сыворотке крови против гипервирулентного штамма серогруппы W, который в настоящее время вызывает вспышки в Великобритании и других странах [63].

Недавние лабораторные исследования также продемонстрировали широкую защиту, обеспечиваемую Bexsero (4CMenB)-индуцированными антителами против других серогрупп менингококка [64]. Тем не менее, демонстрация реальной защиты от МИ, не связанных с серогруппой В, представляет собой проблему из-за небольшого числа случаев среди детей в странах, которые обычно используют Bexsero (4CMenB). Хотя В-менингококковая инфекция наиболее распространена среди младенцев, во многих странах второй пик заболеваемости

приходится на подростковый возраст, где уровень носительства является самым высоким [65]. Если Bexsero (4CMenB) сможет предотвратить менингококковое носительство, то вакцинация подростков будет привлекательным вариантом из-за возможности формирования популяционного иммунитета, что продемонстрировано программой вакцинации С-менингококковой конъюгированной вакциной. [66] Однако одно из крупнейших исследований носительства, проведенное в Южной Австралии, не показало какого-либо воздействия Bexsero (4CMenB) на носительство менингококка [67]. Несмотря на первоначальные опасения относительно безопасности и эффективности этой новой вакцины на основе белковых компонентов, а также на ее высокую реактогенность, особенно у младенцев, вакцина Bexsero (4CMenB) была хорошо принята родителями и медицинскими работниками.

В настоящее время существуют реальные доказательства в поддержку более широкого использования вакцины в когорте наиболее восприимчивых к менингококковой инфекции лиц. Bexsero (4CMenB) получила разрешение на продажу, действительное на всей территории Европейского союза 14 января 2013 г. (European Medicines Agency, The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [cited 2018 May 24]. Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/>).

4. Бивалентная рекомбинантная белковая В-менингококковая вакцина

В 2014 г. в США была лицензирована и применена новая бивалентная В-менингококковая вакцина – Trumenba, или MenB-fHbp, или по обозначению белка rLP2086. Препарат состоит из двух рекомбинантных белков fHbp. Белок fHbp был идентифицирован как потенциальная мишень для вакцины из-за его свойства стимулировать сильный антителый ответ, способный убивать различные штаммы серогруппы В [68]. Функционально белок fHbp используется менингококком для уклонения от бактерицидной активности, опосредованной комплементом [69–72], и экспрессируется практически во всех изолятах *N. meningitidis* серогруппы В [73–75].

Штаммы менингококка серогруппы В содержат один из двух различных подсемейств белков fHbp: подсемейство А и подсемейство В, с 83–99% идентичностью последовательностей внутри подсемейств и только с 60–75% идентичностью последовательностей между подсемействами [75]. Примерно 70% инвазивных изолятов штаммов серогруппы В из США, Европы, Новой Зеландии и Южной Африки экспрессируют варианты подсемейства В fHbp, а 30% – варианты подсемейства А. Высокая идентичность последовательностей внутри подсемейств предполагает, что антитела, генерируемые против любого варианта белка fHbp подсемейства А, будут эффективны против любого

штамма серогруппы В с подсемейством А fHbp; подобный ответ можно ожидать для антител, индуцированных против вариантов подсемейства В и штаммов, экспрессирующих fHbp подсемейства В. Доклинические исследования подтвердили, что антитела к fHBP в основном специфичны для подсемейства и, следовательно, отвечают требованиям к вакцине, состоящей из белка каждого подсемейства fHbp. Данные предшествующих клинических исследований также подтвердили, что бивалентный fHbp эффективен против штаммов серогруппы В, вызывающих инвазивное заболевание [68,74,76,77].

Таким образом, бивалентный fHbp представляет собой вакцину на основе рекомбинантного очищенного белка, продуцируемого *E. coli* с помощью генной инженерии, для экспрессии высоких концентраций fHbp подсемейства А или В. За исключением вакцины Bexsero (4CMenB), экспрессия белка с использованием *E. coli* ранее не использовалась для других рекомбинантных белковых вакцин. Следует отметить, что рекомбинантные fHbp в двухвалентной вакцине Trumenba в отличие от четырехвалентной вакцины Bexsero (4CMenB) липидированы, что увеличивает иммуногенность препарата [68]. Вакцина Trumenba показана для активной иммунизации с целью предотвращения инвазивных заболеваний, вызванных *N. meningitidis* серогруппы В, у лиц в возрасте от 10 до 25 лет.

Заключение

Лицензирование представленных в обзоре двух новых вакцин (Bexsero и Trumenba) основывалось на иммуногенности и безопасности, а не на результатах окончательных клинических испытаний. С 2015 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) в США рекомендует использовать новые менингококковые В-вакцины для лиц с высоким риском инвазивного менингококкового заболевания. Вакцины не рекомендуются на регулярной основе из-за исторически низкого бремени менингококковой инфекции в Соединенных Штатах и из-за оставшихся без ответа вопросов, например, какова эффективность вакцин против инвазивной В-менингококковой инфекции?; снижают ли вакцины распространенность носоглоточного носительства менингококка, и, следовательно, смогут ли они способствовать формированию популяционного иммунитета? [78].

В РФ, по обобщенным данным за 10-летний период наблюдения, из 10 119 случаев заболеваний генерализованной формой менингококковой инфекции штаммы менингококка, серогруппы В преобладали в серогрупповом пейзаже инвазивных *N. meningitidis* и составили 26%, при этом на серогруппу А приходился 21%, С – 20%, W – 4%, другие серогруппы – 1%. Серогруппа не была установлена в 28% случаев. Наибольшее преобладание

штаммов серогруппы В определено в 2010 г. и 2014 г. (33% и 31% соответственно). С наибольшей частотой В-менингококковая инфекция регистрируется среди детей, и особенно среди детей первого года жизни (39%). Показатель летальности при В-менингококковой инфекции относится к категории «высокий» и составляет 21% (летальным исходом заканчивается каждый пятый случай заболевания).

Несмотря на высокое бремя В-менингококковой инфекции в РФ, и особенно лежащее на детское население страны, В-менингококковые вакцины на сегодняшний день в РФ на зарегистрированы, что связано с рядом причин, в том числе и с отсутствием данных об антигенной характеристике циркулирующих в стране штаммов В-менингококка.

Включение вакцин в национальные программы иммунизации требует тщательного всестороннего анализа, включающего, помимо всего прочего, анализ антигенных характеристик циркулирующих в стране штаммов, как это было сделано в Великобритании. Широко распространена

стратегия использования вакцин при вспышках В-менингококковой инфекции, что требует характеристики пептидных антигенов В-менингококковых штаммов, вызвавших вспышку, чтобы оценить, может ли вакцинация Vexsero и/или Trumenba предотвратить заболевание.

В российском Референс-центре по мониторингу за бактериальными менингитами на основании полногеномных данных о российских штаммах менингококка серогруппы В и индекса программы MenDeVAR, позволяющего дать оценку вероятной восприимчивости штаммов к индуцированному вакцинами иммунитету, установлено, что 50% изученных штаммов покрывались одной из двух или обеими В-менингококковыми вакцинами (неопубликованные данные). Это позволяет говорить об актуальности В-менингококковых вакцин для регистрации в Российской Федерации в формате реагирования на вспышки и указывает на необходимость разработки перспективных программ по разработке отечественных В-менингококковых вакцин.

Литература/References

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady M, Jackson MA, Long SS, editors. Red book: Report of the 2015 committee on infectious diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:547–57.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1378–88.
3. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774–83.
4. Roupheal NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis. *Methods Mol Biol*. 2012;799(3):1–20. PMID:21993636.
5. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcal sepsis, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007;369(9580):2196–210.
6. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, et al. Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):566–73.
7. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30(suppl. 2):B26–36.
8. WHO. Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;3(92):145–64.
9. European Center for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive meningococcal disease 2016. [accessed 2017 Oct 1].
10. Safadi MAP, de los Monteros LEE, Lopez EL, Saez-Llorens X, Lemos AP, Moreno-Espinosa S, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and recommendations for a new case definition from the Global Meningococcal Initiative. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:903–15.
11. Martin NV, Ong KS, Howden BP, Lahra MM, Lambert SB, Beard FH, et al. Communicable Diseases Network Australia MenW Working Group. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia, 2013–2015. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016;40(4):2013–5.
12. Archer BN, Chiu CK, Jayasinghe SH, Richmond PC, McVernon J, Lahra MM, et al. Epidemiology of invasive meningococcal b disease in Australia, 1999–2015: Priority populations for vaccination. *Med J Aust*. 2017;207(9):382–7.
13. Australian Government, Department of Health. Invasive meningococcal disease national surveillance report 2017. (accessed 2017 Dec 28) [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/\\$File/Sept-2017-IMD Surveillance-report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/$File/Sept-2017-IMD%20Surveillance-report.pdf).
14. CDC. Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(August (30)):1018–9.
15. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(March (3)):285–98.
16. Pace D. Quadrivalent meningococcal ACYW-13S glycoconjugate vaccine for broader protection from infancy. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(May (5)):529–42.
17. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(January (2)):173–84.
18. Finne J, Leinonen M, Makela PH. 1983. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis: implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. 1983. 322:355–357.
19. Mandrell RE, Griffiss JM, Macher BA. Lipooligosaccharides (LOS) of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis have components that are immunochemically similar to precursors of human blood group antigens. *J Exp Med*. 1988;168:107–126.
20. Tsai CM, Civin CI. Eight lipooligosaccharides of Neisseria meningitidis react with a monoclonal antibody which binds lacto-N-neotetraose (Gal beta 1-4GlcNAc beta 1-3Gal beta 1-4Glc). *Infect Immun*. 1991;59:3604–3609.
21. Frasch CE, van Alphen L, Holst J, Poolman JT, Rosenqvist E. 2001. Outer membrane protein vesicle vaccines for meningococcal disease, p 81–107. In Pollard AJ, Maiden MCJ (ed), Meningococcal vaccines. Humana Press, Totowa, NJ.
22. Wedge E, Kuipers B, Bolstad K, van Dijken H, Froholm LO, Vermont C, et al. 2003. Antibody specificities and effect of meningococcal carriage in Icelandic teenagers receiving the Norwegian serogroup B outer membrane vesicle vaccine. *Infect Immun* 71:3775–3781.
23. Holst J, Oster P, Arnold R, et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1241–53.
24. Borrow R, Alarcon P, Carlos J, Caugant DA, Debbag R, Wals P De, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*. 2017;0(0):1–16.
25. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–40. Available from: <http://www.who.int/entity/wer/2011/wer8647.pdf?uaD1> PMID:22128384
26. Vipond C, Care R, Feavers IM. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. *Vaccine*. 2012;30(suppl. 2):B10–7.
27. Masforrol Y, Gil J, Garcia D, Noda J, Ramos Y, Betancourt L, et al. A deeper mining on the protein composition of VA-MENGOC-BC: An OMV-based vaccine against N. meningitidis serogroup B and C. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(11):2548–60.
28. Tappero J, Lagos R, Maldonado A, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*. 1999;281(16):1520–7.
29. de Kleijn ED, de Groot R, Labadie J, Lafeber AB, van den Dobbelsteen G, van Alphen L, et al. 2000. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane-vesicle vaccine in children of 2–3 and 7–8 years of age. *Vaccine* 18:1456–1466.
30. van den Dobbelsteen GP, van Dijken H, Hamstra HJ, Ummels R, van Alphen L, van der Ley P. 2004. From Hexamen to NonaMen: expanding a multivalent PorA-based meningococcal outer membrane vesicle vaccine, abstr P153. Abstr 14th Int Pathog Neisseria Conf, Milwaukee, WI, 5 to 10 September 2004.
31. Brehony C, Hill DM, Lucidarme J, Borrow R, Maiden MC. 2015. Meningococcal vaccine antigen diversity in global databases. *Euro Surveill* 20: pii 30084. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21330>
32. Kaaijk P, van Straaten I, van de Waterbeemd B, Boot EPJ, Levels LMAR, van Dijken HH, van den Dobbelsteen GPJM. 2013. Preclinical safety and immunogenicity evaluation of a nonavalent PorA native outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 31:1065–1071.

33. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001;19(March (17–19)):2688–91.
34. Borrow R, Carlone GM, Rosenstein N, Blake M, Feavers I, Martin D, et al. *Neisseria meningitidis* group B correlates of protection and assay standardization – international meeting report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16–17 March 2005. *Vaccine* 2006;24(June (24)):5093–107.
35. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, Jeffries AC, Nelson KE, Eisen JA, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000;287(March (5459)):1809–15.
36. Pizzo M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 2000;287(March (5459)):1816–20.
37. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Arico B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(July (29)):10834–9.
38. Ladhani SN, Campbell H, Parikh SR, et al. The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunisation programme. New challenges for public health. *J Infect* 2015;71:611–4.
39. Vernikos G, Medini D. Bexsero® chronicle. *Pathog Glob Health* 2014;108:305–16.
40. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:608–12.
41. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1171–6.
42. JCVI JC on V and I. JCVI position statement on use of Bexsero meningococcal B vaccination in the UK, 2014. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
43. Findlow J, Borrow R, Snape MD, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis* 2010;51:1127–37.
44. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: a randomised trial. *J Infect* 2018;76:258–69.
45. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, et al. Impact of a mass vaccination campaign against serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019;37:4243–5.
46. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA 2017; 2017.
47. ECDC. Vaccine Scheduler: 28. Lithuania recommended vaccines. vaccine Scheduler: Lithuania recommended vaccines, 2018. Available: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
48. Gobierno de Canarias. Boletín Oficial de Canarias, 2019. Available at: <http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2019/126/001.html> [Accessed 31 Oct 2019].
49. Boletín Oficial de Castilla y León, 2019. Available: <http://bocyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf> [Accessed 31 Oct 2019].
50. Govern d'Andorra. Prtogeix ELS teus fills, 2017 Published. Available: https://www.salut.ad/images/stories/Salut/pdfs/temes_salut/Targeto_Vacunes.pdf [Accessed 31 Oct 2019].
51. Repubblica Di San Marino. Vaccinazioni raccomandate. Istituto per La Sicurezza Sociale, 2017. Available at: <http://www.iss.sm/on-line/home/vaccini-e-vaccinazioni/vaccinazioni-raccomandate.html> [Accessed 31 Oct 2019].
52. Signorelli C, Chiesa V, Odone A. Meningococcal serogroup B vaccine in Italy: state-of-art, organizational aspects and perspectives. *J Prev Med Hyg* 2015;56:E125–32.
53. Government of South Australia, South Australian Meningococcal B expert working group. A meningococcal B program for South Australia public report, 2018. Available at: <https://www.sahealth.sa.gov.au>
54. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:461–72.
55. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1993–2004.
56. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, et al. Risk of hospitalisation with fever following menB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child* 2017;102:894–8.
57. Jackson C, Yarwood J, Saliba V, et al. UK parents' attitudes towards meningococcal group B (menB) vaccination: a qualitative analysis. *BMJ Open* 2017;7:e012851.
58. Bryan P, Seabroke S, Wong J, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:395–403.
59. De Serres G, Billard M-N, Gariépy M-C, et al. Short-Term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018;36:8039–46.
60. De Serres G, Billard M-N, Gariépy M-C, et al. Nephrotic syndrome following fourcomponent meningococcal B vaccination: epidemiologic investigation of a surveillance signal. *Vaccine* 2019;37:4996–5002.
61. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23.
62. Whittaker R, Dias JG, Ramliani M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine* 2017;35:2034–41.
63. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016;22:309–11.
64. Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M, et al. 4CMenB, A Multicomponent Meningococcal Vaccine Developed for Serogroup B Meningococcus Elicits CrossReactive Immunity Also Against Serogroups C, W and Y. In: 15th EMGM Congress. 83. Lisbon, Portugal, 2019. <http://emgm2019.pt/en/content/programme/abstract-book/abstract-book.html>
65. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet* 2014;384:2123–31.
66. Read RC, Dull P, Bai X, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35:427–34.
67. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med*. In Press 2020;382:318–27.
68. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V, et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun*. 2004;72:2088–2100.
69. Madico G, Welsch JA, Lewis LA, et al. The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. *J Immunol*. 2006;177:501–510.
70. Giuntini S, Reason DC, Granoff DM. Complement-mediated bactericidal activity of anti-factor H binding protein monoclonal antibodies against the meningococcus relies upon blocking factor H binding. *Infect Immun*. 2011;79:3751–3759.
71. Schneider MC, Exley RM, Chan H, et al. Functional significance of factor H binding to *Neisseria meningitidis*. *J Immunol*. 2006;176:7566–7575.
72. Wright V, Hibberd M, Levin M. Genetic polymorphisms in host response to meningococcal infection: the role of susceptibility and severity genes. *Vaccine*. 2009;27:B90–B102.
73. McNeil LK, Murphy E, Zhao XJ, et al. Detection of LP2086 on the cell surface of *Neisseria meningitidis* and its accessibility in the presence of serogroup B capsular polysaccharide. *Vaccine*. 2009;27:3417–3421.
74. Jiang H-Q, Hoiseith SK, Harris SL, et al. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*. 2010;28:6086–6093.
75. Murphy E, Andrew L, Lee K-L, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*. 2009;200:379–389.
76. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2013;31:1569–1575.
77. Nissen MD, Marshall HS, Richmond PC, et al. A randomized, controlled, phase 1/2 trial of a *Neisseria meningitidis* serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;32:364–371.
78. Lee H. Harrison, David S. Stephens Good News and Bad News – 4CMen B Vaccine for Group B *Neisseria meningitidis*. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382; 4: 376–378.

Об авторах

- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. irina-korol@yandex.ru, ORCID - 0000-0003-0578-146X.
- **Мария Александровна Королева** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. korolevamar389@gmail.com, ORCID - 0000-0002-2714-1191.

Поступила: 17.09.2021. Принята к печати: 14.11.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), head of Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. korol@yandex.ru. ORCID - 0000-0003-0578-146X.
- **Maria A. Koroleva** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia. korolevamar389@mail.ru. ORCID - 0000-0002-2714-1191.

Received: 17.09.2021. Accepted: 14.11.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Клещевые возвратные лихорадки и геновидовое разнообразие боррелий: текущее состояние вопроса

Т. А. Чеканова*, И. Н. Манзенюк

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Клещевые возвратные лихорадки, вызываемые патогенными для человека видами боррелий, недостаточно изучены. **Цель обзора** – оценка геновидового разнообразия боррелий с особым вниманием к группе возбудителей возвратных лихорадок и филогенетически смежных с ней видов, переносимых клещами. В обзоре также представлена актуальная информация об основных переносчиках (клещах) и их известном географическом распространении, природных резервуарах боррелий – возбудителей и потенциальных возбудителей клещевых возвратных лихорадок. **Заключение.** Новые виды боррелий, в т.ч. кандидатные, клады возвратных лихорадок и смежных филогенетических линий/групп, переносчиками которых являются не только аргасовые клещи, но и твердотельные иксодовые, заслуживают дальнейшего изучения. Сохранению эпидемического потенциала клещевых возвратных лихорадок могут способствовать климатические изменения, а также мало изученные адаптационные механизмы боррелий к вероятным переносчикам.

Ключевые слова: клещевые возвратные лихорадки, геновидовое разнообразие, боррелии, переносчики, резервуары, географическое распространение

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чеканова Т. А., Манзенюк И. Н. Клещевые возвратные лихорадки и геновидовое разнообразие боррелий: текущее состояние вопроса. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(6): 108–116. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-108-116>.

Tick-Born Relapsing Fever and Genespecies Diversity of Borrelia: Current Status

TA Chekanova**, IN Manzeniuk

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Tick-borne relapsing fevers caused by *Borrelia* species pathogenic for humans are not well understood. **Aim** of this review is to assess the genetic diversity of *Borrelia* with special attention to the relapsing fever group and phylogenetically related species carried by ticks. The review also provides up-to-date information on the main vectors and their geographic distribution, reservoirs of borrelia – pathogens, and potential pathogens of tick-borne recurrent fevers. **Conclusions.** New types of *Borrelia*, including a candidate, of relapsing fever clade and related phylogenetic lines/groups, which are carried not only by argasid, but also by solid-body ixodid ticks, deserve further study. The preservation of the epidemic potential of tick-borne relapsing fever can be facilitated by climatic changes, and poorly studied adaptation mechanisms of *Borrelia* to the range of vectors.

Keywords: tick-borne relapsing fevers, species diversity, *Borrelia*, vectors, reservoirs, geographic distribution

No conflict of interest to declare.

For citation: Chekanova TA, Manzeniuk IN. Tick-born relapsing fever and genespecies diversity of borrelia: current status. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6): 108–116 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-108-116>.

Введение

Borrelia – широко распространенный и быстро пополняемый род бактерий, включающий на

сегодняшний день, в соответствии с правилами Международного комитета по систематике прокариот (ICSP), по меньшей мере 42 подтвержденных

* Для переписки: Чеканова Татьяна Александровна, к. б. н., заведующая лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3а. +7(903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. ©Чеканова Т. А. и др.

** For correspondence: Chekanova Tatiana A., Cand. Sci. (Bio.), head of laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireyevskaya Street, Moscow, 111123, Russia. +7(903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. ©Chekanova TA et al.

вида, 2 подвида и 12 кандидатных видов [1]. За исключением *Borrelia recurrentis* – этиологического источника эпидемического возвратного тифа, переносимого вшами – остальные виды боррелий тесно ассоциированы с клещами.

Цель обзора – оценка геновидового разнообразия боррелий с особым вниманием к группе возбудителей возвратных лихорадок и филогенетически близких таксонов, переносимых клещами, а также состояния вопроса изучения эпидемиологии клещевых возвратных лихорадок.

Таксономия боррелий

Таксономические позиции боррелий за последние годы подвергалась неоднократному пересмотру. Так, в 2014 г. было предложено боррелии разделить на два рода: собственно род *Borrelia* и род *Borrelia* gen. nov. [2]. В этом предложении все виды, входящие в группу возвратных лихорадок (Relapsing Fever, RF), были сохранены в пределах рода *Borrelia*, тогда как виды, относящиеся к группе Лайм-боррелиоза (*Lyme borreliosis*, LB), были помещены в новый род, названный *Borrelia*. Однако вскоре эта позиция была подвергнута критике. Филогенетический анализ продемонстрировал, что большинство видов боррелий можно отнести к одной из двух основных сестринских групп внутри одного рода *Borrelia*, которые когда-то имели общего предка: к группе (кладе) возбудителей RF или к группе (кладе) возбудителей LB (*Borrelia burgdorferi sensu lato* complex) [3]. Долгое время признавалось наличие только этих двух групп.

Недавно были описаны новые виды боррелий [4–8], ассоциированные с рептилиями (REP). Сравнение последовательностей генов 16S рРНК показало, что эти виды расходятся как с кладой возбудителей LB, так и с боррелиями клады возбудителей RF [9], занимая промежуточное положение между ними [10], формируя третью филогенетическую группу. Следует отметить, что *B. turcica*, а также филогенетически близкие кандидатные виды *Candidatus B. tachyglossi*, *Candidatus B. mahuryensis* и несколько геновидов с неопределенной таксономической позицией [11,12] переносятся твердотельными клещами семейства *Ixodidae* (роды *Amblyomma*, *Hyalomma*, *Bothriocroton* и *Ixodes*). Патогенность геновидов данной группы для человека не изучена. Эти боррелии паразитируют на рептилиях, ехиднах, вместе с тем не исключается, что они могут иметь потенциально более широкий спектр хозяев, включая птиц и млекопитающих [4–8,12–15].

Таксономические позиции некоторых видов уточняются: к примеру, у предложенного в качестве нового вида в группу RF *B. davisii*, выделенного в США из клещей, паразитирующих на грызунах; а также у открытого в 2021 г. кандидатного вида *Candidatus B. javanense* и др. [17].

Однако более значительным фактом является разнообразие боррелий, образующих глубоко

разветвленные уникальные монофилетические линии внутри рода. Так, с применением бласт-анализа гена *flaB* было подтверждено наличие в твердых клещах в Африке изолятов боррелий и новых кандидатных видов *Candidatus B. ivorensis* и *Candidatus B. africana*, которых можно выделить в отдельную монофилетическую линию [19].

Столь широкое геновидовое разнообразие боррелий необходимо принимать во внимание в инфекционной практике с допуском, что патогенность для человека не доказана для многих видов. В таблице приведены известные сведения о видах боррелий клады RF и филогенетически близких геновидах, включая кандидатные, а также о природных резервуарах боррелий и их основных переносчиках, отмеченной патогенности для человека и животных.

Клещевые возвратные лихорадки

В настоящее время актуальными для РФ признаются болезнь Лайма и боррелиоз, вызываемый *B. miyamotoi* [20]. Интерес к данным инфекциям объясняется, прежде всего, высокой частотой среди людей случаев присасывания переносчиков их возбудителей – иксодовых клещей, особенно, рода *Ixodes*. Между тем, недостаточно внимания уделяется изучению других возбудителей или потенциальных возбудителей клещевых возвратных лихорадок (КВЛ) – заболеваний, обусловленных инфицированием боррелиями клады RF, и, возможно, филогенетически близкими к ней геновидами смежных групп/линий, открытых недавно. Одна из причин этому – ограниченные знания о круге переносчиков возбудителей КВЛ. Широко распространено мнение, что переносчиками возбудителей КВЛ являются аргасовые клещи (с признанием небольшого числа исключений). В этой связи при регистрации у пациента характерной рецидивирующей лихорадки, развившейся после присасывания клеща, в регионах с умеренным климатом, как правило, подозревают боррелиоз, вызываемый *B. miyamotoi*, и крайне редко – КВЛ, обусловленную инфицированием другим видом боррелий, в регионах, где аргасовые клещи встречаются. Между тем, следует обратить внимание на отмечаемую тенденцию – большинство описанных в последние годы видов боррелий клады RF и филогенетически близких геновидов переносятся твердотельными клещами.

Раскол между семействами клещей *Argasidae* – *Ixodidae*, датируемый примерно 230–290 млн лет назад, по одной из версий, явился причиной того, что более ранние в эволюционном плане виды боррелий группы возбудителей RF адаптировались к мягким или аргасовым клещам (аргазидам) и продолжили эволюционировать вместе с этими переносчиками [21]. По сравнению с иксодовыми твердотельными клещами ареал аргазид, действительно, ограничен из-за их строения и особенностей поведения, что отчасти объясняет низкую

Review

Таблица. Виды боррелий кледы возвратных лихорадок и филогенетически близких с ней групп / монофилетических линий

Table. Species of Borrelia of recurrent fevers clade and phylogenetically related groups / monophyletic lines

№	Вид Species	Год открытия Opening year	Известный переносчик Known vector	Известное географическое рас- пространение клещей-перенос- чиков Known geographic distribution of tick vectors	Резервуар Reservoir	Заболевание у человека и животных Diseases of humans and animals
Возбудители возвратных лихорадок, переносимые клещами рода <i>Ornithodoros</i> <i>Ornithodoros</i> tick-borne pathogens of recurrent fevers						
1	<i>B. duttoni</i>	1906	<i>O. moubata</i>	Африка (центральная, восточная и южная), Мадагаскар Africa (central, eastern and southern), Madagascar	человек human	КВЛ RF
2	<i>B. persica</i>	1913	<i>O. tholozani</i> (<i>O. papillipes</i>)	Ближний Восток (Ирак, Сирия, Иордания, Израиль, Египет, Кипр), Средняя и Центральная Азия (Иран, Казахстан, Узбекистан, Кыргызстан, Афганистан, Туркменистан, Таджикистан), Пакистан, Индия, Турция, Индия, Ливия, Греция, западный Китай Middle East (Iraq, Syria, Jordan, Israel, Egypt, Cyprus), Central Asia (Iran, Kazakhstan, Uzbekistan, Kyrgyzstan, Afghanistan, Turkmenistan, Tajikistan), Pakistan, India, Turkey, India, Libya, Greece, western China	грызуны, собаки, кошки, человек, летучие мыши rodents, dogs, cats, human, bats	КВЛ, кошачий боррелиоз RF, feline borreliosis
3	<i>B. crocidurae</i>	1917	<i>O. sonrai</i> , <i>O. erraticus</i>	Западная (Мали, Мавритания, Гамбия, Нигер, Сенегал), восточная (Судан, Кения), центральная (Чад) и северная Африка (Алжир, Тунис, Египет, южное Марокко, Ливия), Ближний Восток, Центральная Азия, Турция, Сирия (возможно) Western (Mali, Mauritania, Gambia, Niger, Senegal), Eastern (Sudan, Kenya), Central (Chad) and Northern Africa (Algeria, Tunisia, Egypt, southern Morocco, Libya), the Middle East, Central Asia, Turkey, Syria (possibly)	грызуны, насекомоядные, лисы, человек rodents, insectivores, foxes, human	КВЛ RF
4	<i>B. venezuelensis</i>	1921	<i>O. rudis</i>	Центральная (Панама) и Южная (Венесуэла, Колумбия, Эквадор, Парагвай, Бразилия) Америка Central (Panama) and South (Venezuela, Colombia, Ecuador, Paraguay, Brazil) America	грызуны, птицы (возможно), человек rodents, birds (possibly), human	КВЛ RF
5	<i>B. hispanica</i>	1926	<i>O. maroccanus</i> , <i>O. occidentalis</i> , <i>O. kairouanensis</i> (<i>O. erraticus</i>)	Северная Африка (Алжир, Марокко, Тунис), Португалия, Испания, Греция, Турция, Кипр North Africa (Algeria, Morocco, Tunisia), Portugal, Spain, Greece, Turkey, Cyprus	грызуны, насекомоядные, летучие мыши, ласки, лисы, шакалы, собаки, кошки, человек rodents, insectivores, bats, weasels, foxes, jackals, dogs, cats, human	КВЛ RF
6	<i>B. turicatae</i>	1933	<i>O. turicata</i>	Северная Америка (Канада, США, Мексика) North America (Canada, USA, Mexico)	грызуны, собаки, человек rodents, dogs, human	КВЛ, собачий и птичий боррелиоз RF, canine and avian borreliosis
7	<i>B. latyschewii</i>	1941	<i>O. tartakovskyi</i> <i>O. papillipes</i>	Центральная (Туркменистан, Таджикистан, Узбекистан, Киргизия) и Средняя Азия (Ирак, Иран, Афганистан), Россия Central (Turkmenistan, Tajikistan, Uzbekistan, Kyrgyzstan, Iraq, Iran, Afghanistan) Asia, Russia	грызуны, ежи, рептилии, человек rodents, hedgehogs, reptiles, human	КВЛ RF

№	Вид Species	Год открытия Opening year	Известный переносчик Known vector	Известное географическое рас- пространение клещей-перенос- чиков Known geographic distribution of tick vectors	Резервуар Reservoir	Заболевание у человека и животных Diseases of humans and animals
8	<i>B. hermsii</i>	1942	<i>O. hermsii</i>	Северная Америка (Канада, западная часть США) North America (Canada, Western USA)	грызуны, олени, собаки, бурундуки, белки, человек rodents, deer, dogs, chipmunks, squirrels, humans	КВЛ, собачий боррелиоз RF, canine borreliosis
9	<i>B. parkeri</i>	1942	<i>O. parkeri</i>	Западная часть США Western USA	грызуны, лошади, человек rodents, horses, human	КВЛ RF
10	<i>B. caucasica</i>	1945	<i>O. verrucosus</i> , <i>O. asperus</i>	Восточная Европа, Украина, Азербайджан, Грузия, Армения, Ирак Eastern Europe, Ukraine, Azerbaijan, Georgia, Armenia, Iraq	грызуны, человек rodents, human	КВЛ RF
11	<i>B. harveyi</i>	1947	неизвестен unknown	Африка (Кения) Africa (Kenya)	обезьяны monkey	неизвестно unknown
12	<i>B. microti</i>	1947	<i>O. erraticus</i>	Иран, Африка, Кыргызстан, Таджикистан Iran, Africa, Kyrgyzstan, Tajikistan	человек human	КВЛ RF
13	<i>B. merionesi</i>	1948	<i>O. costalis</i> , <i>O. merionesi</i>	Северная Африка (Марокко) North Africa (Morocco)	грызуны, обезьяны rodents, monkeys	неизвестно unknown
14	<i>B. dugesii</i>	1949	<i>O. dugesi</i>	Мексика (недостаток сведений в литературе) Mexico (little information in the literature)	вероятно, грызуны rodents (possibly)	неизвестно unknown
15	<i>B. brasiliensis</i>	1952	<i>O. brasiliensis</i>	Бразилия Brazil	человек, грызуны human, rodents	КВЛ RF
16	<i>B. graingeri</i>	1953	<i>O. graingeri</i>	Восточная Африка (Кения) East Africa (Kenya)	человек, грызуны human, rodents	КВЛ RF
17	<i>B. mazzottii</i>	1956	<i>O. talaje</i> (<i>O. dugesi</i> ?)	Юго-запад США, Мексика, Центральная (Гватемала) и Южная (Эквадор, Колумбия, Венесуэла, Аргентина, Бразилия) Америка Southwest USA, Mexico, Central (Guatemala) and South (Ecuador, Colombia, Venezuela, Argentina, Brazil) America	грызуны, броненосцы, птицы, летучие мыши, обезьяны, человек rodents, armadillos, birds, bats, monkeys, human	КВЛ RF
18	<i>B. tillae</i>	1961	<i>O. zumpti</i>	Южная Африка Южная Африка	грызуны rodents	неизвестно unknown
19	<i>B. baltazardii</i>	1979	неизвестен (<i>O. tholozani</i> в лабораторных экспериментах) unknown (<i>O.</i> <i>tholozani</i> in laboratory experiments)	Иран Iran	человек human	КВЛ, тромбо- цитопениче- ская сыпь RF, thrompo- cytopenic rash
20	<i>B. coriaceae</i>	1987	<i>O. coriaceus</i>	Западная часть США Western USA	грызуны, олени (колумбийский чернохвостый олень) rodents, deer (Colombian mule deer)	неизвестно для челове- ка, эпизоотиче- ский аборт крупного рогатого скота unknown for human, epizootic abortion of cattle

№	Вид Species	Год открытия Opening year	Известный переносчик Known vector	Известное географическое рас- пространение клещей-перенос- чиков Known geographic distribution of tick vectors	Резервуар Reservoir	Заболевание у человека и животных Diseases of humans and animals
Возбудитель боррелиозной возвратной лихорадки, переносимый человеческими вшами The causative agent of relapsing fever carried by human lice						
21	<i>B. recurrentis</i>	1874	<i>Pediculus humanus</i>	ранее – Африка, Южная Америка, Европа и Азия, в настоящее время – Африка (Эфиопия, Судан) previously – Africa, South America, Europe and Asia, now - Africa (Ethiopia, Sudan)	человек human	эпидеми- ческий воз- вратный тиф epidemic relapsing fever
Возбудитель птичьего боррелиоза The causative agent of avian borreliosis (recurrent fever)						
22	<i>B. anserina</i>	1891	<i>Argas miniatus, Argas persica, Argas reflexus</i>	во всем мире worldwide	различные виды птиц different types of birds	неизвестно для человека, пти- чий боррелиоз (смертельное заболевание для гусей, уток, индеек и кур) unknown for human, avian borreliosis (a deadly disease for geese, ducks, turkeys and chickens)
Новые виды (кандидатные виды) боррелий, предложенные в группу возвратных лихорадок New species (candidate species) of borrelia, proposed in the group of recurrent fevers						
23	<i>Candidatus B. mvumii</i>	2004	<i>O. porcinus</i>	Танзания Tanzania	человек human	КВЛ RF
24	<i>Candidatus B. texasensis</i>	2005	<i>Dermacentor variabilis</i>	Техас, США Texas, USA	койоты, собаки coyotes, dogs	неизвестно unknown
25	<i>Candidatus B. johnsonii</i>	2009	<i>Carios kelleyi</i>	Северная Америка North America	летучие мыши, человек bats, human	КВЛ, смертельная инфекция у летучих мышей RF, deadly infection in bats
26	<i>Candidatus B. algerica</i>	2015	неизвестен unknown	Северная Африка (Алжир) North Africa (Algeria)	человек human	КВЛ RF
27	<i>Candidatus B. kalaharica</i>	2016	<i>O. savignyi</i>	Нигерия, Южная Африка (Намибия, Ботсвана?) Nigeria, South Africa (Namibia, Botswana?)	человек human	КВЛ RF
28	<i>Candidatus B. fainii</i>	2020	<i>O. faini</i>	Восточный Китай, Замбия Eastern China, Zambia	летучие мыши <i>Myotis</i> , человек <i>Myotis</i> bats, human	КВЛ RF
Известные виды боррелий группы возвратных лихорадок, переносимые твердотельными клещами Known <i>Borrelia</i> species of the RF group carried by hard ticks						
29	<i>B. theileri</i> (филогенетиче- ски близок к <i>B. lonestari</i>)	1903	<i>Rhipicephalus decoloratus, Rhipicephalus evertsi, Rhipicephalus (Boophilus) australis, Rhipicephalus (Boo- philus) micropu, Rhipicephalus geigy?</i>	Южная Африка (Мали), Австралия, Северная (Мексика) и Южная (Бразилия) Америка, Европа South Africa (Mali), Australia, North (Mexico) and South (Brazil) America, Europe	жвачные животные (крупный рогатый скот), лошади, козы, овцы ruminants (cattle), horses, goats, sheep	неизвестно для человека, возбудитель боррелиоза крупного ро- гатого скота unknown for human, the causative agent of bor- reliosis in cattle

№	Вид Species	Год открытия Opening year	Известный переносчик Known vector	Известное географическое рас- пространение клещей-перенос- чиков Known geographic distribution of tick vectors	Резервуар Reservoir	Заболевание у человека и животных Diseases of humans and animals
30	<i>B. miyamotoi</i>	1995	<i>Ixodes persulcatus</i> , <i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes ricinus</i>	Япония, Россия, США, Европа, Азия Japan, Russia, USA, Europe, Asia	грызуны, птицы, человек rodents, birds, humans	КВЛ RF
31	<i>B. lonestari</i>	1996	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Carios capensis</i> . <i>B. lonestari</i> - подобный вид обнару- жен в клещах <i>Haemaphysalis</i> в Японии; <i>Haemaphysalis punctata</i> и <i>Rhipicephalus sanguineus</i> в Португалии <i>B. lonestari</i> - similar species found in <i>Haemaphysalis</i> ticks in Japan; <i>Haemaphysalis punctata</i> and <i>Rhipicephalus sanguineus</i> in Portugal	Юго-восток и юг США (вероятно, данный вид имеет более широкое распространение в мире) Southeast and south of the United States (probably, this species is more widespread in the world)	грызуны, олени, свиньи, некоторые виды птиц rodents, deer, pigs, some types of birds	Лаймо- подобное заболевание, болезнь Ма- стера (южная Лайм- болезнь, юж- ная клеще- вая сыпь) Lyme-like disease, Master's disease (southern Lyme disease, southern tick- borne rash)
Третий филогенетический кластер (клада) рода <i>Borrelia</i> , ассоциированный с рептилиями (REP) Third phylogenetic cluster (clade) of the genus <i>Borrelia</i>						
32	<i>B. turcica</i>	2004	<i>Hyalomma aegyptium</i>	Турция, Румыния Turkey, Romania	рептилии (черепахи) reptiles (turtles)	неизвестно unknown
33	<i>Candidatus B. tachyglossi</i>	2017	<i>Bothriocroton concolor</i> , <i>Ixodes holocyclus</i>	Австралия, Папуа-Новая Гвинея Australia, New Guinea	короткоклювые ехидны short-billed echidnas	неизвестно unknown
34	<i>Candidatus B. mahuryensis</i>	2020	<i>Amblyomma longirostre</i> , <i>Amblyomma geayi</i> , <i>Amblyomma maculatum</i>	Французская Гвиана, Бразилия, Южная, Центральная и Северная Америка (США) French Guiana, Brazil, South, Central and North America (USA)	различные виды птиц, включая се- мейство воробы- ных; различные неотропические виды млекопита- ющих (дикообразы, ленивцы); крупный рогатый скот various bird species including the passerine family; various neotropical species of mammals (porcupines, sloths); cattle	неизвестно unknown
Отдельная монофилетическая ветвь (африканская) Separate monophyletic branch (African)						
35	<i>Borrelia</i> spp.?	2013	<i>Amblyomma cohaerens</i>	Эфиопия (данных недостаточно) Ethiopia (not enough data)	крупный рогатый скот cattle	неизвестно unknown
36	<i>Candidatus B. africana</i>	2016	<i>Amblyomma variegatum</i>	Западная Африка (Кот-д'Ивуар, Гвинея) West Africa (Cote d'Ivoire, Guinea)	неизвестно unknown	неизвестно unknown
37	<i>Candidatus B. ivorensis</i>	2016	<i>Amblyomma variegatum</i>	Западная Африка (Кот-д'Ивуар, Гвинея) West Africa (Cote d'Ivoire, Guinea)	неизвестно unknown	неизвестно unknown

№	Вид Species	Год открытия Opening year	Известный переносчик Known vector	Известное географическое рас- пространение клещей-перенос- чиков Known geographic distribution of tick vectors	Резервуар Reservoir	Заболевание у человека и животных Diseases of humans and animals
Иные Others						
38	<i>B. davisii</i> (предложен) (suggested)	2005	Точно неизвестен, найден в <i>Ixodes</i> <i>scapularis</i> Unknown for sure, found in <i>Ixodes</i> <i>scapularis</i>	Калифорния, США California, USA	грызуны rodents	неизвестно unknown
39	<i>Candidatus</i> <i>B. javanense</i>	2021	<i>Amblyomma</i> <i>javanense</i>	Южный Китай South China	панголины pangolins	неизвестно unknown

Примечание: *O. (сокр)* - *Ornithodoros*

осведомленность об эпидемиологии клещевых боррелиозных возвратных лихорадок. Эти долгоживущие (до 20 лет и даже более) «убежищные» клещи имеют очень короткий период кормления, а при отсутствии подходящего прокормителя/хозяина способны к длительному голоданию. В отличие от иксодовых твердотельных клещей, исследование аргазид сопряжено со сложностями их сбора, что объясняет отсутствие корректных сведений по их распространению.

На классификацию возбудителей КВЛ долгое время оказывала концепция специфических отношений членистоногих-спирохет, которая строилась по принципу «один вид бактерий – один вектор» [22]. Однако в исследованиях других авторов сообщалось об иных ассоциациях клещей-спирохет, противоречащих парадигме специфичности векторов [23,24]. Кроме того, в последнее время обнаружены виды боррелий группы RF, паразитирующих в твердотельных клещах (роды *Ixodes*, *Rhipicephalus* и *Amblyomma*), а некоторые виды, например, *B. lonestari* и *B. lonestari*-подобные виды, переносятся как иксодовыми, так и аргасовыми клещами [25–27]. Следует отметить, что участие твердотельных клещей в передаче боррелий-возбудителей КВЛ потенциально расширяет ареал их распространения, а высокое генетическое сродство с *B. recurrentis* таких видов как *B. microti* и *B. duttonii* не исключает потенциальную возможность передачи последних не только клещами, но и вшами [28–30].

В большинстве случаев виды боррелий клуды RF получали свои названия от конкретного вида клеща, установленного впервые в качестве переносчика. На сегодня известно, что клещи семейства *Argasidae* рода *Ornithodoros* (*Alectorobius*) переносят большинство видов боррелий группы [31]. Некоторые забытые возбудители возвратных лихорадок были фактически открыты заново (*B. merionesi*, *B. baltazardi*, *B. latyschewii*) [24].

КВЛ регистрируют на всех континентах, исключая Антарктиду; эндемичными признаются западная

часть Соединенных Штатов Америки, южная часть Британской Колумбии, регионы плато Мексики, Центральной и Южной Америки, Средиземноморья, Центральной Азии и большая часть Африки [32,33]. На территории РФ и стран бывшего СССР практически отсутствуют задокументированные и подтвержденные случаи КВЛ, за исключением иксодового боррелиоза, вызываемого *B. myamotoi*. Описаны случаи КВЛ у европейских путешественников, вернувшихся из стран Центральной Азии (Республики Узбекистан, Кыргызской Республики и Республики Таджикистан) и Кавказского региона, которые были вызваны инфицированием *B. persica* [34,35] и *B. microti* [36]. Зарегистрированы случаи возвратных лихорадок на Украине, обусловленных инфицированием *B. caucasica* [37]. В целом следует отметить отсутствие настороженности со стороны врачей-инфекционистов к боррелиозным возвратным лихорадкам.

Наши знания о географическом распространении аргазид – основных известных на сегодня переносчиков (векторов) – на территории бывшего СССР, к сожалению, остались на уровне 60-х годов прошлого столетия. Ареалы обитания аргасовых клещей пролегают от г. Владивостока до границ северной и южной Молдавии, проходя через восточные и забайкальские степи, страны Центральной Азии (Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Узбекистан, Республика Туркменистан, Республика Таджикистан), Северный Кавказ, Закавказье, Южную Украину [38]. Известно, что клещи рода *Ornithodoros* на территории бывшего СССР обнаруживали на участках, входящих в зону от 350 до 480 северной широты и от 290 до 890 восточной долготы [39].

На территории стран бывшего СССР наиболее часто встречаются клещи *O. papillipes* и *O. verrucosus*, являющиеся переносчиками возбудителей КВЛ. Кавказский клещ *O. verrucosus* (*Alectorobius asperus*) распространен на территории республик Грузия, Армения и Азербайджан,

юге Украины, в Ставропольском и Краснодарском краях, в Дагестанской и Чеченской республиках. Поселковый клещ *O. papillipes* (синоним – *O. tholozani*) широко распространен в Средней и Западной (Передней) Азии. Несколько меньшее значение как переносчики имеют клещи *O. coniceps*, *O. capensis*, *O. alactagalis*, *O. choldkovskiy*, *O. tartakovskiy*, *O. nereensis*. В Кавказском регионе также обитают аргасовые клещи, относящиеся к европейской группе *erraticus* (*O. alactagalis*, *O. pavlovskiy* и *O. lahorensis*) [40].

Большинство возбудителей КВЛ поддерживаются в энзоотических циклах: присутствие их среди людей или домашних животных является случайным, и, как правило, оно обусловлено контактами с мелкими млекопитающими и их клещевыми эктопаразитами, в отличие от их обычных резервуаров – диких животных [41]. Возбудители КВЛ обнаружены в крови собак, кошек [42], беличьих обезьян, оленей-мулов, опоссумов и броненосцев, крупного рогатого скота, овец, коз и лошадей [43–45], домашних свиней [46], диких птиц, включая морских [47–49], грызунов, бурундуков, белок, кроликов, сов [50], летучих мышей [51–53], ехидн [17], черепах [4], питонов и ящериц, пингинов [54]. Для ряда домашних и диких животных КВЛ является потенциально смертельной инфекцией. Высокая встречаемость боррелий клады RF у животных, отмеченная в последние годы во многих исследованиях, является показателем широкого распространения этих возбудителей, который для ряда регионов носят почти убиквитарный характер.

Следует также отметить, что ареал распространения аргасовых клещей мог претерпеть значительные изменения. Согласно данным Росгидромета, на территории России в последние десятилетия потепление климата происходило быстрее и масштабнее (в 2,5 раза интенсивнее), чем в среднем по земному шару [55], а это, в свою очередь, могло привести к расширению ареалов распространения не только иксодовых клещей [56], но и аргасовых. Косвенным подтверждением этому могут служить данные Россельхознадзора, свидетельствующие о значительном росте числа регистрации случаев африканской чумы свиней (АЧС) в последние годы, причем не только среди домашних свиней, но и диких кабанов. Вирус переносится клещами рода *Ornithodoros* [40], чем обусловлен наш интерес к этой, казалось бы, исключительно ветеринарной проблеме. Отмечается быстро прогрессирующее расширение ареала заболевания АЧС с 2012–2013 гг. на север РФ. Изменение климата могло отразиться на увеличении численности или активности клещей рода *Ornithodoros*, восприимчивых

животных и/или на перераспределении их миграционных потоков. В настоящее время неблагополучными по АЧС на европейской территории РФ считаются не только Северо-Кавказский и Южный федеральные округа, но и большинство областей Приволжского, Центрального, Северо-Западного федеральных округов [57].

Заключение

КВЛ по-прежнему остаются заболеваниями, в исследовании которых имеются существенные пробелы. Генетическое и географическое разнообразие боррелий требует глубокого изучения экологии и эпидемиологии заболеваний, вызываемых ими. Представления о большинстве возбудителей и их экологических нишах в отсутствие серьезных исследований остались на уровне прошлого столетия. Сохранению эпидемического потенциала клещевых возвратных лихорадок могут способствовать климатические изменения, а также мало изученные адаптационные механизмы боррелий к кругу вероятных переносчиков. Следует особенно обратить внимание на адаптационные механизмы боррелий клады RF и смежных с ней групп к твердотельным иксодовым клещам. Необходимо также учитывать, что на одном прокормителе, особенно на грызунах, могут паразитировать как иксодовые, так и аргасовые клещи, что не исключает естественную контаминацию клещей-переносчиков разными патогенными для человека видами боррелий. Не исключено, что в странах с умеренным климатом клиническая картина у больного с характерными для КВЛ симптомами, и, прежде всего, с наличием рецидивирующей лихорадки, может быть обусловлена не только инфицированием *B. miyamotoi*.

Для подтверждения случаев КВЛ с расшифровкой этиологии заболевания требуются серьезные исследовательские работы с привлечением заинтересованных специалистов профильных научных институтов с необходимым для этого набором диагностических методов в арсенале. Окончательный вывод об этиологическом источнике заболевания можно сделать только при использовании высокодискриминирующих методов диагностики на основе секвенирования и филогенетического анализа, что затруднительно в повседневной практике.

Несомненно, таксономия возбудителей боррелиозных возвратных лихорадок и близких геновидов будет претерпевать закономерные изменения по мере увеличения числа исследований изолятов с применением современных методов диагностики. Изучение патогенности боррелий группы RF и филогенетически близких видов имеет важное значение для практического здравоохранения.

Литература/References

1. LPSN bacterio.net. Available at: <https://lpsn.dsmz.de/search?word=Borrelia>. Accessed: 25 Sep. 2021.
2. Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2014 Jun;105(6):1049–72. doi: 10.1007/s10482-014-0164-x

3. Margos G, Marosevic D, Cutler S, et al. There is inadequate evidence to support the division of the genus *Borrelia*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2017 Apr;67(4):1081–1084. doi: 10.1099/ijsem.0.001717.4
4. E.S. Güner, M. Watanabe, N. Hashimoto, et al. *Borrelia turcica* sp. nov., isolated from the hard tick *Hyalomma aegyptium* in Turkey. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol*. 2004; 54 (5):1649–52.
5. Loh, SM, Goffton, A.W., Lo, N., et al. Novel *Borrelia* species detected in echidna ticks, *Bothriocroton concolor*, in Australia. *Parasites Vectors*. 2016; 9, 339. doi: 10.1186/s13071-016-1627-x
6. Loh SM, Gillett A, Ryan U, et al. Molecular characterization of *Candidatus Borrelia taylori* (family Spirochaetaceae) in echidna ticks, *Bothriocroton concolor*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2017 Apr; 67(4):1075–1080. doi: 10.1099/ijsem.0.001929
7. Panetta J.L., Sima R., Calvani N.E.D., et al. Reptile-associated *Borrelia* species in the goanna tick (*Bothriocroton undatum*) from Sydney, Australia. *Parasites Vectors*. 2017;10, 616. doi: 10.1186/s13071-017-2579-5
8. Takano A, Goka K, Une Y, et al. Isolation and characterization of a novel *Borrelia* group of tick-borne borreliae from imported reptiles and their associated ticks. *Environmental Microbiology*. 2010 Jan; 12(1):134–46. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.02054.x
9. Goffton AW, Margos G, Fingerle V, et al. Genome-wide analysis of *Borrelia turcica* and *Candidatus Borrelia taylori* shows relapsing fever-like genomes with unique genomic links to Lyme disease *Borrelia*. *Infect Genet Evol*. 2018 Dec; 66:72–81. doi: 10.1016/j.meegid.2018.09.013.
10. Binetruy F, Garnier S, Boulanger N., et al. A novel *Borrelia* species, intermediate between Lyme disease and relapsing fever groups, in neotropical passerine-associated ticks. *Sci Rep*. 2020; 10, 10596. doi: 10.1038/s41598-020-66828-7
11. Lee JK, Smith WC, McIntosh C, et al. Detection of a *Borrelia* species in questing Gulf Coast ticks, *Amblyomma maculatum*. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014;5(4):449–452. doi:10.1016/j.ttbdis.2014.02.004
12. Trinachartvanit W, Hirunkanokpun S, Sudsangiem R, et al. *Borrelia* sp. phylogenetically different from Lyme disease- and relapsing fever-related *Borrelia* spp. in *Amblyomma varanense* from Python reticulatus. *Parasites Vectors*. 9, 359 (2016). doi: 10.1186/s13071-016-1629-8
13. Takano A, Fujita H, Kadosaka T, et al. Characterization of reptile-associated *Borrelia* sp. in the vector tick, *Amblyomma geoemydae*, and its association with Lyme disease and relapsing fever *Borrelia* spp. *Environ Microbiol Rep*. 2011 Oct;3(5):632–7. doi: 10.1111/j.1758-2229.2011.00280.x
14. Mediannikov O, Abdissa A, Socolovschi C, et al. Detection of a new *Borrelia* species in ticks taken from cattle in Southwest Ethiopia. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2013 Apr;13(4):266–9. doi: 10.1089/vbz.2011.0874.
15. Kaenkan W, Nooma W, Chelong IA, et al. Reptile-associated *Borrelia* spp. In *Amblyomma* ticks, Thailand. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2020 Jan;11(1):101315. doi: 10.1016/j.ttbdis.2019.101315
16. Buniks J, Barbour AG. Third *Borrelia* species in white-footed mice. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1150–1151. doi:10.3201/eid1107.041355
17. Bao-Gui Jiang, Ai-Qiong Wu, Jia-Fu Jiang, et al. Molecular Detection of Novel *Borrelia* Species, *Candidatus Borrelia javanense*, in *Amblyomma javanense* Ticks from Pangolins // *Pathogens*. 2021 Jun; 10(6): 728. doi: 10.3390/pathogens10060728
18. Loh SM, Goffton A.W., Lo N., et al. Novel *Borrelia* species detected in echidna ticks, *Bothriocroton concolor*, in Australia. *Parasites Vectors*. 2016; 9, 339. doi: 10.1186/s13071-016-1627-x
19. Ehououd CB, Yao KP, Dahmani M, et al. Multiple Pathogens Including Potential New Species in Tick Vectors in Côte d'Ivoire. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):e0004367. doi: 10.1371/journal.pntd.0004367
20. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1816–23. doi:10.3201/eid1710.101474
21. Estrada-Peña A, Álvarez-Jarreta J, Cabezas-Cruz A. Reservoir and vector evolutionary pressures shaped the adaptation of *Borrelia*. *Infect Genet Evol*. 2018; 66:308–318. doi: 10.1016/j.meegid.2018.03.023
22. Wang G, Liveris D, Mukherjee P, et al. Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi*. *Curr Protoc Microbiol*. 2014;34:12C.5.1–12C.5.31. doi:10.1002/9780471729259.mc12c05s34
23. Bouattour A, Garnier M, M'Ghirbi Y, et al. *Borrelia crocidurae* infection of *Ornithodoros erraticus* (Lucas, 1849) ticks in Tunisia. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010 Nov;10(9):825–30. doi: 10.1089/vbz.2009.0151.
24. Trape J-F, Diatta G, Amathau C, et al. The Epidemiology and Geographic Distribution of Relapsing Fever Borreliosis in West and North Africa, with a Review of the *Ornithodoros erraticus* Complex (Acari: Ixodida). *PLoS ONE*. 2013;8(11):e78473. doi:10.1371/journal.pone.0078473
25. Reeves WK, Loftis AD, Sanders F, et al. *Borrelia, Cooxiella, and Rickettsia in Carios capensis* (Acari: Argasidae) from a brown pelican (*Pelecanus occidentalis*) rookery in South Carolina, USA. *Exp Appl Acarol*. 2006;39(3–4):321–9. doi: 10.1007/s10493-006-9012-7.
26. Lee K, Takano A, Taylor K, et al. A relapsing fever group *Borrelia* sp. similar to *Borrelia lonestari* found among wild sika deer (*Cervus nippon yessoensis*) and *Haemaphysalis* spp. ticks in Hokkaido, Japan. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014 Oct; 5(6):841–7. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.06.006.
27. Nunes M, Parreira R, Maia C, et al. Molecular identification of *Borrelia* genus in questing hard ticks from Portugal: Phylogenetic characterization of two novel Relapsing Fever-like *Borrelia* sp. *Infect Genet Evol*. 2016 Jun;40:266–74. doi: 10.1016/j.meegid.2016.03.008.
28. Naddaf S.R., Ghazinezhad B., Bahramali G., et al. Phylogenetic Analysis of the Spirochete *Borrelia microti*, a Potential Agent of Relapsing Fever in Iran. *J Clin Microbiol*. 2012 Sep; 50(9): 2873–76. doi: 10.1128/JCM.00801-12
29. Lescot M, Audic S, Robert C, et al. The genome of *Borrelia recurrentis*, the agent of deadly louse-borne relapsing fever, is a degraded subset of tick-borne *Borrelia duttonii*. *PLoS Genet*. 2008 Sep 12;4(9):e1000185. doi: 10.1371/journal.pgen.1000185.
30. Scott JC, Wright DJM, Cutler SJ. Typing African relapsing fever spirochetes. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):1722–29. doi:10.3201/eid111.050483
31. Goubau PF. Relapsing fevers. A review. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1984; 64: 335–64.
32. Jean-François Trape, Georges Diatta, Céline Amathau, et al. The Epidemiology and Geographic Distribution of Relapsing Fever Borreliosis in West and North Africa, with a Review of the *Ornithodoros erraticus* Complex (Acari: Ixodida). *PLoS ONE*. 2013;8(11):e78473. doi:10.1371/journal.pone.0078473
33. Colin de Verdier N, Hamane S, Assoum MV, et al. Tick-borne relapsing fever caused by *Borrelia persica*, Uzbekistan and Tajikistan. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(7):1325–27. doi:10.3201/eid1707.101894
34. Muigg V, Seth-Smith H, Goldenberger D, et al. Tick-Borne Relapsing Fever Caused by *Borrelia persica* in Traveler to Central Asia, 2019. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(4):824–6. doi:10.3201/eid2604.191771
35. Mancini F, Innocenti P, Baumgartner M, et al. *Borrelia microti* infection in an Italian woman returning from Kyrgyzstan and Tajikistan. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May-Jun;35:101448. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.07.004
37. Filatov S, Krishnavajhala A, Armstrong BA, et al. Isolation and Molecular Characterization of Tick-Borne Relapsing Fever *Borrelia* Infecting *Ornithodoros* (Pavlovskyella) verrucosus Ticks Collected in Ukraine. *J Infect Dis*. 2020 Feb 18; 221(5):804–11. doi: 10.1093/infdis/jiz500.
38. Talagrand-Reboul E, Boyer PH, Bergström S, et al. Relapsing Fevers: Neglected Tick-Borne Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Apr 4;8:98. doi: 10.3389/fcimb.2018.00098.
39. Filippova N.A. Fauna of the USSR, arachnids. T.4. Issue 3. Argasidae. Moscow: Nauka; 1966. (In Russ).
40. Makarov V.V., Sukharev O.I., Litvinov O.B. Sistema «Kleshchi roda Ornithodoros – virus afrikanskoy chumy sviney»: bioekologiya, virusologiya, epizootologiya. *Veterinarnaya patologiya*. 2011; 3:18–29. (In Russ).
41. Kerabayev E.B. Krovosushchiye kleshchi semeystva Argasidae sanestrini 1890 na territorii byvshego SSSR. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal*. 2012;2:16–29. (In Russ).
42. McCall PJ, Hume JC, Motshagwa K, et al. Does tick-borne relapsing fever have an animal reservoir in East Africa? *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007 Winter;7(4):659–66. doi: 10.1089/vbz.2007.0151.
43. Baneth G., Nachum-Biala Y., Halperin T., et al. *Borrelia persica* infection in dogs and cats: clinical manifestations, clinicopathological findings and genetic characterization. *Parasites Vectors*. 2016; 9, 244. doi: 10.1186/s13071-016-1530-5
44. Lopez JE, Krishnavajhala A, Garcia MN, et al. Tick-Borne Relapsing Fever Spirochetes in the Americas [published correction appears in *Vet Sci*. 2019 Dec 04;6(4)]. *Vet Sci*. 2016;3(3):16. doi:10.3390/vetsci3030016
45. McCoy BN, Maiga O, Schwan TG. Detection of *Borrelia theileri* in *Rhipicephalus geigy* from Mali. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014 Jun;5(4):401–3. doi: 10.1016/j.ttbdis.2014.01.007.
46. Walker RL, Read DH, Hayes DC, et al. Equine abortion associated with the *Borrelia parkeri*-B. *turicatae* tick-borne relapsing fever spirochete group. *J Clin Microbiol*. 2002 Apr;40(4):1558–62. doi: 10.1128/JCM.40.4.1558-1562.2002.
47. Takano A, Muto M, Sakata A, et al. Relapsing fever spirochete in seabird tick, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1528–30. doi:10.3201/eid1509.090459
48. Scott MC, Rosen ME, Hamer SA, et al. High-prevalence *Borrelia miyamotoi* infection among [corrected] wild turkeys (*Meleagris gallopavo*) in Tennessee. *J Med. Entomol*. 2010 Nov;47(6):1238–42. doi: 10.1603/me10075.
49. Hamer, S.A., Hickling, G.J., Keith, R., et al. Associations of passerine birds, rabbits, and ticks with *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia andersonii* in Michigan, U.S.A. *Parasites Vectors*. 2012; 5,231. doi: 10.1186/1756-3305-5-231.
50. Fischer RJ, Johnson TL, Raffel SJ, et al. Identical strains of *Borrelia hermsii* in mammal and bird. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(12):2064–6. doi:10.3201/eid1512.090792
51. Schwan TG, Raffel SJ, Schrumpp ME, et al. Characterization of a novel relapsing fever spirochete in the midgut, coxal fluid, and salivary glands of the bat tick *Caros kelleyi*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2009; 9(6):643–7. doi:10.1089/vbz.2008.0177
52. Evans NJ, Bown KJ, Timofte D, et al. Fatal Borreliosis in Bat Caused by Relapsing Fever Spirochete, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(8):1331–1333. doi:10.3201/eid1508.090475.
53. Socolovschi C, Kernif T, Raoult D, et al. *Borrelia*, *Rickettsia*, and *Ehrlichia* species in bat ticks, France, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(12):1966–75. doi:10.3201/eid1812.111237
54. Yabsley MJ, Parsons NJ, Horne EC, et al. Novel relapsing fever *Borrelia* detected in African penguins (*Spheniscus demersus*) admitted to two rehabilitation centers in South Africa. *Parasitol Res*. 2012 Mar;110(3):1125–30. doi: 10.1007/s00436-011-2602-2.
55. Rosgidromet, 2017: Doklad o klimaticheskikh riskakh na territorii Rossiyskoy Federatsii. Available at: <https://meteinfo.ru/images/media/books-docs/klim-riski-2017.pdf>. Accessed: 25 Sep 2021. (In Russ).
56. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. *Parasit Vectors*. 2013 Jan 2;6:1. doi: 10.1186/1756-3305-6-1.
57. Informatsiya ob epizooticheskoy situatsii po afrikanskoy chume sviney v Rossii. Informatsiya ob epizooticheskoy situatsii po afrikanskoy chume sviney v Rossii. Available at: <https://svsps.gov.ru/svps/asf/chronology/>. Accessed: 25 Sep 2021. (In Russ).

Об авторах

- Татьяна Александровна Чеканова – к. б. н., заведующая лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>.
- Игорь Николаевич Манзенюк – к. м. н., помощник директора по научной работе, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (926) 296-06-04, manzenyuk@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-1146-1430>.

Поступила: 27.09.2021. Принята к печати: 05.12.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Tatiana A. Chekanova – Cand. Sci. (Bio.), Head of Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>.
- Igor N. Manzenyuk – Cand. Sci. (Med.), Aide to Director of Institute (Scientific work), Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. +7 (926) 296-06-04, manzenyuk@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-1146-1430>.

Received: 27.09.2021. Accepted: 05.12.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

**РЕЗОЛЮЦИЯ
Всероссийской научно-практической конференции
с международным участием
«Актуальные проблемы эпидемиологии
инфекционных
и неинфекционных болезней:
эпидемиологические, организационные
и гигиенические аспекты»
20–22 октября 2021 г., Москва**

В работе Конференции приняли участие 4384 человека, в их числе врачи различных специальностей, медицинские сестры и организаторы сестринского дела, специалисты Минздрава России, Роспотребнадзора, Росздравнадзора, научно-исследовательских институтов различных ведомств, высших учебных заведений и коммерческих структур, члены профессионального сообщества Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»). Среди участников Конференции были представители субъектов РФ всех федеральных округов страны, а также зарубежные коллеги из Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Молдова, США, Узбекистана, Франции.

За три дня Конференции заслушан 241 доклад, проведено 1 пленарное и 19 секционных заседаний, 14 симпозиумов, представлены 4 проблемные лекции. Секционное заседание «Теоретические, методические и практические аспекты современной эпидемиологии» было посвящено 90-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского Университета.

В ходе Конференции проведены: общее собрание членов НП «НАСКИ», заседания Учебно-методических комиссий по гигиене, микробиологии, общественному здоровью и здравоохранению, эпидемиологии.

В рамках программы Конференции состоялся VII национальный Конгресс по школьной и университетской медицине с международным участием «Школьная и университетская медицина, гигиена в национальных проектах «Здравоохранение» и «Демография».

Подведены итоги Конкурса электронных постеров молодых ученых (студентов, магистрантов, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников) по четырем научным направлениям: гигиена; микробиология, вирусология, иммунология; общественное здравоохранение; эпидемиология.

Были организованы учебные мероприятия, аккредитованные Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России по 37 врачебным и 12 сестринским специальностям. Участники учебных мероприятий, прошедшие контроль присутствия по времени, получают Свидетельство уставленного образца о начислении 6 образовательных кредитов за каждый день Конференции по истечению 14 дней от ее начала.

Материалы Конференции опубликованы в научно-практическом журнале перечня ВАК «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика» (Scopus), а также в научном электронном «Журнале МедиАль».

В время Конференции работала виртуальная выставка современного медицинского оборудования, медицинских изделий, средств и технологий профилактики инфекций (17 участников).

Конференция носила мультидисциплинарный характер, что нашло отражение в тематике докладов. Ключевыми тематическими направлениями Конференции стали современные вызовы в области профилактической медицины, теоретические, методические и практические аспекты современной эпидемиологии, укрепление здоровья населения на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, профилактика актуальных инфекционных и неинфекционных заболеваний.

На пленарном заседании, а также нашли отражение в секционных сообщениях темы: влияние пандемии COVID-19 на здоровье населения, систему здравоохранения; эпидемический процесс инфекционных и актуальных неинфекционных болезней; управление рисками здоровью обучающихся; актуальные вопросы медицины труда; перспективы научных исследований в сфере медицины окружающей среды; вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний и обеспечение приверженности населения иммунопрофилактике.

Тема организации эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи и практическим аспектам профилактики ИСМП была освещена в отдельных секционных заседаниях.

Несколько тематических секций и симпозиумов были посвящены эпидемиологии и профилактике актуальных неинфекционных болезней, гигиеническим аспектам и оценке факторов среды обитания с учетом цифровизации деятельности в условиях пандемии COVID-19.

В работе секции медицинских сестер были рассмотрены вопросы профилактики инфекционных заболеваний в профессиональной деятельности среднего медицинского персонала.

В рамках Конференции были проведены симпозиумы посвященные актуальным вопросам микробиологии, иммунологии и иммунопрофилактики; военной эпидемиологии.

Не остались без внимания участников Конференции нормативно-правовые аспекты, проблемы клиники и лечения инфекционных болезней, COVID-19, разработки и совершенствования методов диагностики и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней.

Заслушав и обсудив представленные доклады, участники Конференции постановили:

- Содействовать разработке новых подходов к профилактике и совершенствованию системы эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи.
- Посвятить памяти профессора Зуевой Людмилы Павловны секции/симпозиумы по вопросам ИСМП на конференции НАСКИ в г. Севастополе в апреле 2022 г.
- Учредить премию имени профессора Зуевой Людмилы Павловны за выдающиеся достижения в области профилактики ИСМП для практикующих врачей-эпидемиологов.
- Рекомендовать НП НАСКИ:
- провести исследование по оценке влияния средств индивидуальной защиты на здоровье медицинских работников
- актуализировать и разработать пакет клинических (методических) рекомендаций по различным аспектам профилактики ИСМП
- провести школы, вебинары, тренинги, update НАСКИ в регионах России по проблемам приверженности вакцинопрофилактике, дезинфекции в медицинских организациях, эпидемиологической безопасности медицинской деятельности
- организовать многоцентровое исследование кадрового потенциала эпидемиологической службы и приверженности врачей различных специальностей принципам доказательной медицины
- провести многоцентровое исследование приверженности медицинских работников

и населения вакцинопрофилактике на фоне пандемии COVID-19 и разработать механизмы реализации Концепции обеспечения приверженности вакцинопрофилактике с учетом междисциплинарного взаимодействия и внедрить ее в практику

- участвовать в методической подготовке аккредитации специалистов
- разработать программы мотивирования и поощрения профессионального совершенствования специалистов по вопросам сферы интересов НАСКИ.

В области подготовки кадров медико-профилактического направления:

- Усилить образовательные компоненты по использованию современных физико-химических методов анализа вредных веществ и методов компьютерного моделирования и предсказания физиологической активности веществ при подготовке санитарных врачей.
- Рассмотреть возможность участия высших медицинских учебных заведений в работах по развитию интерактивных информационных систем вредных веществ.

В практическое здравоохранение:

- Рекомендовать внедрить в медицинскую практику разработанные новые социально-гигиенические критерии – индекс самоизоляции – с целью повышения адаптации населения в условиях распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также в целях дальнейшей локализации и ликвидации данной инфекции.
- При определении векторов текущей работы и потенциального развития системы здравоохранения Российской Федерации рекомендовать соблюдение принципа паритетности хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний. В условиях нарастающей значимости инфекционных заболеваний, не преуменьшать актуальность ХНИЗ.
- Разработать методические рекомендации по предупреждению инфекций, распространяющихся воздушно-аerosольным путём: административные меры, меры контроля среды обитания, индивидуальная защита органов дыхания, неспецифической и специфической защиты.
- Разработать гигиенические рекомендации по использованию разрабатываемых прототипов, имеющихся в наличии технических средств реабилитации, в т.ч. в направлении физической реабилитации, адаптивной физической культуры и адаптивного спорта.
- Рекомендовать проведение гигиенической оценки и оценки эффективности применения технических средств реабилитации (ТСР) отечественного и зарубежного производства.

С целью достижения глобальных Целей в области устойчивого развития, а также, достижения целевых показателей, соответствующих стратегиям ВОЗ и ООН в части снижения смертности и инвалидизации от вакциноуправляемых инфекций принимать активное участие в обеспечении:

- Включения в Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) всех инфекций, предусмотренных Планом мероприятий для реализации Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г., а именно: ИПВ и H1b в составе комбинированных вакцин (с 2022 г.), замещение трехвалентных вакцин против гриппа четырехвалентными противогриппозными вакцинами, менингококковой инфекции, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, папилломавирусной инфекции, бустера против коклюшной инфекции.
- Проведения пересмотра сроков внедрения в НКПП профилактики других, предусмотренных Стратегией, инфекций по мере разработки отечественных вакцин или локализации производства соответствующих препаратов – в частности, рассмотреть возможность ускорения внедрения вакцинации против менингококковой инфекции с учетом процесса локализации и социальной значимости, одной из самых высоко летальных инфекций, а также одним из трех компонентов решения программы ликвидации смертности детей от бактериальных менингитов к 2030 г.
- Включения всех инфекций, для защиты от которых существуют вакцины в НКПП по эпидемическим показаниям. Привести показания к иммунизации против менингококковой инфекции и ветряной оспы в соответствии с СанПиНом, вступившим в действие с 01.09.2021 года, предусмотреть включение ревакцинации против коклюша, расширение контингентов, подлежащих иммунизации против пневмококковой инфекции, H1b-инфекции, включение вакцинации против вируса папилломы человека.
- Активизации работы по разработке, внедрению и актуализации региональных календарей/программ вакцинопрофилактики, который приобретает особую актуальность на фоне продолжающегося распространения новой коронавирусной инфекции.
- Проведения заседания рабочей группы Экспертов по профилактике инфекционных заболеваний МЗ РФ по внесению необходимых

изменений в НКПП и НКПП по эпидемическим показаниям не реже 2 раз в год.

- Создания информационной поддержки расширения НКПП, в первую очередь, медицинскими работниками. Ввести вопросы по вакцинопрофилактике, включая обеспечение приверженности, в образовательные и профессиональные стандарты врачей всех специальностей, а также в программные вопросы аттестации и первичной и специализированной аккредитации специалистов.

Рекомендовать повысить эффективность межведомственного взаимодействия с целью повышения информированности населения об основных факторах риска развития важнейших НИЗ (сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета, ХОБЛ) (с привлечением молодежных волонтерских движений (в т.ч. – волонтеров-студентов медицинских ВУЗов), использованием средств массовой информации, социальных сетей и др.).

С целью совершенствования методов профилактики осложнений неинфекционных болезней, приводящих к инвалидизации пациентов и преждевременной смертности, рекомендовать активизировать деятельность Школ здоровья (для пациентов с сахарным диабетом, с гипертонической болезнью и др. заболеваниями) в медицинских организациях на амбулаторно-поликлиническом этапе, разрабатывать памятки для пациентов по рациональному питанию, обучать ведению дневников самонаблюдений и проведению контроля за своим состоянием здоровья в домашних условиях (мониторингу уровня артериального давления, использованию глюкометра и др.).

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендовать шире использовать телемедицинские технологии для безопасности медицинской деятельности, для повышения эффективности мониторинга при диспансерном наблюдении за состоянием здоровья пациентов с важнейшими неинфекционными заболеваниями (сердечно-сосудистыми болезнями, сахарным диабетом, ХОБЛ и др.), для проведения дистанционных консультаций врачами специалистами пациентов с НИЗ с целью уменьшения числа визитов в городские поликлиники и снижения риска инфицирования пациентов коронавирусной инфекцией.

Активизировать информационную деятельность НП НАСКИ по вопросам профилактики актуальных инфекционных заболеваний через сайт и социальные сети.



**9 декабря 2021 г. исполнилось 85 лет
ведущему эпидемиологу страны,
члену-корреспонденту РАН,
доктору медицинских наук, профессору
Вячеславу Васильевичу ШКАРИНУ**

В. В. Шкарин – трижды лауреат премии Нижнего Новгорода (1991, 2007, 2008). Заслуженный врач РСФСР (1978), Заслуженный деятель науки РФ (2006). Действительный член Польской академии медицины и Всемирной академии медицины Альберта Швейцера (с 2001 г.), член президиума последней с 2003 г.

Главный редактор журнала «Медицинский альманах», член редколлегии журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни», член редакционного совета «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии». До 2008 г. являлся главным редактором «Нижегородского медицинского журнала».

В 1960 г., по окончании медицинского института, был направлен на работу в Тульскую область, где занимал различные руководящие должности в здравоохранении: заместитель главного врача, главный врач Дубенской Центральной районной больницы Тульской области (1962–1964 гг.). Затем (1965–1970 гг.) работал главным врачом Областной станции переливания крови, в 1970–1987 гг. – главным эпидемиологом Тульского облздравотдела.

В 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1975 г. – докторскую диссертацию «Вопросы эпидемиологии токсоплазмоза» в Первом Московском медицинском институте имени И. М. Сеченова. В 1973–1983 гг. дважды пребывал в командировке в Алжирской Народной Демократической Республике (АНДР) – в ранге советника министра здравоохранения АНДР и руководителя контракта советских врачей-эпидемиологов и микробиологов. С 1985 г. по 1987 г. – профессор кафедры медицинской подготовки Тульского педагогического института. В 1987 г. был избран на альтернативной основе ректором – впервые среди медицинских вузов страны – Горьковского медицинского института, впоследствии – Нижегородской государственной медицинской академии, и занимал эту должность на протяжении 20 лет. В 2000–2006 гг. представитель Министерства здравоохранения РФ в Приволжском федеральном округе.

В.В. Шкарин создал нижегородскую научную эпидемиологическую школу, которая уже внесла значительный вклад в отечественную эпидемиологию. Автор концепции развития структуры и содержания современной эпидемиологии, интеграции и дифференциации в эпидемиологии, систематизации и научно-теоретического обобщения по новым инфекциям, терминологическим аспектам эпидемиологии, сочетанной инфекционной и соматической патологии (комплексной коморбидности). Под руководством В. В. Шкарина проводились фундаментальные и прикладные исследования по устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам: определение распространенности устойчивости и ее характеристик, классификация, механизмы и условия формирования, организация мониторинга. Выявлены закономерности формирования индуцированной устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам, получен Диплом за открытие (2015).

Профессиональные разработки В.В. Шкарина были удостоены четырех золотых медалей Салона инноваций и изобретений в Женеве (2009, 2000, 2011, 2012), серебряной медали Международного салона изобретений «Эврика» (2009), золотой медали Московского салона «Архимед» (2008); Вячеслав Васильевич четырежды лауреат премии Нижнего Новгорода в области «Высшая школа», «Наука», «Медицина» и почетный член Научного общества эпидемиологов и микробиологов Республики Молдова; награжден золотой медалью Международной академии авторов научных открытий и изобретений «Заслуженный изобретатель Отечества» (2012), Европейской академией естественных наук Ганновера, награждены медалью Роберта Коха (2014) и др.

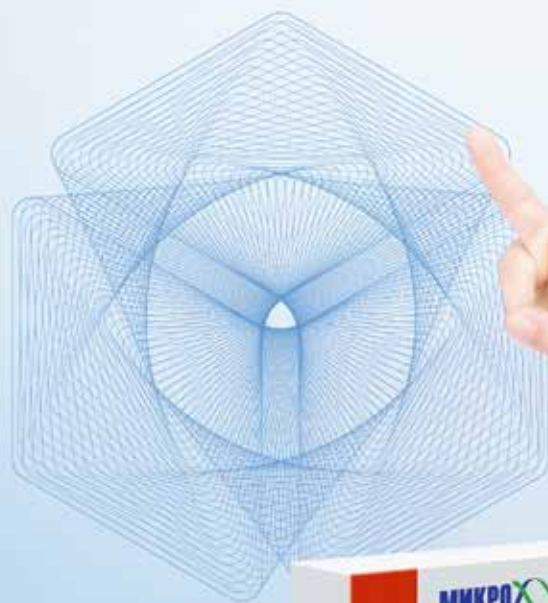
Под его началом подготовлено более 20 кандидатских и докторских диссертации. Автор более 300 научных работ, в том числе 7 монографий («Инфекции. История трагедий и побед», 2014, и др.), 1 учебника, 2 руководств, 6 патентов на изобретения.

Награжден Орденом Почета (1996) и медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2016), Отличник здравоохранения (1976). В 1999 г. Президиум РАЕН отметил его серебряной медалью им. И. П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения». Почетный гражданин Нижегородской области (2006).

Редколлегия нашего журнала искренне желает Вам активного долголетия, крепкого здоровья, неугасающей энергии, душевного равновесия и оптимизма, благополучия, новых побед и открытий!

Единственная
отечественная вакцина*

ПРОТИВ КОРИ, КРАСНУХИ И ПАРОТИТА



ВАКТРИВИР®

- ОДНА ИНЪЕКЦИЯ ОТ ТРЕХ БОЛЕЗНЕЙ
- У БОЛЬШИНСТВА ПРИВИТЫХ ВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПРОТЕКАЕТ БЕССИМПТОМНО
- ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АЛЛЕРГЕННОСТИ ПРИ СОЗДАНИИ ВАКЦИНЫ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ЭМБРИОНОВ ЯПОНСКИХ ПЕРЕПЕЛОВ

Р № ЛП – 005859 от 17 октября 2019 года



Национальный
производитель
иммунобиологических
препаратов

АО «НПО «Микроген», 127473,
г. Москва, 2-й Волконский пер., д. 10
тел.: +7 495 790 77 73
факс: +7 495 783 88 04

www.microgen.ru
Лицензия № 00313-ЛС от 17.02.2020
Информационные материалы

Для лечебно-профилактических учреждений

* Все стадии производства лекарственного препарата находятся в России

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Адасель



ПЕРВАЯ* ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В РОССИИ
комбинированная вакцина для **ревакцинации**
против **коклюша, дифтерии и столбняка**
для детей **дошкольного возраста, подростков**
и **взрослых**



Адасель включает **уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина, столбнячный компонент и бесклеточный коклюшный компонент** (с уменьшенным содержанием антигена), что позволяет проводить профилактику коклюша взрослым и детям дошкольного и школьного возраста¹

Адасель может применяться для **ревакцинации детей в 6-7 и 14 лет** в соответствии со сроками **национального календаря прививок**^{1, 2}.
Адасель можно применять одновременно с вакциной против гриппа¹

Программы ревакцинации против коклюша **способствуют снижению общей и младенческой заболеваемости коклюшем** во многих странах³

Адасель продемонстрировала хороший профиль безопасности и иммуногенности в клинических исследованиях, **имеет опыт применения более 20 лет в мире и зарегистрирована в 70 странах**⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Адасель [Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка, комбинированная, адсорбированная].
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП 023707. **СОСТАВ:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный — 5 Лf (более 20 ME), дифтерийный анатоксин, адсорбированный — 2 Лf (более 2 ME), бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая: коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный — 2,5 мкг; филумезонный гематоген (ФГА), адсорбированный — 5 мкг; актолингоны фибрилл типов 2 и 3 (ФФМ), адсорбированные — 5 мкг; пертаксин (ОПР), адсорбированный — 3 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При наличии ОРВИ, острых инфекционных заболеваний и других состояний вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** побочные реакции, представленные лихорадкой, покраснением и отеком в месте инъекции, являются системными реакциями с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости оценивали на основании следующих критериев: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ до $< 10\%$), иногда ($\geq 0,1\%$ до $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$). **РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ:** «оч»: боль, отек, покраснение. **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ:** «оч»: головная боль, тошнота, диарея, эритема, миалгия, боль в мышцах или мышечная слабость, отеки в области суставов, сыпь, увеличение лимфатических узлов. **ПРИМЕЧАНИЕ:** отмечались в следующих возрастных группах: 1 — дети, 2 — подростки, 3 — взрослые. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратиться к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125099, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.prinika.ru

*По состоянию на 15.03.2021 в соответствии с данными ГРЭС вакцина «Адасель» является первой зарегистрированной в России вакциной, которая может применяться именно для ревакцинации от дифтерии, столбняка и коклюша у лиц в возрасте с 4 до 64 лет. За более подробной информацией, пожалуйста, обратитесь к государственному реестру лекарственных средств (ГРЭС). <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Адасель ЛП 023707-2006/16 с изменениями. 2. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ДМСа России № 03-21/1258 от 10.10.2015 г. «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». 3. Zepf F., Heikinger U., Martella J. et al. Rationale for pertussis booster campaigns throughout life in Europe // Lancet Infect Dis. — 2011. — Vol. 11, № 7. — P. 557-570. 4. Внутренние данные компании.

DOC SFERA

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ