

2023

МАЙ – ИЮНЬ
MAY – JUNE

Том 22, № 3

Vol. 22, No 3

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

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

Клинико-эпидемиологическая характеристика
скарлатины в России

14

Диагностические маркеры иерсиниозов
у пациентов с воспалительными
заболеваниями кишечника

36

Результаты клинического исследования новой
отечественной трехвалентной вакцины против
гепатита В «Бубо®-Унигеп»

70

Популяционные и эпидемиологические аспекты
носительства токсигенных и нетоксигенных
коринебактерий дифтерии

85

12+

www.epidemvac.ru

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ» (далее – Конференция), которая состоится 25–27 октября 2023 года в Москве на площадке Конгресс-центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, ул. Трубецкая, д.8). В соответствии с пунктом 29 приказа Минздрава России № 818 от 29 декабря 2022 г. Конференция включения в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

Организаторами Конференции являются Минздрав России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет, Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»).

Конференция посвящена актуальным вопросам эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней, эпидемиологической безопасности в системе обеспечения качества и безопасности медицинской помощи.

Научно-образовательная программа будет полезной для широкого круга специалистов: врачи-эпидемиологи органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора, врачи лечебного профиля, врачи-бактериологи, медицинские микробиологи, врачи клинической лабораторной диагностики, дезинфектологи, паразитологи, анестезиологи-реаниматологи, гинекологи, хирурги, организаторы здравоохранения, специалисты Росздравнадзора, Роспотребнадзора, организаторы и специалисты сестринского дела и смежных специальностей.

Официальные мероприятия в рамках Конференции:

- Пленарные и секционные заседания, симпозиумы;
- Заседание профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Эпидемиология»;
- Общее собрание членов НП «НАСКИ»;
- Выставка медицинского и лабораторного оборудования, средств защиты, дезинфицирующих средств, лекарственных препаратов и вакцин.

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

Участие в мероприятии бесплатное. Для участия необходимо пройти регистрацию на официальном сайте мероприятия <https://nasci.confreg.org/>.

Место проведения: Конгресс-центр ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, ул. Трубецкая, д.8).

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., чл.-корр. РАН, 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., чл.-корр. РАН, 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); Васин А. В., д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); Горелов А. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Жанг Ф., д. м. н. (Харбин, Китай); Зверев В. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Злобин В. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Иванова О. Е., д. м. н. (Москва, Россия); Ишмухаметов А. А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Коломиец Н. Д., д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Коренберг Э. И., д. б. н., профессор (Москва, Россия); Королева И. С., д. м. н. (Москва, Россия); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Линден М., к. м. н. (Аахен, Германия); Малов И. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Медуницын Н. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Меркулов В. А., 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., профессор (Гомель, Республика Беларусь); Титов Л. П., чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Тотолян А. А., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Саардак А. М. – шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION

Scientific and Practical Journal

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

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasilij 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, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: Alla 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, the RAS corresponding member, 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); Andrey V. Vasin, Dr. Sci. (Biol.) (St. Petersburg, Russia); Alexandr V. Gorelov, the RAS Academician, 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); Vadim A. Merkulov, 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, Professor (Gomel, Republic of Belarus); Leonid P. Titov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

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



В НОМЕРЕ

Проблемные статьи

- Анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легких профессионального генеза у мужчин от 40 до 65 лет в Российской Федерации
П. О. Хвалюк 4

Оригинальные статьи

- Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины в России
Е. В. Глушкова, А. Ю. Бражников, С. В. Краснова, Л. С. Глазковская, А. А. Савкина, Н. В. Никитин, В. А. Коршунов, Н. И. Брико 14
- Региональные особенности серотипового состава *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей-бактерионосителей дошкольного возраста в Республике Татарстан
Г. Ш. Исаева, Л. Т. Баязитова, А. З. Зарипова, О. Ф. Тюпкина, Т. А. Чазова, Р. М. Хусаинова, Ю. А. Тюрин, В. Б. Зиатдинов 26
- Диагностические маркеры иерсиниозов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
А. Н. Сорокин, М. В. Соловьев, К. П. Раевский, Е. А. Воскресенская, Г. И. Кокорина, Е. А. Богумильчик 36

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

- Оценка проявлений эпидемического процесса COVID-19 и эпидемиологической эффективности применения вакцины Гам-Ковид-Вак в многопрофильной медицинской организации
В. И. Сергеев, С. М. Ратникова, Н. Г. Зуева, М. В. Рожкова 44
- Постинфекционный и поствакцинальный гуморальный иммунный ответ при COVID-19 у взрослых: качественная и количественная оценка
М. А. Ермолович, В. Л. Колодкина, Е. О. Самойлович, Г. В. Семейко, А. О. Михаленко 50

- Анализ молекулярно-генетических маркеров остеопороза у жителей Российской Федерации
Р. В. Полибин, А. В. Ломоносова, Е. В. Глушкова, А. Г. Чигирь, М. И. Пугачев, Г. Н. Хохлов, И. С. Бакутин 57

- Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы
М. В. Макарова, Ю. Д. Михайлова, Е. Н. Хачатурьянц, В. И. Литвинов 64

- Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо®-Унигеп»
В. Н. Борисова, Р. И. Максвитис, Р. В. Иванов, Т. А. Семенов 70

- Анализ инфекционной заболеваемости в Республике Дагестан за 2019–2022 гг.
В. Г. Акимкин, З. Г. Тагирова, А. Д. Музыка, Н. М.-Г. Зильпукарова, Н. С. Карнаева, С. В. Шабалина 78

Обзор

- Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных и нетоксигенных коринебактерий дифтерии
Е. А. Шмельова, А. В. Мелехова, А. В. Сафронова 85

- Пневмококковая вакцина у взрослых с бронхолегочной патологией: от профилактики до лечения
А. М. Костинов, А. А. Тарасова, К. В. Машилов 93

Информация НАСКИ

- РЕЗОЛЮЦИЯ всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19» 100

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", ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. © Издатель ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская. Адрес: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Тел. +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru. Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en
Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

CONTENTS

Problem-Solving Article

- Analysis of Morbidity and Mortality Rates from Malignant Neoplasms of Trachea, Bronchi, Lungs of Professional Genesis in Men aged 40 to 65 Years Old in the Russian Federation
PO Khvalyuk..... 4

Original Articles

- Clinical and Epidemiological Characteristics of Scarlet Fever in Russia
EV Glushkova, AYU Brazhnikov, SV Krasnova, LS Glazovskaya, AA Savkina, NV Nikitin, VA Korshunov, NI Briko14

- Regional Features of the Serotype Composition of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Bacterial Carriers of Preschool Age in the Republic of Tatarstan
GG Isaeva, LT Bayazitova, AZ Zaripova, OF Tupkina, TA Chazova, RM Khusainova, YuA Tyurin, VB Ziatdinov26

- Diagnostic Markers of Yersiniosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases
AN Sorokin, MV Solovyov, KP Raevsky, EA Voskresenskaya, GI Kokorina, EA Bogumilchik36

- Assessment of the Epidemic Process of COVID-19 Manifestations and the Epidemiological Efficacy of the Vaccine Gam-Covid-Vac Among Employees of a Multi-Speciality Medical Organization
VI Sergevnnin, SM Ratnikova, NG Zueva, MV Rozhkova44

- Postinfectious and Postvaccinal Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Adults: Qualitative and Quantitative Assessment
MA Yermalovich, VL Kolodkina, EO Samoilovich, GV Semeiko, AO Mikhalenko50

- Analysis of Molecular Genetic Markers of Osteoporosis in Residents of the Russian Federation
RV Polibin, AV Lomonosova, EV Glushkova, AG Chigir, MI Pugachev, GN Hohlov, IS Bakutin.....57

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

- Drug Sensitivity to Bedaquiline of *M. kansasii* Strains Isolated in Antituberculous Institutions of the City of Moscow
MV Makarova, YuD Mikhajlova, EN Khachaturiants, VI Litvinov64

- New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Clinical Study Results
VN Borisova, RY Maksvitis, RV Ivanov, TA Semenenko70

- Analysis of Infectious Incidence in the Republic of Dagestan for 2019–2021
VG Akimkin, ZG Tagirova, NM-G Zulpukarova, NS Karnaeva, SV Shabalina78

Review

- Population and Epidemiological Aspects of Carriage of Toxigenic (Cd tox+) and Non-toxigenic (Cd tox-) *Diphtheria corynebacteria*
EA Shmeleva, AV Melekhova, AV Saphronova85

- Pneumococcal Vaccine in Adults with Bronchopulmonary Pathology: from Prevention to Treatment
AM Kostinov, AA Tarasova, KV Mashilov93

NASC Information

- Resolution of the All-Russian Scientific and Practical Conferences with International Participation "Epidemiological Safety of Medical Activities in the Context of the COVID-19 Pandemic ... 100

Information for Authors:

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

Анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований трахеи, бронхов, лёгких профессионального генеза у мужчин от 40 до 65 лет в Российской Федерации

П. О. Хвалюк*^{1,2}

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова», Москва

Резюме

Актуальность. ЗНО (злокачественные новообразования) лёгких занимали первое место в мире в структуре смертности от всех ЗНО среди обоих полов в 2020 г. Несмотря на значительный вклад в развитие ЗНО (в том числе ЗНО трахеи, бронхов, лёгких) производственных факторов, их влияние недооценивается. **Цель.** Анализ динамики за десятилетний период (2010–2020 гг.) заболеваемости и смертности от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет. **Материалы и методы.** Анализируются данные о числе впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, лёгких (МКБ 10 – С33, С34) у мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, а также о числе летальных исходов, полученные из Канцер-регистра МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ. Проведено описательное поперечное эпидемиологическое исследование. Использован метод квартильного анализа, в процессе которого было проведено разделение стандартизованных показателей (мировой стандарт) по квартилям на основании показателей заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов, лёгких на 100 тыс. мужского населения в субъектах РФ в 2020 г. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием MS Office Excel 2019, IBM SPSS Statistics. **Результаты и обсуждение.** На основании разделения на квартили были выбраны Иркутская, Оренбургская, Ростовская область, Москва, федеральные округа РФ и РФ в целом. Многолетний анализ (10-летний период) показал умеренно выраженную тенденцию к снижению заболеваемости и смертности от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких у мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в ФО, выбранных субъектах и РФ в целом. Несмотря на это, заболеваемость и смертность остаются на высоком уровне. **Заключение.** Влияние вредных производственных факторов на развитие ЗНО признаётся в РФ в очень малом количестве случаев, в связи с чем истинный уровень заболеваемости выше зарегистрированного. Необходимо существенно повышать качество выявляемости ЗНО профессионального генеза, а также оптимизировать профилактические мероприятия, направленные на предотвращение пагубного воздействия производственных факторов на здоровье работников. Требуется дальнейшее детальное изучение роли отдельных факторов вредных производств на развитие ЗНО трахеи, бронхов и лёгких. **Ключевые слова:** профессиональные злокачественные новообразования, рак трахеи, лёгкого
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Хвалюк П. О. Анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований трахеи, бронхов, лёгких профессионального генеза у мужчин от 40 до 65 лет в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3): 4-13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-4-13>

Analysis of Morbidity and Mortality Rates from Malignant Neoplasms of Trachea, Bronchi, Lungs of Professional Genesis in Men aged 40 to 65 Years Old in the Russian Federation

PO Khvalyuk**^{1,2}

¹ IM Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. MN (malignant neoplasms) of the lungs ranked first in the world in the structure of mortality from all MN among both sexes in 2020. Despite the significant contribution to the development of MN (including MN of the trachea, bronchi, lungs (ICD-10 – C33, C34)) of production factors, their influence is underestimated. **Aim.** To analyze the morbidity and mortality rates

* Для переписки: Хвалюк Полина Олеговна, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); м. н. с. лаборатории социально-гигиенических исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова», 105175, Москва, пр-т Буденного, 31, Москва. +7 (902) 091-09-92, hvaluk@irioh.ru. ©Хвалюк П. О.

** For correspondence: Khvalyuk Polina O., postgraduate student of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; junior researcher at the Laboratory of Social and Hygienic Research in the Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budennogo Ave., Moscow, 105275, Russia. +7 (902) 091-09-92, hvaluk@irioh.ru. ©Khvalyuk PO.

from the trachea, bronchi, lungs MN in men in the age range from 40 to 65 years in 2010–2020. **Materials and methods.** Data on the number of tracheal, bronchial, and lung MN detected for the first time in life among men in the age range from 40 to 65 years, as well as the number of deaths, were obtained from the Cancer Registry of the P. A. Herzen medical Institute-branch of the Federal state budgetary institution «NMIC of radiology» of the Ministry of health of Russia. The method of descriptive cross-sectional epidemiological study was used. A division was carried out by quartiles of standardized (world standard) indicators of the incidence of tracheal, bronchial, lung MN per 100 thousand male population in the subjects of the Russian Federation in 2020. Statistical processing – MS Office Excel 2019, Statistica 10. **Results.** Irkutsk, Orenburg, Rostov region, Moscow, federal districts of the Russian Federation were selected for the study (based on the quartile division). Long-term analysis (10-year period) of morbidity and mortality from MN of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the Federal District, selected subjects and the Russian Federation as a whole, showed a moderately pronounced downward trend. Despite this, the indicators remain at a high level. **Conclusion.** The influence of harmful production factors on the development of MN is recognized in the Russian Federation in a very small number of cases, and therefore the true incidence rate is higher than the registered one. It is necessary to significantly improve the quality of detection of occupational diseases, as well as to optimize preventive measures aimed at preventing the harmful effects of production factors on the health of workers. Further detailed study of the role of individual factors of harmful industries on the development of tracheal, bronchial and lung diseases is required. **Keywords:** occupational malignancies, cancer of the trachea, lung
No conflict of interest to declare.

For citation: Khvalyuk PO. Analysis of morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs of professional genesis in men aged 40 to 65 years in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3): 4-13 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-4-13>

Введение

В базе данных об онкологических заболеваниях GLOBOCAN в 2018 г. было зарегистрировано 2,09 млн новых случаев рака лёгких, в 2020 г. – уже 2,2 млн. В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) рак лёгких занимал первое место по смертности от всех ЗНО в 2020 г. среди обоих полов, и второе место по заболеваемости, уступая лишь ЗНО молочных желёз [1,2].

Среди причин, влияющих на развитие ЗНО трахеи, бронхов, лёгких (МКБ – С33, С34), по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), выделяют более 30 канцерогенов с достаточными доказательствами развития ЗНО и около 20, для которых доказательства ограничены [3].

Большую роль в данном перечне играют производственные факторы. Исследования показывают, что их вклад в развитие ЗНО составляет от 4 до 38%. Около 47% ЗНО лёгких могли бы быть предотвращены при устранении вредного производственного воздействия [4,5].

Однако в РФ в 2010 г. установлено всего 40 случаев ЗНО, спровоцированных вредными производственными факторами, в 2019 г. – 20. Таким образом, доля «профессиональных» ЗНО в структуре всех ЗНО (С00-97) в 2019 г. составляла всего лишь 0,004%, а в структуре профессиональной заболеваемости – 0,44%. Для сравнения: во Франции в 2019 г. только «профессиональных» ЗНО бронхов и лёгких (С34) было зарегистрировано 1030 случаев. В РФ, по данным исследований, ежегодно могло бы выявляться около 4 тыс. случаев ЗНО лёгких, вероятно, связанных с профессиональной деятельностью. Таким образом, становится очевидным значительный недоучёт ЗНО профессиональной этиологии в РФ [6–8].

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в РФ во вредных и (или)

опасных условиях труда в 2020 г. были заняты 4,8 млн человек, что составляет 37,3% от списочной численности работников по всем видам экономической деятельности (без субъектов малого предпринимательства по всем формам собственности), доля занятых мужчин составляет 45,0%, женщин в два раза меньше (21,8%). При этом доля мужчин, подверженных воздействию химического фактора на производстве достигает 9,3% от списочной численности работников, аэрозолей преимущественно фиброгенного действия – 5,7% [9].

Внутриутробный вклад в развитие ЗНО трахеи, бронхов, лёгких вносит курение. Данное обстоятельство, а также ряд других причин обуславливают значительный недоучёт «профессиональных» ЗНО. К другим факторам можно отнести: обеспокоенность врача-клинициста при обращении пациента вопросами, связанными, прежде всего, с лечением и улучшением качества жизни; вопрос установления связи развития заболевания с профессиональным фактором (воздействие которого могло быть десятилетиями лет назад) может и не подниматься. Также большую роль играют: отсутствие адекватной системы экспертных критериев для постановки диагноза «Профессиональное ЗНО», и важный факт – длительный латентный период развития заболевания, который может исчисляться десятилетиями лет [10–15]. По данным ВОЗ, около 1,7 млн случаев смерти от рака ежегодно можно было бы предотвратить путём улучшения условий труда и мест проживания [5].

Цель – анализ заболеваемости, смертности от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в 2010–2020 гг.

Материалы и методы

Данные о числе впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, лёгких (МКБ – С33, С34)

Таблица 1. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких в 2010–2020 гг. среди мужчин возрастной группы от 40 до 65 лет

Table 1. Standardized morbidity and mortality rates from the trachea, bronchi and lungs MN in 2010–2020 in men from 40 to 65 years

Субъект Subject	Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения Standardized rates per 100 ths	Годы Years		Среднегодовой темп снижения Average annual growth rate
		2010	2020	
		П ± tm		
РФ Russia	Заболеваемость Morbidity	118,05 ± 1,43	78,66 ± 1,14	-3,04%
	Смертность Mortality	102,74 ± 1,34	67,46 ± 1,06	-3,81%
ЦФО Central Federal District (FD)	Заболеваемость Morbidity	95,90 ± 2,46	63,08 ± 1,94	-3,13%
	Смертность Mortality	88,46 ± 2,36	58,02 ± 1,85	-3,99%
СЗФО Northwestern FD	Заболеваемость Morbidity	115,42 ± 4,59	75,14 ± 3,61	-2,84%
	Смертность Mortality	88,46 ± 2,36	58,02 ± 1,85	-3,99%
ЮФО Southern FD	Заболеваемость Morbidity	115,72 ± 4,61	75,45 ± 3,36	-3,03%
	Смертность Mortality	104,54 ± 4,61	67,47 ± 3,18	-3,69%
СКФО North Caucasian FD	Заболеваемость Morbidity	114,88 ± 6,13	70,41 ± 4,46	-4,16%
	Смертность Mortality	82,39 ± 5,19	53,28 ± 3,88	-4,03%
ПФО Volga FD	Заболеваемость Morbidity	124,80 ± 3,18	83,18 ± 2,63	-2,91%
	Смертность Mortality	103,12 ± 2,89	68,70 ± 2,39	-3,43%
УФО Ural FD	Заболеваемость Morbidity	127,66 ± 5,08	89,30 ± 3,64	-2,61%
	Смертность Mortality	111,06 ± 4,73	71,83 ± 3,26	-3,90%
СФО Siberian FD	Заболеваемость Morbidity	146,24 ± 4,38	104,79 ± 3,94	-2,53%
	Смертность Mortality	126,70 ± 4,08	87,40 ± 3,60	-3,43%
ДФО Far Eastern FD	Заболеваемость Morbidity	139,48 ± 7,34	97,30 ± 5,47	-2,26%
	Смертность Mortality	121,29 ± 6,85	83,34 ± 5,06	-3,03%
Иркутская обл. Irkutsk Region	Заболеваемость Morbidity	167,22 ± 13,42	116,63 ± 11,44	-1,96%
	Смертность Mortality	124,13 ± 11,56	91,18 ± 10,12	-2,13%
Оренбургская обл. Orenburg Region	Заболеваемость Morbidity	150,88 ± 13,34	105,98 ± 11,51	-2,72%
	Смертность Mortality	127,82 ± 12,28	85,18 ± 10,32	-3,37%

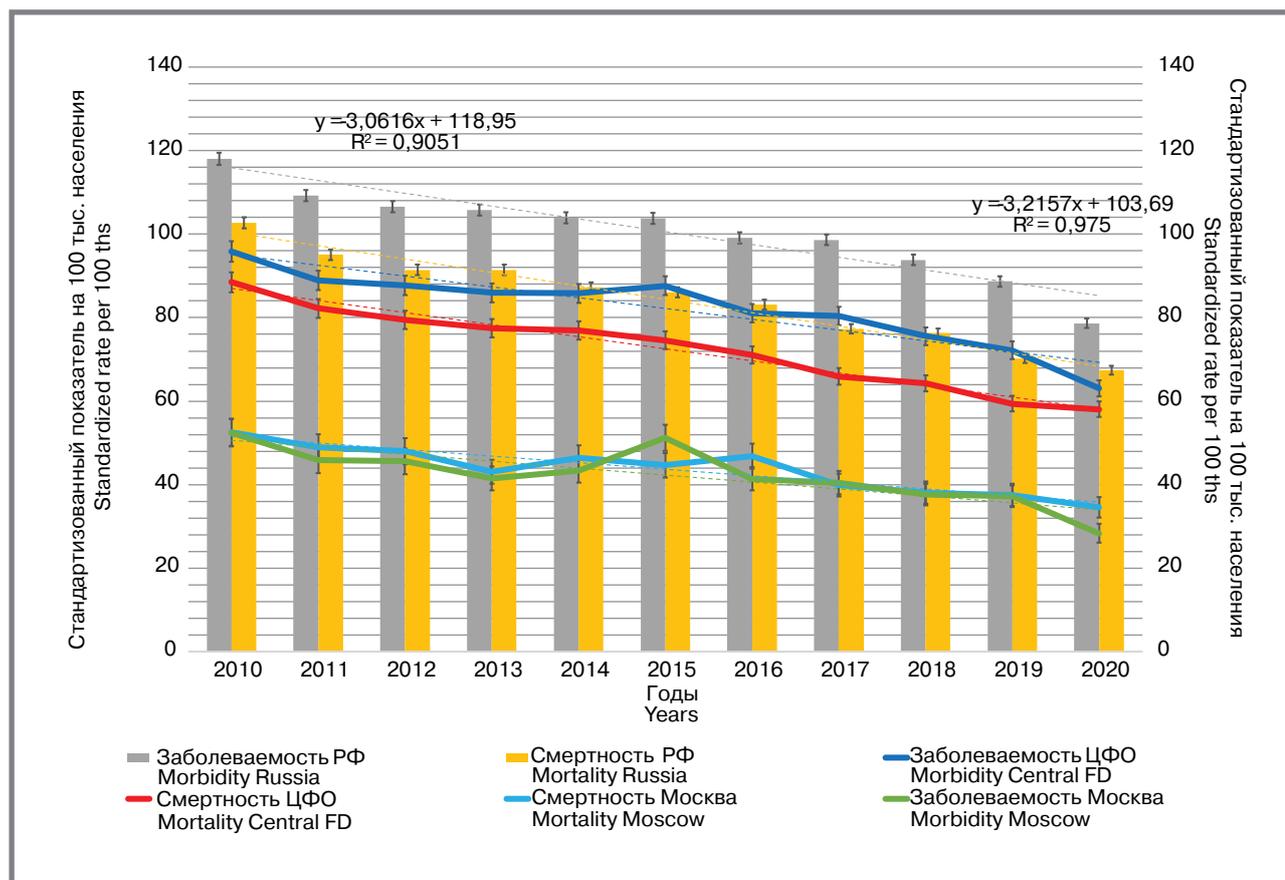
Примечание: П – показатель заболеваемости или смертности, t – критерий достоверности, m – стандартная ошибка показателя.
Note. P is the indicator of morbidity or mortality, t is the criterion of reliability, m is the standard error of the indicator

Таблица 1. Продолжение
Table 1.

Субъект Subject	Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения Standardized rates per 100 ths	Годы Years		Среднегодовой темп снижения Average annual growth rate
		2010	2020	
		П ± tm		
Ростовская обл. Rostov Region	Заболеваемость Morbidity	117,25 ± 8,34	62,53 ± 10,32	-4,76%
	Смертность Mortality	105,87 ± 7,93	67,82 ± 6,3	-4,05%
Москва Moscow	Заболеваемость Morbidity	56,13 ± 3,49	28,34 ± 2,25	-4,17%
	Смертность Mortality	55,43 ± 3,46	34,52 ± 2,49	-3,52%

Примечание: П – показатель заболеваемости или смертности, t – критерий достоверности, m – стандартная ошибка показателя.
Note. П is the indicator of morbidity or mortality, t is the criterion of reliability, m is the standard error of the indicator

Рисунок 1. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Центральном ФО, РФ и Москве в 2010–2020
Figure 1. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men 40 to 65 years in the Central Federal District, the Russian Federation and Moscow in 2010–2020



за десятилетний период (2010–2020 гг.) среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, а также числе смертей были получены из Канцер-регистра МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ.

В процессе проведения поперечного эпидемиологического исследования были описаны показатели заболеваемости и смертности мужчин в возрасте от 40 до 65 лет за десятилетний период (2010 г. по 2020 г.). Выбор

Рисунок 2. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Северо-Западном ФО и РФ в 2010–2020 гг.

Figure 2. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the Northwestern Federal District and the Russian Federation in 2010–2020

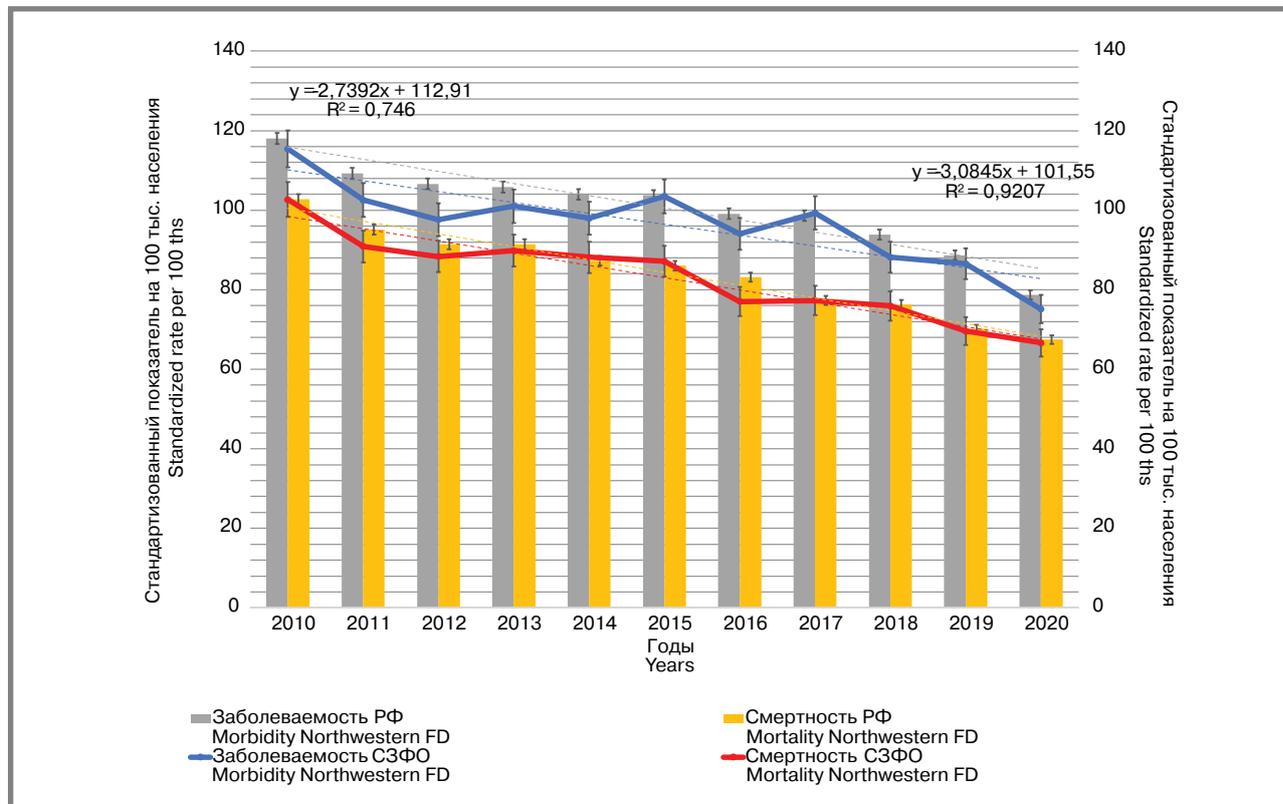


Рисунок 3. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Южном ФО, РФ и Ростовской обл. в 2010–2020 гг.

Figure 3. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the Southern Federal District, the Russian Federation and the Rostov region in 2010–2020

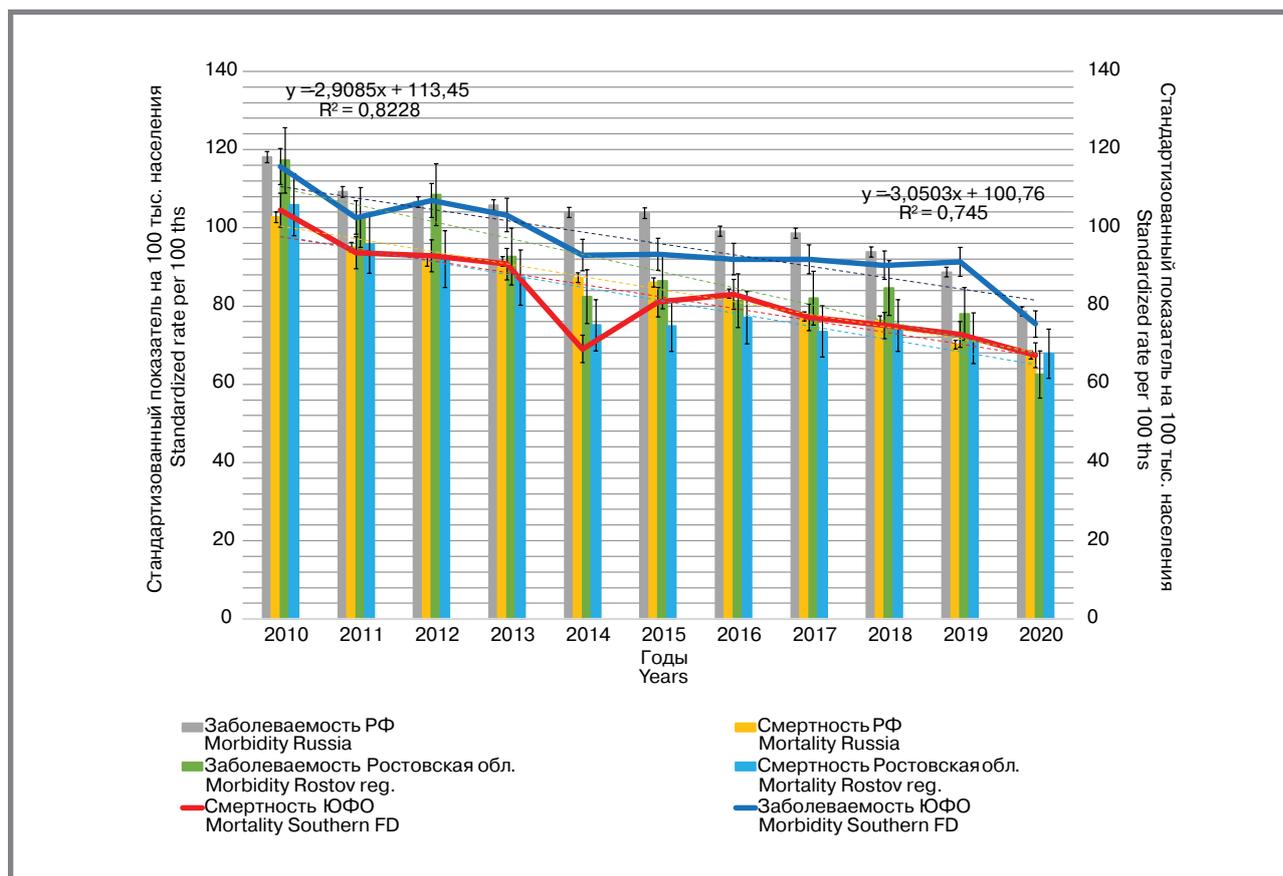
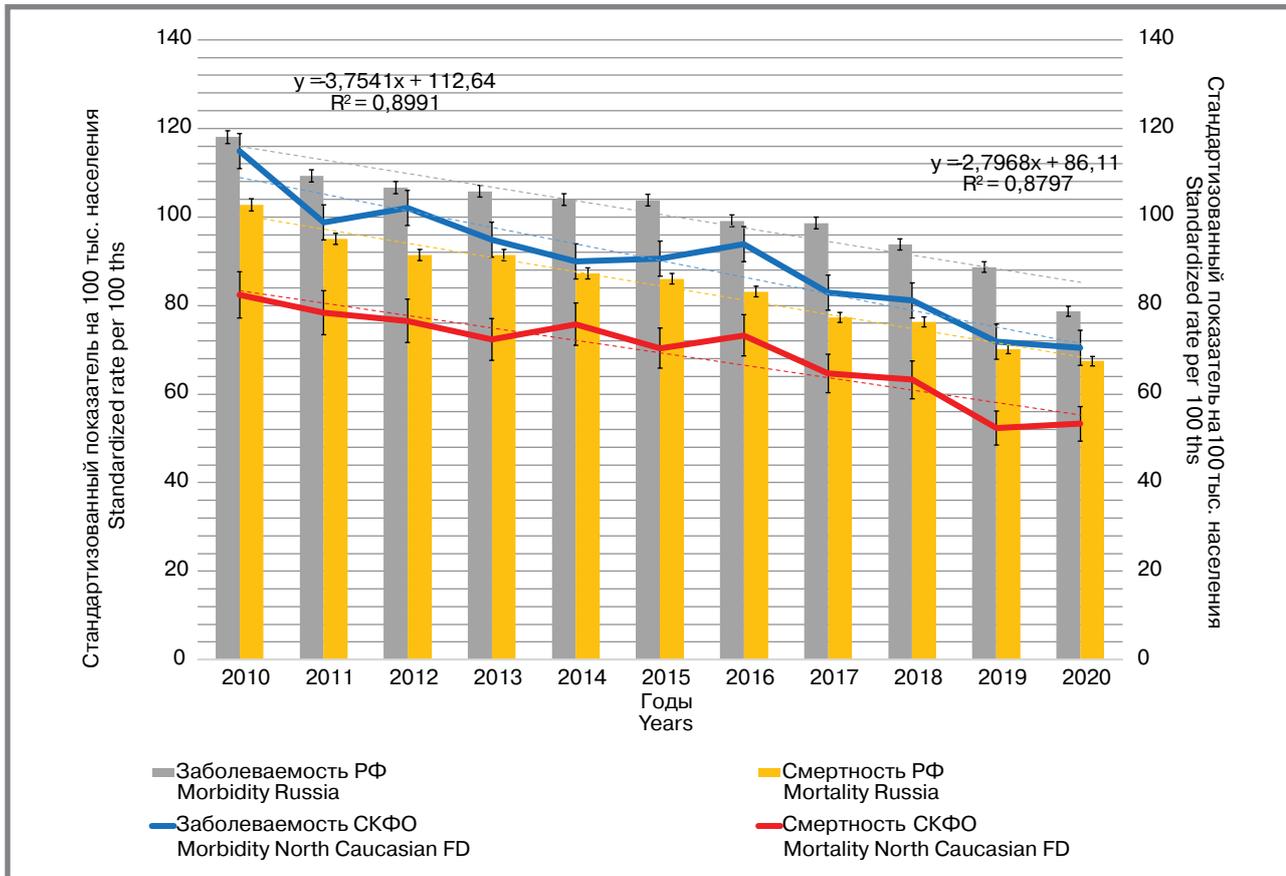


Рисунок 4. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, легких (С33, С34) среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Северо-Кавказском ФО и РФ в 2010–2020 гг.

Figure 4. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the North Caucasus Federal District and the Russian Federation in 2010–2020



территорий исследования был обусловлен полученными результатами квартильного анализа. Стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов, лёгких на 100 тыс. мужского населения в субъектах РФ в 2020 г. были разделены на квартили. Далее выбраны два субъекта 4 квартиля (наибольшие значения), и два субъекта 1 квартиля (наименьшие значения). Такими субъектами стали: Иркутская область – 4 квартиль, показатель 64,33 (95% ДИ 60,16–68,50), Оренбургская область – 4 квартиль, показатель 57,12 (95% ДИ 53,09–61,15), Москва – 1 квартиль, показатель 15,28 (95% ДИ 14,4–16,06) Ростовская область – 1 квартиль, показатель 31,49 (95% ДИ 29,53–33,45).

Выбор возрастной группы обусловлен латентным периодом развития ЗНО профессиональной этиологии после экспозиции канцерогена. Верхняя граница возраста обусловлена возможностью работника попасть в зону внимания врача-профпатолога при проведении профилактических медицинских осмотров в период осуществления профессиональной деятельности. Для показателей были рассчитаны 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Статистическая обработка – MS Office Excel 2019, IBM SPSS Statistics в среде операционной системы Windows 10.

Результаты

За десятилетний период наблюдения (2010–2020 гг.) в РФ среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет было выявлено 261 994 случая ЗНО трахеи, бронхов, лёгких.

В 2010 г. в РФ было впервые выявлено 46 407 случаев ЗНО (С33, С34), при этом среди всех мужчин доля выявленных ЗНО данной локализации в возрастной группе 40–64 года составила 53,61%. В 2020 г. у мужчин РФ всего зарегистрировано 42303 случая заболеваний ЗНО трахеи, бронхов, лёгких, доля ЗНО вышеуказанной локализации в возрастной группе 40–64 года снизилась до 46,05%.

В РФ с 2010 г. по 2020 г. среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет было зарегистрировано 220 004 случая смерти от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких. В 2010 г. среди мужчин в возрасте 40–64 лет было выявлено 21 630 смертей от ЗНО С33, С34, что составляет 50,80% от числа смертей в результате ЗНО С33, С34 во всех возрастных группах мужского населения. В 2020 г. было выявлено 16 818 смертей среди мужчин исследуемой группы, что составило 42,71% от числа мужчин всех возрастных диапазонов с диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгких в том году.

Отмечается многолетняя тенденция к снижению заболеваемости и смертности во всех федеральных

Рисунок 5. Morbidity and mortality от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких у мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Приволжском ФО, РФ и Оренбургской обл. в 2010– 2020 гг.

Figure 5. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the Volga Federal District, the Russian Federation and the Orenburg region in 2010– 2020

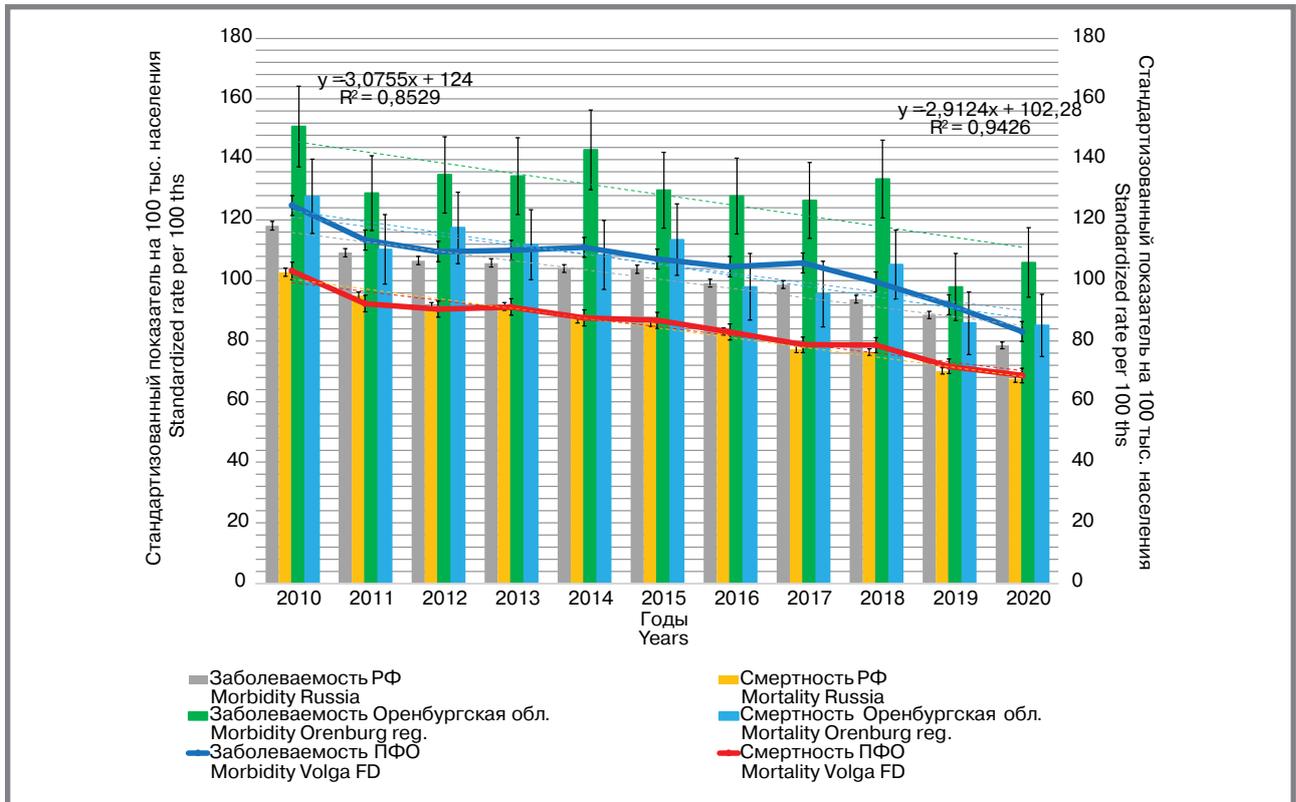


Рисунок 6. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Уральском ФО и РФ в 2010– 2020 гг.

Figure 6. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the Ural Federal District and the Russian Federation in 2010– 2020

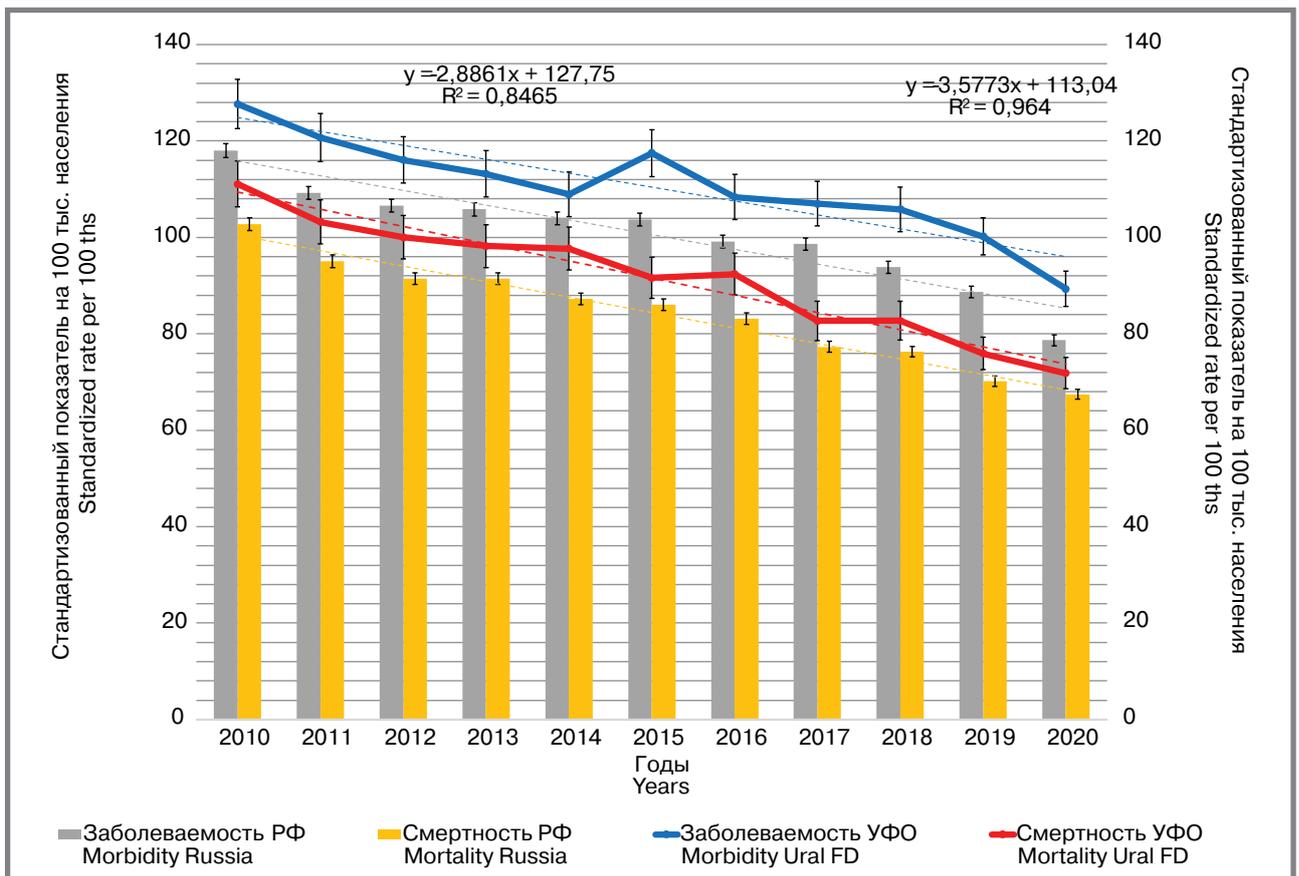


Рисунок 7. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких у мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Сибирском ФО, РФ и Иркутской обл. в 2010– 2020 гг.
Figure 7. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the Siberian Federal District, the Russian Federation and the Irkutsk region in 2010– 2020

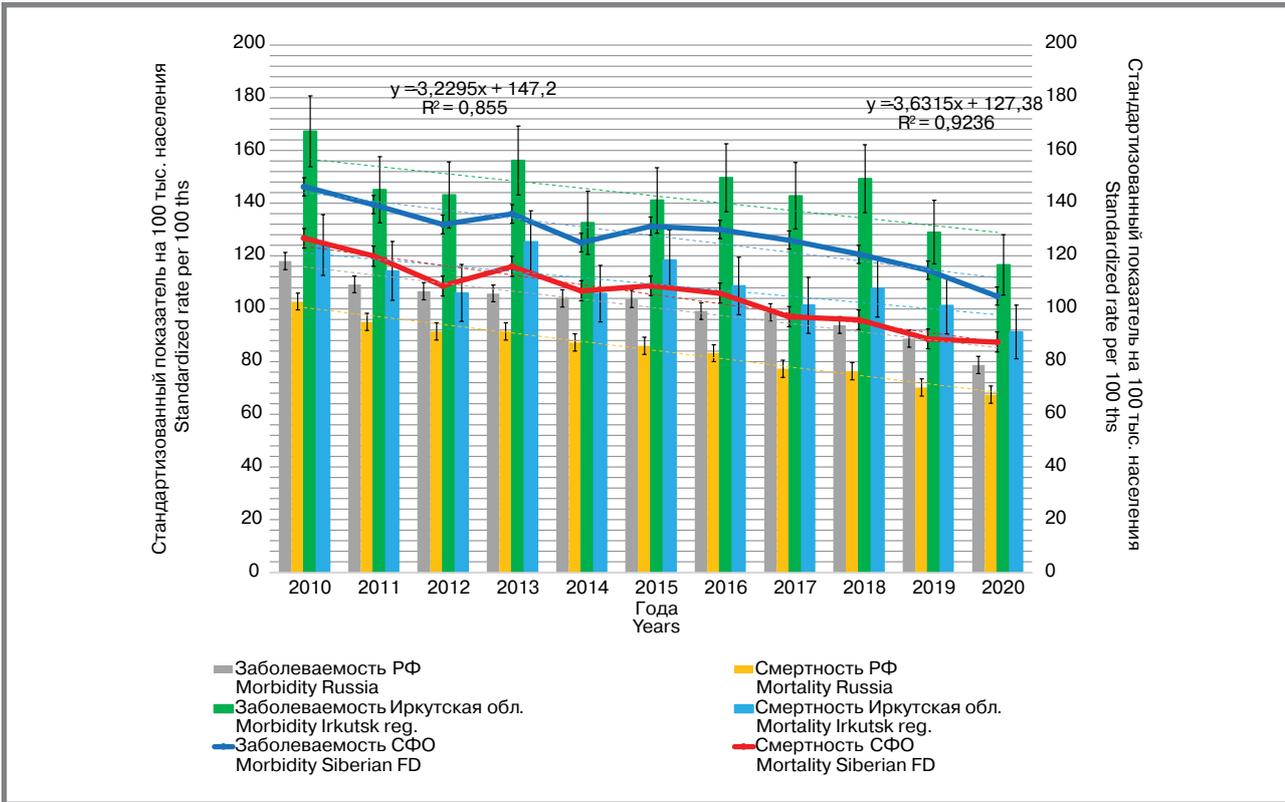
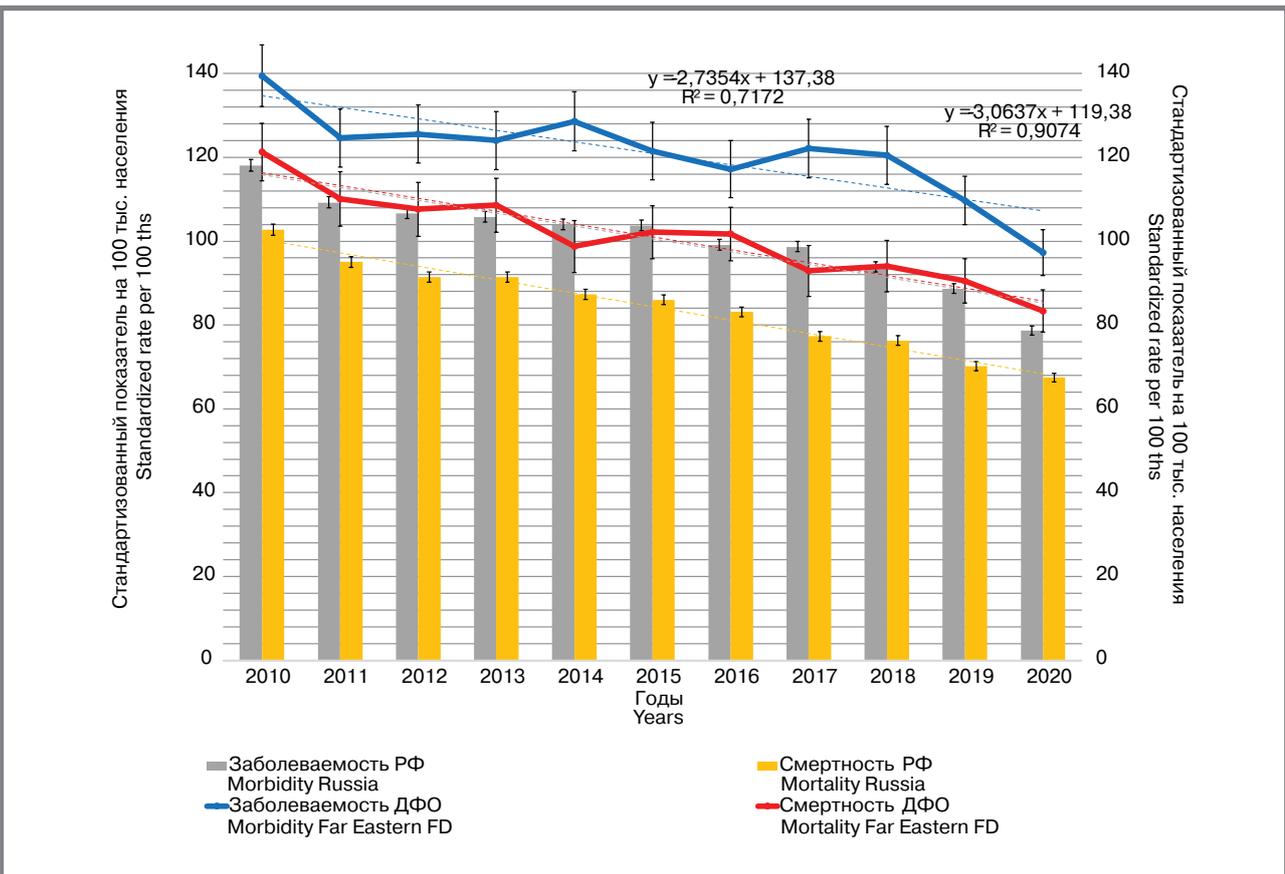


Рисунок 8. Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в Дальневосточном ФО и РФ в 2010– 2020 гг.
Figure 8. Morbidity and mortality rates from malignant neoplasms of the trachea, bronchi, lungs in men aged 40 to 65 years in the Far Eastern Federal District and the Russian Federation in 2010– 2020



округах (ФО), областях и РФ в целом. Наибольший среднегодовой темп снижения заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте 40–64 лет с 2010 г. по 2020 г. наблюдается в Северо-Кавказском ФО (-4,16%), наименьший – в Дальневосточном ФО (-2,26%). Наиболее высокие темпы снижения уровня смертности (среди ФО) были выявлены также в Северо-Кавказском ФО (-4,03%), а наиболее низкие – в Дальневосточном ФО (-3,03%). Среди четырёх исследуемых областей РФ более высокие темпы снижения заболеваемости наблюдались в Ростовской области (-4,76%), и наиболее низкие – в Иркутской области (-1,96%) наиболее высокие темпы снижения смертности отмечались в Ростовской области (-4,05%), а наиболее низкие – в Иркутской области (-2,13%).

Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности, абсолютное число количества заболевших и умерших отражены в таблице 1.

Заболеваемость и смертность от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких среди мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в исследуемый период в Центральном ФО (ЦФО) несколько ниже, чем в РФ в целом, и в Москве значительно ниже, чем в ЦФО и РФ. В Москве темпы снижения заболеваемости опережали таковые по РФ в 1,4 раза (рис. 1). В Северо-Западном ФО заболеваемость и смертность незначительно ниже по сравнению с РФ (рис. 2), такая же ситуация в Южном ФО (ЮФО). Среднегодовой темп снижения показателей заболеваемости выше аналогичного темпа снижения по РФ в 1,56 раза (рис. 3). В Северо-Кавказском ФО (СКФО) заболеваемость и смертность были ниже, чем в среднем по России, со среднегодовым темпом снижения, превышающем таковой в РФ в 1,4 раза (рис. 4).

Примечательно, что заболеваемость и смертность в Оренбургской области значительно выше, чем в Приволжском ФО (ПФО) и РФ (рис. 5). На рисунке 6 показана заболеваемость и смертность

в Уральском ФО (УФО) по сравнению с общероссийскими.

Уровень заболеваемости и смертности в Иркутской области был выше, чем в РФ. Заболеваемость в Иркутской области выше, чем в Сибирском ФО (СФО), а с 2015 г. и смертность от ЗНО С33, С34 в Иркутской области превышала смертность в СФО. Темп снижения заболеваемости в Иркутской области ниже в 1,5 раза и смертности в 1,78 раза, чем в целом по РФ (рис. 7).

В Дальневосточном ФО (ДФО) заболеваемость и смертность выше, чем в РФ (рис. 8).

Многолетний анализ (10-летний период) заболеваемости и смертности от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких (С33, С34) у мужчин в возрасте от 40 до 65 лет в ФО, выбранных субъектах и РФ в целом, показал умеренно выраженную тенденцию к снижению. Несмотря на это, показатели остаются на высоком уровне.

Заключение

Несмотря тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности от ЗНО трахеи, бронхов, лёгких (С33, С34), которая может быть обусловлена влиянием комплекса мероприятий, направленных на снижение распространённости курения, они всё ещё остаются на высоком уровне. Влияние других немаловажных факторов, таких как вредные производственные факторы, в РФ признаётся в очень малом количестве случаев, в связи с чем истинный уровень заболеваемости выше зарегистрированного. Требуется дальнейшее детальное изучение роли отдельных факторов вредных производств на развитие ЗНО трахеи, бронхов и лёгких. Также необходимо существенно повышать качество выявляемости ЗНО профессионального генеза и оптимизировать профилактические мероприятия, направленные на предотвращение пагубного воздействия производственных факторов на здоровье работников.

Литература

1. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K., et al. *Epidemiology of lung cancer // Contemporary Oncology*. 2021. N 25(1). P. 45–52
2. Информационный бюллетень, рак: Всемирная организация здравоохранения. 2021; Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Ссылка активна на 7 декабря 2022
3. *Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–132a, The International Agency for Research on Cancer*. Доступно по: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf Ссылка активна на 7 декабря 2022
4. Бабанов С. А., Будах Д. С., Байкова А. Г., и др. Профессиональные злокачественные новообразования легких и других локализаций и потенциально опасные производственные канцерогены // *Consilium Medicum*. 2017. №11. С. 39–46
5. Shankar A, Dubey A, Saini D, et al. *Environmental and occupational determinants of lung cancer // Translational Lung Cancer Research*. 2019. S31–S49.
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. Доступно по: https://www.rosпотребнадzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
7. *Causes and circumstances of accidents at work [Internet] European Occupational Diseases Statistics (EODS)*. Доступно по: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/experimental-statistics/european-occupational-diseases-statistics> Ссылка активна на 07 декабря 2022
8. Серебряков П. В. Профессиональный рак. Проблемы выявляемости // *Медицина труда и промышленная экология*. 2019. №9. С. 749–750
9. Состояние условий труда работников организаций Российской Федерации по отдельным видам экономической деятельности // Федеральная служба государственной статистики, 2021. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13264>
10. Серебряков П. В. Особенности экспертизы профессионального канцерогенного риска // *Гигиена и санитария*. 2015. №2. С. 69–72
11. Серебряков П.В., Рушкевич О.П. Злокачественные новообразования. Вопросы экспертизы связи с условиями труда // *Медицина труда и промышленная экология*. 2015. №10. С. 22–26
12. Серебряков П.В., Федина И. Н. Особенности формирования злокачественных новообразований органов дыхания у работников предприятий по добыче и переработке медно-никелевых руд // *Медицина труда и промышленная экология*. 2018. №9. С. 9–15
13. Гарипова Р. В., Сафина К.Р., Гиниятова А.М. К проблеме диагностики профессиональных злокачественных новообразований // *Медицина труда и промышленная экология*. 2019. №9. С. 595–596
14. Горяев Н.И., Самойлов А.С., Горбачева О.Н. и др. Совершенствования организационных форм в диагностике профессиональных злокачественных новообразований на региональном уровне // *Медицина труда и промышленная экология*. 2020. №1. С. 40–43

15. Бабанов С., Будаш Д., Байкова А. и др. Современные подходы к диагностике и экспертизе при профессиональных злокачественных новообразованиях легких // Врч. 2018. №2. С. 6–11

References

1. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K., et al. *Epidemiology of lung cancer. Contemporary Oncology*. 2021;25(1):45–52 doi: 10.5114/wo.2021.103829
2. *Newsletter, Cancer: World Health Organization*. 2021; Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> Accessed: 7 Dec 2022
3. *Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–132a, The International Agency for Research on Cancer*. Available at: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf Accessed: 7 Dec 2022
4. Babanov SA, Budash DS, Baykova AG, et al. *Occupational malignant neoplasms of the lungs and other localizations and potentially dangerous industrial carcinogens. Consilium Medicum*. 2017; 19 (11): 39–46. (In Russ). doi: 10.26442/2075-1753_19.11.39-46
5. Shankar A, Dubey A, Saini D, et al. *Environmental and occupational determinants of lung cancer. Translational Lung Cancer Research*. 2019. S31–S49. doi: 10.21037/tlcr.2019.03.05
6. *State report of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020»*. 2021. 256 p. Available at: https://www.rosпотренадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266 Accessed: 7 Dec 2022. (In Russ).
7. *Causes and circumstances of accidents at work. [Internet] European Occupational Diseases Statistics (EODS) Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/web/experimental-statistics/european-occupational-diseases-statistics* Accessed: 7 Dec 2022.
8. Serebryakov PV. *Occupational cancer. The problem of the detection. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019; 59 (9). (In Russ). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-749-750>
9. «The state of working conditions of employees of organizations of the Russian Federation for certain types of economic activity» *Federal State Statistics Service, 2021*. Available at: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13264> Accessed: 7 Dec 2022. (In Russ).
10. Serebryakov PV. *Occupational cancer risk. Aspects. Expertises Gigiena i Sanitariya*. 2015; 94(2): 69–72. (In Russ.)
11. Serebryakov PV, Rushkevich OP. *Malignancies, examination of work conditions associated. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; 10: 22–26. (In Russ)
12. Serebryakov PV, Fedina IN, Rushkevich OP. *Features of malignant neoplasms formation in respiratory system of workers engaged into mining and processing of copper-nickel ores. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;(9):9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-9-9-15>
13. Garipova RV, Safina KR, Giniyatova AM. *To the problem of professional diagnosis of malignant neoplasms. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(9):595-595. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-595-596>
14. Goryaev NI, Samoilov AS, Gorbacheva ON. *Improving organizational forms in the diagnosis of professional malignant neoplasms at the regional level. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2020;(1):40–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-1-40-43>
15. Babanov S., Budash D., Baykova A., et al. *Modern approaches to the diagnosis and examination of occupational lung malignancies. Vrach*. 2018;2:6–11 <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-02>

Об авторе

- **Полина Олеговна Хвалюк** – аспирант Сеченовского Университета; м. н. с. лаборатории социально-гигиенических исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова». +7 (902) 091-09-92, hvaluk@iriioh.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5301-847X>.

Поступила: 30.12.22. Принята к печати: 24.05.23.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Polina O. Khvalyuk** – postgraduate student of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; junior researcher at the Laboratory of Social and Hygienic Research in the Izmerov Research Institute of Occupational Health. +7 (902) 091-09-92, hvaluk@iriioh.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5301-847X>.

Received: 30.12.22. Accepted: 4.05.23.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины в России

Е. В. Глушкова¹, А. Ю. Бражников¹, С. В. Краснова², Л. С. Глазовская²,
А. А. Савкина², Н. В. Никитин^{*1}, В. А. Коршунов^{1,2}, Н. И. Брико¹

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

² Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

Актуальность. В последние десятилетия в некоторых странах Европы и Азии отмечались крупные вспышки скарлатины. Чаще стали регистрироваться тяжёлые формы инфекции, а также увеличилось число осложнений. **Цель.** Оценить заболеваемость скарлатиной населения России по данным официальных статистических источников, выявить клинические особенности течения скарлатины у взрослых. **Материалы и методы.** На основании данных ежегодных статистических форм выполнен анализ уровня и динамики многолетней заболеваемости скарлатиной всего населения и среди различных возрастных групп в России с 1890 г. по 2021 г. На базе Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения города Москвы с 2010 г. по 2022 г. проведено клинико-эпидемиологическое описательное ретроспективное сплошное исследование с использованием данных историй болезни пациентов с диагнозом «Скарлатина». **Результаты.** В многолетней динамике заболеваемости можно выделить три больших цикла с интервалом в 40–50 лет. Четвёртый подъём заболеваемости в 1986 г. был менее выражен и отмечен спустя 30 лет после предшествующего. В первом цикле заболеваемость увеличивалась на протяжении практически 10 лет с 1891 г., достигая 220–280 на 100 тыс., к 1917–1918 гг. снизилась до 50–60 на 100 тыс. Второй цикл (с 1918 по 1942 гг.) характеризовался наличием двух пиков заболеваемости (максимальный подъём заболеваемости отмечен в 1930 г. и достиг уровня 462 на 100 тыс.). В третьем цикле (с 1946 по 1981 гг.) отмечен самый высокий подъём заболеваемости (531,8 на 100 тыс. в 1955 г.), после чего уровень заболеваемости снижался с сохранением выраженной цикличности с периодами 3–6 лет. Четвёртый цикл был наименее выражен (1982–1991 гг.). В последние годы (2007–2021 гг.) заболеваемость снизилась в 7,3 раза (с 45,4 до 6,2 на 100 тыс.). Средний уровень заболеваемости в этот период составил 29,8 на 100 тыс. В 2022 г. заболеваемость стрептококковой инфекцией увеличилась в 2,8 раза (в том числе скарлатиной – в 3 раза). Заболеваемость детей 0–14 лет (на 100 тыс. населения) уменьшилась в 8,7 раза (с 298,2 до 34,1), лиц старше 14 лет – в 16 раз (с 1,6 до 0,1). Основной вклад в заболеваемость скарлатиной, как и в предыдущие годы (четвёртого цикла), вносили дети 3–6 лет со среднемноголетним показателем 452,1 на 100 тыс. Анализ клинико-эпидемиологических особенностей скарлатины у взрослых показал, что возраст поступивших в стационар пациентов составил в среднем 24 года (18–45 лет). Отмечен рост среднего возраста пациентов с 2017 г. За исследуемый период число госпитализированных взрослых со скарлатиной уменьшилось более чем в два раза. Состояние больных при поступлении было преимущественно средней тяжести (98,56%) и только у 3 – тяжёлое (1,44%). Среди сопутствующих диагнозов наиболее часто встречались инфекции ЛОР-органов (9%), инфекции мочевыводящих путей (3,35%) и синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (2,87%). У 19 пациентов (9,09%) скарлатина имела осложнённое течение. Лечение проводилось преимущественно антибиотиками цефалоспоринового (52,63%) и пенициллинового ряда (41,63%). **Выводы.** Данное исследование продемонстрировало наличие нескольких циклов в многолетней динамике заболеваемости с выраженной тенденцией к снижению заболеваемости скарлатиной населения России вплоть до 2021 г. В 2022 г. отмечено повышение заболеваемости в 3 раза (18,7 на 100 т.н.). Было отмечено изменение в возрастной структуре заболевших и уменьшение числа госпитализаций среди больных скарлатиной взрослых, числа пациентов с осложнениями, рост среднего возраста пациентов на 5 лет. Лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями и учётом антибиотикорезистентности возбудителя.

Ключевые слова: скарлатина, заболеваемость скарлатиной, эпидемиологические особенности скарлатины, клинические особенности скарлатины, стрептококк группы А, скарлатина у взрослых

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Глушкова Е. В., Бражников А. Ю., Краснова С. В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):14-25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-14-25>

* Для переписки: Никитин Никита Вячеславович, ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. +7(915)-964-42-45, HYPERLINK "mailto:nikitin_n_v@staff.sechenov.ru" nikitin_n_v@staff.sechenov.ru.

Clinical and Epidemiological Characteristics of Scarlet Fever in RussiaEV Glushkova¹, AYU Brazhnikov², SV Krasnova², LS Glazovskaya², AA Savkina², NV Nikitin^{1*}, VA Korshunov^{1,2}, NI Briko¹¹Sechenov University, Moscow, Russia²Infectious Clinical Hospital No 2 Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia**Abstract**

Relevance. In recent decades, large outbreaks of scarlet fever have been reported in European and Asian countries. Severe forms of the infection have become more frequent and the number of complications has also increased. **Aim.** To assess the incidence of scarlet fever in the Russian Federation using the official statistical sources, to identify the clinical features of scarlet fever among adults. **Materials and methods.** Analysis of the level and dynamics of the long-term incidence of scarlet fever in the entire population and among different age groups in Russia from 1890 to 2021 was performed based on the data of annual statistical forms. A clinical and epidemiological descriptive retrospective census study was conducted using data from the case histories of patients diagnosed with “scarlet fever” in The Infectious Disease Clinical Hospital No. 2 Moscow Healthcare Department from 2010 to 2022. **Results.** Three major cycles (40-50 years) can be distinguished in the long term with regard to incidence. In 1986, the rise in incidence was noted after 30 years since the previous one and it was less intensive. In the first cycle, rates increased gradually over almost 10 years beginning from 1891. In subsequent years, the incidence remained high (220-280 per 100,000), decreasing markedly to 50-60 per 100,000 population only by 1917-1918. The second cycle, from 1918 to 1942, was characterized by increasing rates (up to 462 per 100,000 population). In the third cycle (1946 - 1981), incidence rate reached a peak by 1955 (531.8 per 100,000 population), and started to gradually decrease afterwards. There were cycles lasting 3-6 years in this period. The fourth cycle (1982-1991) was not so large. In recent years (2007-2021), the incidence decreased 7.3 times (from 45.4 to 6.2 per 100 thousand). The average incidence rate during this period was 29.8 per 100 thousand. In 2022, the incidence of streptococcal infection increased 2.8 times (including scarlet fever – 3 times). The incidence increases were observed in the group 0-14 years and 14 and older (from 298,2 to 34,1 and from 1,6 to 0,1 respectively). As in the previous years (fourth cycle), children aged 3-6 years were the main contributors to the incidence of scarlet fever (the average incidence rate – 452,1 per 100,000). The average age of patients admitted to the hospital was 24 years (18-45 years). There was an increase in the average age of patients since 2017. During the study period, the number of hospitalized adults with scarlet fever decreased by half. In most cases (98.56%) the patients had a moderate condition at admission and only 3 had a severe condition (1.44%). The most common comorbid diagnoses were ENT-organs infections (9%), urinary tract infections (3.35%) and Wolf-Parkinson-White syndrome (2.87%). Scarlet fever had a complicated course of infection in 19 patients (9.09%). In the treatment were used cephalosporin (52.63%) and penicillin (41.63%). **Conclusions.** This study demonstrated a stable downward trend in the incidence of scarlet fever in the population of the Russian Federation in recent years until 2021. In 2022, the incidence increased 3 times (18.7 per 100 thousand). The number of hospitalizations among adults with scarlet fever and the number of patients with complications have decreased. The average age of patients by 5 years have increased. The treatment was carried out in accordance with clinical recommendations and the antibiotic resistance of the pathogen.

Keywords: scarlet fever, incidence of scarlet fever, epidemiological features of scarlet fever, clinical features of scarlet fever, group A streptococcus, scarlet fever in adults

No conflict of interest to declare.

For citation: Glushkova EV, Brazhnikov AY, Krasnova SV et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Scarlet Fever in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):14-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-14-25>

Введение

Скарлатина является одной из ярких клинических форм инфекции, вызываемой *S. pyogenes* и известна с глубокой древности. Заболевание распространено повсеместно: оно чаще встречается в регионах с умеренным и холодным климатом. Одна из характерных особенностей скарлатины – наличие периодически возникающих подъёмов и спадов заболеваемости. Наряду с 2–4-летними интервалами отмечают интервалы с более крупными временными промежутками (40–50 лет), с последующим существенным увеличением числа заболевших. В восемнадцатом и девятнадцатом веках во всем мире она была одной из наиболее распространённых инфекций с высокой летальностью [1].

В XX веке отмечено существенное снижение заболеваемости и смертности от скарлатины, её распространённость в большинстве стран упала до спорадических случаев. Вместе с тем, незадолго до пандемии Covid-19 в некоторых странах Европы и Азии регистрировались крупные вспышки скарлатины. Кроме того, в период после пандемии на фоне снятия ограничительных мероприятий наблюдалось увеличение числа случаев скарлатины, преимущественно в странах Европы [2]. Так, отмечался значительный рост числа случаев инвазивной стрептококковой инфекции группы А и скарлатины в ряде европейских стран (Франция, Ирландия, Нидерланды, Швеция и др.), преимущественно среди детей в возрасте до 10 лет. Также увеличилось число смертей,

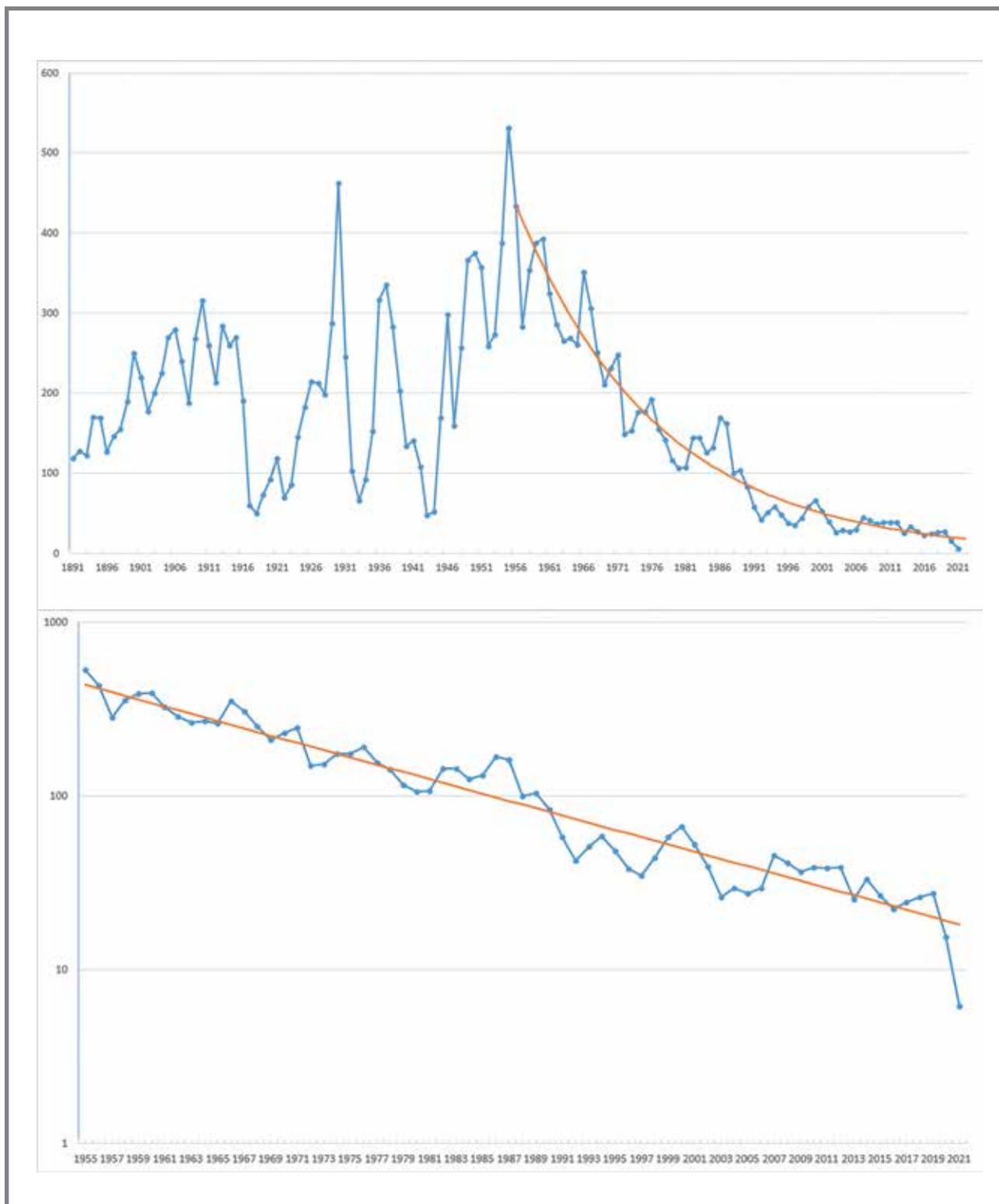
* For correspondence: Nikita V. Nikitin, Associate of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, F.F. Erismann Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (915) 964-42-45, nikitin_n_v@staff.sechenov.ru. ©Glushkova EV, et al.

Original Articles

связанных с другими клиническими формами стрептококковой группы А инфекции [3]. Только в Англии с сентября 2022 г. по май 2023 г. было зарегистрировано 55 872 случаев скарлатины, что заметно выше по сравнению с сентябрём 2017 г. по сентябрь 2018 г. (30 768 случаев) [4].

Цель работы – оценить заболеваемость скарлатиной населения России по данным официальных статистических источников, выявить клинические особенности течения скарлатины у взрослых.

Рисунок 1. Заболеваемость скарлатиной в России в 1890–2021 гг. (А) и 1955–2021 гг. (В, шкала значений - логарифмическая) в показателях на 100 тыс. населения.
Figure 1. The incidence of scarlet fever in Russia in 1890–2021 (A) and 1955–2021 (B, scale of values - logarithmic) in terms of per 100,000 population.



Материалы и методы

Проведён анализ имеющихся данных о заболеваемости в России скарлатиной с 1890 по 2021 г. Более подробно изучался период 2007–2021 гг. – методом описательного сплошного ретроспективного эпидемиологического исследования с использованием данных ежегодных форм государственной статистической отчётности: «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (заболеваемости скарлатиной (A38)).

В ходе исследования был проведён анализ уровня и динамики многолетней заболеваемости скарлатиной среди различных возрастных групп и всего населения Российской Федерации. Для оценки достоверности результатов были рассчитаны доверительные интервалы. Для построения линии тенденции применялось выравнивание методом наименьших квадратов.

Кроме того, было проведено клинико-эпидемиологическое описательное ретроспективное сплошное исследование скарлатины на базе Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения города Москвы (ИКБ № 2). Материалами исследования послужили данные историй болезни пациентов с установленным диагнозом «Скарлатина», которые находились на лечении в ИКБ № 2 с 2010 г. по 2022 г. Критерии включения: пациенты старше 18 лет с диагнозом «Скарлатина». Критерии исключения: изменение первичного диагноза «Скарлатина» на другой, возраст моложе 18 лет, лёгкое течение заболевания.

Результаты

Эпидемиологические особенности заболеваемости скарлатиной

В многолетней динамике заболеваемости можно выделить три больших цикла с интервалом в 40–50 лет. Четвёртый подъём заболеваемости в 1986 г. был менее выражен и отмечен спустя 30 лет после предшествующего.

В первом цикле наблюдается постепенное увеличение заболеваемости с 1891 г. на протяжении практически 10 лет. Л. В. Громашевский связывал это увеличение с улучшением учёта заболеваемости скарлатиной. В последующие годы уровень заболеваемости держался на высоком уровне (220–280 на 100 тыс.) и только к 1917–1918 гг. произошло выраженное снижение заболеваемости до 50–60 на 100 тыс. населения.

Второй цикл (1918–1942 гг.) характеризовался увеличением заболеваемости вплоть до 1930 г. (462 на 100 тыс.). В этот период скарлатина входила в тройку наиболее часто регистрируемых инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи.

Третий цикл был наиболее продолжительным (1943–1981 гг.). Начался он ростом заболеваемости в 1944–1945 гг. в основном в центральных областях страны и крупных городах (Горький, Саратов, Ленинград, Украинская и Белорусская ССР,

Московская, Кировская, Тульская, Калининская, Ярославская области). Заболеваемость скарлатиной достигла пика в 1955 г. (531,8 на 100 тыс.), после чего начала постепенно снижаться. Вместе с падением заболеваемости отмечались некоторые изменения в эпидемиологии инфекции: снижение интенсивности периодических подъёмов, уменьшение выраженности сезонных нарастаний заболеваемости, рост удельного веса детей старшего школьного возраста при уменьшении доли детей 1–2 лет [5].

Четвёртый цикл был наименее выражен (1982–1991 гг.). В последние годы (2007–2021 гг.) заболеваемость снизилась в 7,3 раза с 45,4 до 6,2 на 100 тыс.). Средний уровень заболеваемости в этот период составил 29,8 на 100 тыс. населения, а динамика заболеваемости характеризовалась устойчивой тенденцией к снижению. Линия тренда описывается экспоненциальным уравнением $y = 472,91 \cdot e^{-0,049x}$ с высокой степенью точности аппроксимации ($R^2 = 0,9244$, $p < 0,0001$) (см. рис. 1). На фоне тенденции к снижению сохранялась выраженная цикличность заболеваемости с периодичностью 2–4 года. Обращают на себя внимание два временных отрезка, когда подъём заболеваемости имел нетипичную форму: 1982–1987 гг. и 2007–2012 гг. В эти периоды очередные подъёмы заболеваемости не имели чётко выраженного максимума, а принимали затяжной характер. Можно отметить, что данные подъёмы совпадали по времени с периодами увеличения рождаемости. Также обращает на себя внимание подъём заболеваемости 1993–1996 гг. – это единственный периодический подъём за анализируемый период, который полностью оказался ниже линии тренда. Ему предшествовало самое выраженное снижение заболеваемости за период после 1955 г. С 1986 г. по 1992 г. заболеваемость снизилась в 3,95 раза (с 169,0 до 42,7 на 100 тыс. населения). После предшествующих подъёмов она падала в 1,4–1,9 раза [5]. В это же время в РФ отмечалось резкое снижение рождаемости с 17,2 на 1000 населения в 1986 г. до 9,4 на 1000 населения в 1993 г. Можно предположить, что колебания рождаемости оказывают влияние на уровень заболеваемости скарлатиной. Аналогичное предположение было высказано при анализе заболеваемости скарлатиной в Китае [6].

В 2021 г. зарегистрировано снижение до исторического минимума – 6,16 на 100 тыс. населения. Вероятно, мероприятия, направленные на борьбу с пандемией COVID-19, в определённой мере оказали влияние на эпидемический процесс скарлатины, однако по срокам и выраженности снижение заболеваемости в 2021 г. вполне укладывается в параметры характерной для скарлатины цикличности.

В период 1992–2021 гг. необходимо отметить различия в характере периодических подъёмов между возрастными группами 0–14 лет

Рисунок 2. Заболеваемость скарлатиной возрастных групп 0–14 лет и 15 лет и старше в 1992–2021 гг. на 100 тыс. населения

Figure 2. The incidence of scarlet fever in age groups 0–14 years and 15 years and older in 1992–2021 per 100 thousand population

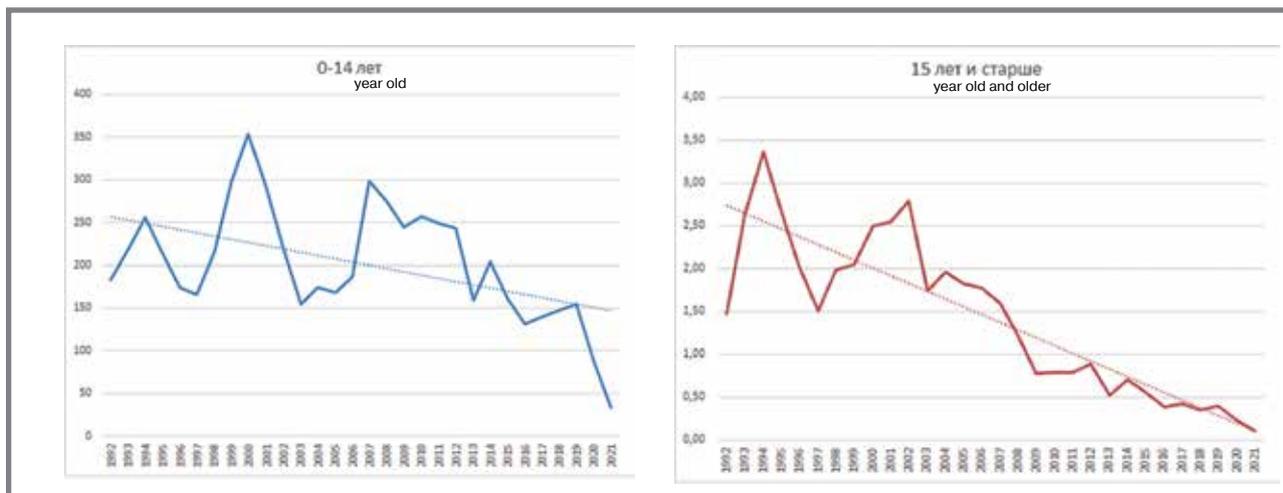


Таблица 1. Заболеваемость скарлатиной в России в 2007–2021 гг. по возрастам (на 100 тыс. возрастных групп населения)

Table 1. The incidence of scarlet fever in Russia in 2007–2021 by age (per 100 thousand population)

Годы Years	Всего Total	0–17 лет	0–14 лет	до 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	>15 лет	15– 17 лет	>18 лет
2007	45,4	232,8	298,2	12,7	181,9	771,5	145,6	1,6	18,3	0,7
2008	41,3	217,2	274,2	10,0	171,5	725,0	112,0	1,2	14,5	0,5
2009	36,7	196,8	244,0	7,2	165,1	653,6	84,3	0,8	9,3	0,4
2010	39,1	211,4	256,6	8,6	162,4	678,7	92,8	0,8	10,2	0,4
2011	38,5	207,8	249,1	8,6	160,0	654	90,7	0,8	10,7	0,4
2012	39,0	206,5	243,1	8,5	153,1	618,3	95,6	0,9	10,2	0,5
2013	25,5	135,5	159,6	5,6	97,1	393,0	71,1	0,5	6,7	0,3
2014	33,4	175,1	203,8	6,2	112,2	483,7	103,2	0,7	10,7	0,4
2015	26,8	138,2	160,0	5,7	89,8	394,5	70,2	0,6	7,3	0,3
2016	22,5	113,7	131,3	4,9	75,7	331,7	51,2	0,4	5,1	0,2
2017	24,5	121,7	140,2	6,4	78,7	353,3	54,4	0,4	5,8	0,2
2018	26,1	128,1	147,7	5,5	86,8	359,7	60,4	0,3	5,1	0,2
2019	27,6	133,9	154,8	5,4	91,3	377,1	60,1	0,4	5,1	0,2
2020	15,5	74,7	86,7	4,0	50,0	205,0	37,2	0,2	3,3	0,1
2021	6,2	29,4	34,1	2,2	29,0	81,2	12,1	0,1	1,8	0,1
Среднемноголетняя заболеваемость. Long-term incidence rates	29,8	152,3	180,2	6,7	111,5	452,1	73,8	0,6	8,8	0,3
Среднегодовой темп сниж. (%) Average annual rate (%)	-6,1	-6,7	-7,8	-7,5	-9,0	-8,6	-7,7	-13,0	-10,8	-10,0

и 15 и старше (рис. 2). Если подъёмы заболеваемости в 1992–1996 гг. и 1998–2003 гг. отмечались в обеих группах, то в 2007–2012 гг. рост заболеваемости был зарегистрирован только в группе

0–14 лет. В старшей возрастной группе в эти годы заболеваемость, наоборот, снижалась.

Всего в 2007–2021 гг. в России было зарегистрировано 636 546 случаев скарлатины,

из них 99,6% (633 752) среди детей в возрасте 0–14 лет. Количество ежегодно выявляемых случаев скарлатины с 2007 г. по 2021 г. снизилось с 64 745 до 9020. Средний уровень заболеваемости составил 29,8 на 100 тыс. населения. В целом к 2021 г. заболеваемость снизилась в 7,3 раза, с 45,4 в 2007 г. до 6,2 (табл. 1). Среднегодовой темп снижения заболеваемости с 2007 г. по 2021 г. составил в группе 0–14 лет –7,8%, в группе лиц 15 лет и старше – -13,0%. Как следствие, заболеваемость детского населения (0–14 лет) с 2007 г. по 2021 г. снизилась в 8,7 раза (с 298,2 до 34,1 на 100 тыс.), лиц старше 14 лет – в 16 раз (с 1,6 до 0,1).

Среди детского населения самая высокая заболеваемость, в среднем 452,1 на 100 тыс. населения, регистрировалась в возрастной группе 3–6 лет, она в 4 раза превышала таковую среди детей 1–2 лет и в 6,1 раза –7–14 лет (соответственно 111,5 и 73,8 на 100 тыс. населения). Самая низкая заболеваемость среди детей отмечалась в возрастной группе 0–1 года. В среднем она составила 6,7 на 100 тыс. населения.

Обращает на себя внимание изменение соотношения заболеваемости детей 1–2 и 7–14 лет. По данным литературы, в 1992–2001 гг. заболеваемость детей 7–14 лет была в 1,4 раза выше, чем

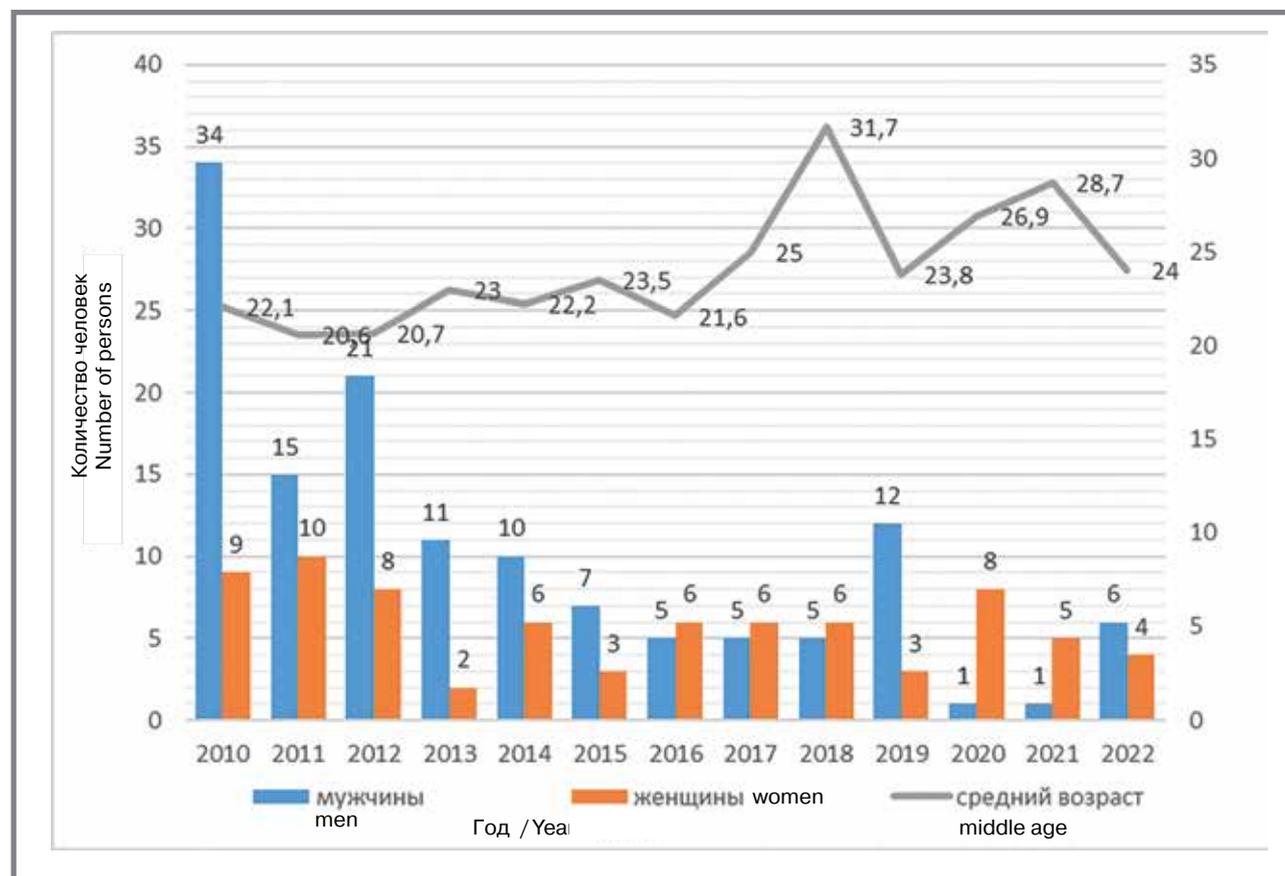
в возрастной группе детей 1–2 лет. В описываемом периоде (2007–2021 гг.) наблюдалась обратная картина –заболеваемость детей 1–2 лет в 1,5 раза выше. Кроме того, в 2 раза снизился вклад детей 7–14 лет в общую заболеваемость. Так, в 2007–2021 гг. в среднем их удельный вес среди заболевших составлял 20,2%, в 1992–2001 гг. – 41,2% [5]. Основной вклад в заболеваемость скарлатиной, как и в предыдущие годы, вносили дети 3–6 лет. При этом их средний удельный вес среди заболевших возрос с 51,5% до 69,1%, что было связано как с более высокой, чем в других группах населения заболеваемостью, так и с увеличением доли детей 3–6 лет среди населения.

Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины у госпитализированных пациентов

Для выявления клинико-эпидемиологических особенностей скарлатины были проанализированы данные 209 медицинских карт пациентов с установленным диагнозом «скарлатина» в ИКБ № 2 с 2010 г. по 2022 г. Возраст пациентов варьировал от 18 до 45 лет (табл. 2) при среднем возрасте 24 года. Лица в возрасте 18–25 лет составили 73,68% от всех госпитализированных пациентов. В 2016, 2017, 2018 гг. в ИКБ № 2 поступило примерно одинаковое количество мужчин и женщин,

Рисунок 3. Половозрастная структура и средний возраст пациентов, госпитализированных в ИКБ № 2 со скарлатиной за 2010–2022 гг.

Figure 3. Gender and age structure and average age of hospitalized patients with scarlet fever for 2010–2022



Original Articles

Таблица 2. Демографическая и клинико-эпидемиологическая характеристики пациентов, госпитализированных в ИКБ № 2 со скарлатиной за период 2010–2022 гг.

Table 2. Demographic and clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with scarlet fever for the period 2010–2022

Характеристика Characteristic	Число пациентов с данной характери- стикой Number of patients with this feature	Доля Proportion	95% ДИ 95%CI
Пол Sex			
Мужской Male	114	54,55%	47,77–61,15%
Женский Female	95	45,45%	38,85–52,23%
Возраст Age			
18–25	154	73,68%	67,33–79,19%
26–30	25	11,96%	8,24–17,06%
31–35	20	9,57%	6,28–14,32%
36–40	7	3,35%	1,63–14,32%
41–45	3	1,44%	0,49–4,13%
Состояние при поступлении Status at admission			
средней тяжести moderate	206	98,56%	95,87–99,51%
тяжёлое heavy	3	1,44%	0,49–4,13%
Температура при поступлении Temperature at admission			
37,5–37,9 °C	67	32,06%	26,10–38,66%
38,0–39,0 °C	117	55,98%	49,20–62,54%
39,1 °C и выше and higher	46	21,05%	16,07–27,08%
Боль в горле Sore throat	198	94,74%	90,82–97,04%
Гиперемия зева Throat hyperemia	159	76,08%	69,86–81,36%
Рвота Vomit	18	8,61%	5,52–13,2%
Боли в животе Stomach ache	25	11,96%	8,24–17,06%
Тонзиллит Tonsillitis			
лакунарный lacunar	105	50,24%	43,52–56,95%
фолликулярный follicular	12	5,74%	3,32–9,77%
некротический necrotic	1	0,48%	0,08–2,66%
Налёт на языке Plaque on the tongue			
белый /white	124	59,33%	52,56–65,76%
жёлтый/ yellow	6	2,8%	1,32–6,12%
серый /gray	9	4,3%	2,28–7,98%
отсутствовал /absent	70	33,49%	27,44–40,14%
Малиновый язык Crimson tongue	23	11,00%	7,45–15,97%
Тахикардия Tachycardia	22	10,53%	7,06–15,42%
Сниженное артериальное давление Reduced blood pressure	3	1,44%	0,49–4,13%
Появление сыпи в первые 2 суток от начала заболевания The appearance of a rash in the first 2 days from the onset of the disease	187	89,47%	84,58–92,95%

Таблица 2. Продолжение
Table 2.

Характеристика Characteristic	Число пациентов с данной характери- стикой Number of patients with this feature	Доля Proportion	95% ДИ 95%CI
Бледный носогубной треугольник Pale nasolabial triangle	30	14,35%	10,24–19,75%
Мелкие везикулы и макулопапулезные элементы Small vesicles and maculopapular elements	7	3,35%	1,63–6,75%
Белый дермографизм White dermographism	18	8,61%	5,53–13,48%
Шелушение Peeling	16	7,65%	4,77–12,07%
Длительность антибиотикотерапии Duration of antibiotic therapy			
до 7 дней /up to 7 days	32	15,31%	11,06–20,81%
7-10 дней/7-10 days	153	73,21%	66,82–78,75%
более 10 дней/ more than 10 days	15	7,17%	4,39–11,50%
Антибактериальная терапия препаратами ряда: Antibacterial therapy with a number of drugs:			
цефалоспоринового / cephalosporin	110	52,63%	45,88–59,29%
пенициллинового / penicillin	87	41,63%	35,15–48,40%
макролидами / macrolides	4	1,91%	0,75–4,82%
Сопутствующий диагноз Concomitant diagnosis	9	4,31%	2,28–7,98%
Хронический тонзиллит Chronic tonsillitis	8	3,83%	1,95–7,37%
Синусит Sinusitis	7	3,35%	1,63–7,65%
Инфекции мочевыводящих путей Urinary tract infections	6	2,87%	1,32–6,12%
Синдром Паркинсона-Уатта Parkinson-Watt syndrome	5	2,39%	1,03–5,48%
Гепатиты парентеральные Hepatitis parenteral	3	1,44%	0,49–4,13%
Пневмония Pneumonia	3	1,44%	0,49–4,13%
Пролапс митрального клапана Mitral valve prolapse	3	1,44%	0,49–4,13%
Психическое расстройство Mental disorder	2	0,96%	0,26–3,42%
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	2	0,96%	0,26–3,42%
Вегетососудистая дистония Vegetovascular dystonia	2	0,96%	0,26–3,42%
Отит Otitis	1	0,48%	0,08–2,66%
Атопический дерматит Atopic dermatitis	1	0,48%	0,08–2,66%
Гастроэнтерит Gastroenteritis	1	0,48%	0,08–2,66%
Герпесвирусная инфекция Herpes virus infection	1	0,48%	0,08–2,66%
Гидроцефалия Hydrocephalus	1	0,48%	0,08–2,66%
Гнойно-некротическая рана Purulent-necrotic wound	1	0,48%	0,08–2,66%
Невротическое расстройство Neurotic disorder	1	0,48%	0,08–2,66%
Псориаз Psoriasis	1	0,48%	0,08–2,66%
Хронический панкреатит Chronic pancreatitis	1	0,48%	0,08–2,66%
Осложнения Complications	19	9,09%	5,89–13,76%
ранние early	9	4,31%	2,28–7,98%
ранние и поздние early and late	8	3,82%	1,95–7,37%
поздние late	2	0,96%	0,26–3,42%

тогда как в 2020 г. и в 2021 г. поступали преимущественно женщины. Отмечен некоторый рост среднего возраста пациентов с 2017 г. (рис. 3).

Состояние больных при поступлении было преимущественно средней тяжести (98,56%) и только у трёх – тяжёлое (у одного – экстрабуккальная форма скарлатины, у второго – повторная скарлатина (через 8 дней после первой) и связана с самовольным уходом из больницы и отсутствием лечения, у третьего – синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения). Возраст пациентов с тяжёлым течением скарлатины составил 18, 23 и 35 лет соответственно.

Из 209 пациентов у 19 (9,09%) скарлатина имела осложнённое течение (табл. 2). Среди ранних осложнений регистрировались абсцессы, отиты и синуситы, среди поздних – кардиты, гломерулонефриты, поражение суставов.

Назначение антибиотиков пациентам со скарлатиной проводилось с учётом анализа чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам. Лечение проводилось преимущественно антибиотиками цефалоспоринового (52,63%) и пенициллинового ряда (41,63%) (табл. 2). Макролиды назначались редко (1,91%). В связи с выявлением у 53,2% пациентов [95% ДИ 40,23–65,72%] устойчивости *S. pyogenes* к макролидам они в 2021–2022 гг. не использовались для лечения скарлатины. Длительность курса антибиотикотерапии у стационарного больного чаще всего составляла 7–10 дней (73,21%). Пациентам (15,31%), находившимся в стационаре менее семи дней, было рекомендовано продолжать прием

антибактериальных препаратов дома. Курс антибиотикотерапии свыше 10 суток назначался пациентам (7,17%) с осложнениями.

С 2016 г. в лечении больных скарлатиной чаще используют антибиотики цефалоспоринового ряда, тогда как до этого большему числу пациентов назначались пенициллины. Так, цефалоспорины в 2016 г. назначались в 63,6% случаев, в 2017 г. – в 54,5%, в 2018 г. – в 81,8%, в 2019 г. – в 80%, в 2020 г. – в 60%, в 2021 г. – в 100%, в 2022 г. – в 80% случаев (рис. 4).

Обсуждение

В 1920–1940 гг. прошлого столетия скарлатина была одной из распространённых инфекций и протекала преимущественно в тяжёлых формах с частыми ранними осложнениями (гнойный отит, менингит, сепсис). Летальность в 1910–1941 гг. составляла 16%, в 1922–1926 гг. – 11%, что обусловлено качеством медицинской помощи и отсутствием антибактериальных препаратов.

Распространению скарлатины в первые годы после Великой Отечественной войны способствовали такие факторы, как рост рождаемости и переполненность детских дошкольных коллективов, что способствовало активизации аэрозольного механизма передачи. С 1956 г. наблюдается постепенное снижение заболеваемости скарлатиной вплоть до настоящего времени, что связывают с началом широкого и повсеместного использования пенициллина для лечения скарлатины.

В 1960–1970 гг. благодаря улучшению жилищных условий и ликвидации переуплотнённости

Рисунок 4. Использование антибактериальных препаратов для лечения пациентов со скарлатиной в 2010–2022 гг. в ИКБ № 2 в Москве

Figure 4. Use of antibacterial drugs for the treatment of hospitalized patients with scarlet fever in 2010–2022 in Moscow

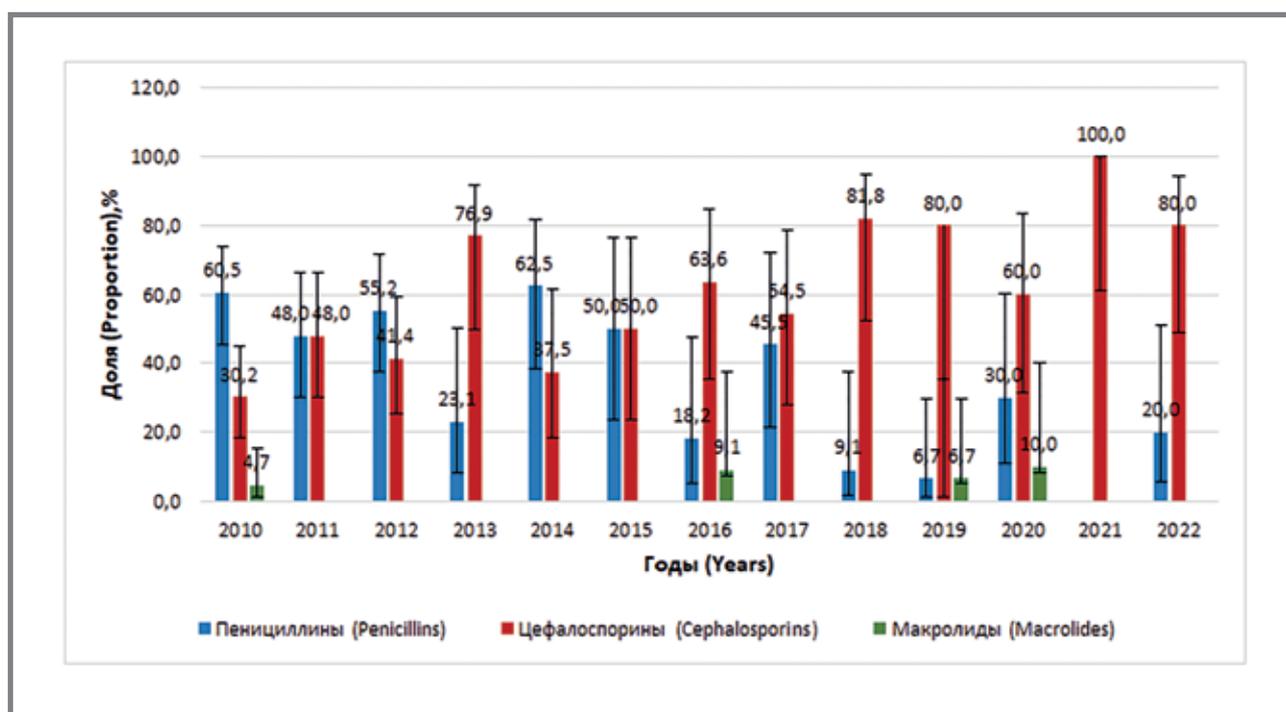


Таблица 3. Сроки поступления пациента в стационар от начала заболевания
Table 3. The timing of the patient's admission to the hospital from the onset of the disease

Количество случаев Number of cases	День поступления в стационар от начала заболевания Day of admission to the hospital from the onset of the disease	95% ДИ 95%CI
155 (75,6%)	1–4 день	69,3–80,98%
43 (20,98%)	5–7 день	15,96–27,06%
4 (1,95%)	более 7	0,76–4,9%

в детских организованных коллективах заболеваемость острыми стрептококковыми инфекциями, в том числе и скарлатиной, начала снижаться. Все чаще скарлатина протекает в более легких формах. Заболеваемость скарлатиной в этот период и каждый последующий год регистрировалась на 30% ниже предыдущего.

В 1970–1980 гг. на снижение заболеваемости скарлатиной оказали влияние такие факторы, как увеличение количества детских садов, снижение наполняемости детских групп, накопление большого числа переболевших скарлатиной, улучшение жилищных условий, снижение количества детей в семьях. В этот период было отмечено снижение удельного веса детей 3–6 лет в общей структуре населения с 6,7% до 3,7%.

1990 гг. характеризовались быстрым и значительным (почти в 4 раза) снижением уровня заболеваемости с сохранением выраженного циклического характера динамики заболеваемости. Возрастной группой с самой высокой заболеваемостью были дети 3–6 лет, однако возросла доля детей 7–14 лет до 41,2%. Заболеваемость детей 7–14 лет в 1,4 раза превышала заболеваемость детей 1–2 лет [5].

В 2007–2021 гг. в многолетней динамике заболеваемости скарлатиной наблюдалось стабильное снижение, которое было наиболее выражено среди подростков и взрослых и стало ниже, чем у детей 1–2 лет, тогда как в 1990 гг. ситуация была противоположной.

Природа неравномерности заболеваемости скарлатиной по годам и ее циклических колебаний до сегодняшнего дня точно не установлена. Можно предположить, что это может быть связано со сменой циркулирующих етм-типов возбудителя. Детальное изучение вспышки скарлатины в Англии выявило разнообразие етм-типов, с доминированием етм 3 и етм 1 2 типов, а сравнение с историческими образцами штаммов показало, что это не новые варианты а штаммы, представляющие устоявшиеся клоны в популяции возбудителя [7]. Высказывается предположение о влиянии обмена мобильными генетическими элементами между бактериальными линиями на клинико-эпидемиологические проявления болезни. Однако фактических данных, подтверждающих это предположение, недостаточно. По всей видимости, цикличность в проявлении заболеваемости скарлатиной связана с инфекционно-иммунологическими взаимоотношениями между

популяциями паразита и человека. Высокая заболеваемость приводит к накоплению в человеческой популяции людей с напряженным постинфекционным иммунитетом, что в дальнейшем ведет к снижению заболеваемости. Уменьшение иммунной прослойки вследствие демографических процессов (рождаемости и накоплении восприимчивых лиц) в дальнейшем способствует росту заболеваемости. Данная гипотеза хорошо согласуется с тем фактом, что наиболее активно эпидемический процесс протекает среди детей дошкольного возраста, т.е. возрастная группа, полностью обновляющаяся в течении нескольких лет.

Заключение

В последние годы произошло изменение клинико-эпидемиологических проявлений скарлатины. В 2010–2022 гг. в ИКБ № 2 поступило 209 пациентов со скарлатиной, что в 2,1 раза меньше, чем в предшествующий 10-летний период (442 пациента) [8]. Значительно снизилось количество случаев с тяжелым течением заболевания, а также число таких осложнений как гломерулонефриты, кардиты, артриты, что может быть связано с своевременной постановкой диагноза и назначением антибиотикотерапии, соблюдением рекомендаций по длительности лечения. Тем не менее, в 9,09% случаев скарлатина имела осложненное течение, что свидетельствует о необходимости дальнейшего более масштабного изучения клинических проявлений болезни не только у взрослых, но и детей.

Несомненно, ограничительные мероприятия в отношении COVID-19 способствовали снижению показателей заболеваемости аэрозольными инфекциями, в том числе и скарлатиной. Однако отмена жестких противоэпидемических ограничений, появление большого количества пациентов со сниженным иммунитетом, различными осложнениями могут способствовать замедлению снижения заболеваемости, а возможно, и изменению тенденций, что можно наблюдать в Англии, где за период сентябрь–декабрь 2022 г. было зарегистрировано более 27 тыс. случаев скарлатины, из которых 94 закончились летальным исходом [9]. В России в 2022 г. зарегистрировано 27 236 случаев скарлатины (18,7 на 100 т.н), что в 3 раза выше, чем в 2021 г. [10].

Следует также отметить, что в России отсутствует отлаженная система мониторинга за инвазивными формами стрептококковой группы А инфекции, включающая ее лабораторный

Original Articles

компонент. Молекулярно-генетическое типирование возбудителя сегодня возможно осуществлять лишь в нескольких крупных и хорошо оснащенных научно-практических центрах страны.

Отмеченное в ряде развитых стран ухудшение эпидемической ситуации по стрептококковой группе А инфекции вызывает необходимость

повышенного внимания и настороженности по отношению к этой инфекции, частоте встречаемости ее инвазивных форм. Назрела необходимость в проведении специального исследования, направленного на изучение биологических и молекулярно-генетических свойств циркулирующего среди населения возбудителя.

Литература

1. Wong S.S., Yuen K.Y. The Comeback of Scarlet Fever. *EBioMedicine*. 2018; 28:7–8. doi: 10.1016/j.ebiom.
2. Matsubara V.H., Christoforou J., Samaranayake L. Recrudescence of Scarlet Fever and Its Implications for Dental Professionals. *International Dental Journal*. 2023;73(3):331–336. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.03.009>
3. World Health Organization. Increase in iGAS infection in children in Europe. 2022. Доступно на: <https://www.who.int/europe/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe—including-fatalities>
4. UK Health Security Agency. Latest data from the UK Health Security Agency (UKHSA) on scarlet fever and invasive group A streptococcus cases. 2022. Доступно на: <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1>
5. Брико Н. И., Филатов Н. Н., Журавлев М. В. и др. Эпидемиологическая картина скарлатины в последние годы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2003;5:67–72.
6. Liu Y., Chan T.C., Yap L.W., et al. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:903–912. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30231-7
7. Chalker V., Jironkin A., Coelho J., et al. Genome analysis following a national increase in Scarlet Fever in England 2014. *BMC Genomics*. 2017;10(18):224. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3603-z>
8. Астафьева Н. В., Еровиченко А. А., Оськина В. В. и др. Скарлатина у взрослых. *Лечащий врач*. 2002;3(2): 16–20.
9. Hussain Z. Scarlet fever infections rise to nearly 30 000, UKHSA reports. *BMJ*. 2022;23(379):3059. doi: 10.1136/bmj.o3059
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

References

1. Wong S.S., Yuen K.Y. The Comeback of Scarlet Fever. *EBioMedicine*. 2018; 28:7–8. doi: 10.1016/j.ebiom.
2. Matsubara V.H., Christoforou J., Samaranayake L. Recrudescence of Scarlet Fever and Its Implications for Dental Professionals. *International Dental Journal*. 2023;73(3):331–336. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.03.009>
3. World Health Organization. Increase in iGAS infection in children in Europe. 2022. Доступно на: <https://www.who.int/europe/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe—including-fatalities>
4. UK Health Security Agency. Latest data from the UK Health Security Agency (UKHSA) on scarlet fever and invasive group A streptococcus cases. 2022. Доступно на: <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1>
5. Briko NI, Filatov NN, Zhuravlev MV, et al. Epidemiological pattern of scarlet fever in recent years. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2003;(5):67–72. (In Russ).
6. Liu Y., Chan T.C., Yap L.W., et al. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:903–912. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30231-7
7. Chalker V., Jironkin A., Coelho J., et al. Genome analysis following a national increase in Scarlet Fever in England 2014. *BMC Genomics*. 2017;10(18):224. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3603-z>
8. Astafyeva NV, Yerovichenko AA, Oskina VV, et al. Skarlatina u vzroslykh. *Lechashchiy vrach*. 2002;03(02). (In Russ).
9. Hussain Z. Scarlet fever infections rise to nearly 30 000, UKHSA reports. *BMJ*. 2022;23(379):3059. doi: 10.1136/bmj.o3059
10. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p.

Об авторах

- **Екатерина Владимировна Глушкова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. +7 (985) 649-13-24, ekaterina-1801@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6997-7598>.
- **Алексей Юрьевич Бражник** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. +7 (495) 609-14-00, bra-mma@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5587-8860>.
- **Светлана Васильевна Краснова** – к. м. н., главный врач Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15. +7 (495) 870-36-09, ikb2@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8592-5624>.
- **Лариса Станиславовна Глазовская** – к. м. н., заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15. +7 (495) 870-36-09, ikb2@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2632-712X>.

About the Authors

- **Ekaterina V. Glushkova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (985) 649-13-24, ekaterina-1801@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6997-7598>.
- **Alexey Y. Brazhnikov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (495) 609-14-00, bra-mma@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5587-8860>.
- **Svetlana V. Krasnova** – Cand. Sci. (Med.), chief physician of the Infectious Clinical Hospital No 2 Moscow Healthcare Department, 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia. +7 (495) 870-36-09, ikb2@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8592-5624>.
- **Larisa S. Glazovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Sanitary and Epidemiological Issues, Infectious Clinical Hospital No 2 Moscow Healthcare Department, 15, 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia. +7 (495) 870-36-09, ikb2@zdrav.mos.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2632-712X>.
- **Anastasia A. Savkina** – epidemiologist of the Infectious Clinical Hospital No 2 Moscow Healthcare Department, 15, 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia. +7 (962) 963-17-12, bel.aurum2012@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9796-4484>.

- **Анастасия Александровна Савкина** – врач-эпидемиолог Инфекционной клинической больницы №2 Департамента здравоохранения г. Москвы, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15. +7 (962) 963-17-12, bel.aurum2012@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9796-4484>.
- **Никита Вячеславович Никитин** – ассистент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. +7 (915) 964-42-45, nikitin_n_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2003-4171>.
- **Владимир Андреевич Коршунов** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. +7 (495) 609-14-00, korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Николай Иванович Брико** – д. м. н., профессор, академик РАН, директор Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. +7 (499) 248-31-00, nbrico@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.
- **Nikita V. Nikitin** – Associate of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (915) 964-42-45, nikitin_n_v@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2003-4171>.
- **Vladimir A. Korshunov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (495) 609-14-00, korshunov_v_a@staff.sechenov.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>.
- **Nikolay I. Briko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russia. +7 (499) 248-31-00, nbrico@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.

Received: 16.02.2022. Accepted: 04.05.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Поступила: 16.02.2022. Принята к печати: 04.05.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Региональные особенности серотипового состава *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей-бактерионосителей дошкольного возраста в Республике Татарстан

Г. Ш. Исаева*^{1,2}, Л. Т. Баязитова^{1,2}, А. З. Зарипова², О. Ф. Тюпкина¹, Т. А. Чазова¹, Р. М. Хусаинова^{1,2}, Ю. А. Тюрин¹, В. Б. Зиятдинов¹

¹ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора

²ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Актуальность. Вакцинация детского населения против пневмококковой инфекции (ПИ) проводится в Республике Татарстан в соответствии с Национальным календарём профилактических прививок с 2014 г. вакциной конъюгированной пневмококковой ПКВ-13. **Цель.** Изучение частоты бактерионосительства и серотипового пейзажа *S. pneumoniae*, выделенных от здоровых детей-бактерионосителей дошкольного возраста в Республике Татарстан (РТ). **Материалы и методы.** С 2016 г. по 2022 г. было обследовано 1426 детей из г. Казани и районов РТ. Исследование мазков из носоглотки проводили классическим бактериологическим методом, серотипирование – ПЦР. **Результаты.** Частота обнаружения *S. pneumoniae* среди здоровых детей дошкольного возраста варьировала в различные годы от 29,5 до 63%, в среднем составила 38,5%. У городских детей частота пневмококконосительства была достоверно выше, чем у сельских ($p < 0,01$). Также при анализе серотипового пейзажа наблюдалась микст-колонизация несколькими серотипами. По состоянию на 1 января 2021 г. иммунная прослойка к возбудителю ПИ среди детей дошкольного возраста составляла 81,7%. Мониторинг за серотиповым пейзажем циркулирующих в РТ штаммов *S. pneumoniae* показал доминирование вакцинных серотипов (67,2%), из которых 44,4% приходится на серотипы ПКВ-13. Доля невакцинных серотипов составляет 26%, нетипируемых – 6,8%. У вакцинированных детей доминировали невакцинные серотипы 35В (21,3%) и 23А (13,6%), а также серотипы, не входящие в ПКВ-13, но входящие в состав полисахаридной вакцины Пневмо 23, не используемой для вакцинации детей, а именно 11АD (15,3%) 9LN (9,6%). У невакцинированных детей, наоборот, преобладали вакцинные серотипы, входящие в состав ПКВ-13: 6АBCD (17,3%), 19F (20,9%), а невакцинные серотипы 11АD, 9LN, 35В, 23А обнаруживали с меньшей частотой 11,8%, 10,0%, 4,2%, 7,3% соответственно. **Выводы.** Данные о региональных особенностях серотипового пейзажа пневмококков могут являться основой для рассмотрения включения в вакцину выявляемых у привитых детей серотипов: 9LN, 11 АD, 35В, 23А.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, серотипы, серотиповой состав, вакцинация, носительство, пневмококковая инфекция, дети

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Исаева Г. Ш., Баязитова Л. Т., Зарипова А. З. и др. Региональные особенности серотипового состава *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей-бактерионосителей дошкольного возраста в Республике Татарстан. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):26-35. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-26-35>

Regional Features of the Serotype Composition of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Bacterial Carriers of Preschool Age in the Republic of Tatarstan

GG Isaeva**^{1,2}, LT Bayazitova^{1,2}, AZ Zaripova², OF Tupkina¹, TA Chazova¹, RM Khusainova^{1,2}, YuA Tyurin¹, VB Ziatdinov¹

¹Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, Russia

²Kazan State Medical University, Russia

* *Для переписки: Исаева Гузель Шавхатовна, д. м. н., доцент, заместитель директора по инновационному развитию Федерального бюджетного учреждения науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора; заведующий кафедрой микробиологии имени академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67. +7 (843) 236-67-81, факс +7 (843) 236-67-41, +7 (917) 293-77-23, guzeleisaeva@yandex.ru. ©Исаева Г. Ш. и др.

** For correspondence: Isaeva Guzel Sh., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Innovative Development of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор; Head of the Department of Microbiology named after Academician V.M. Aristovsky Kazan State Medical University, 67 Bolshaya Krasnaya str., Kazan, 420015, Russia. +7 (843) 236-67-81, fax: +7 (843) 236-67-41, +7 (917) 293-77-23, guzeleisaeva@yandex.ru. ©Isaeva GSh, et al.

Abstract

Relevance. Vaccination of the child population against pneumococcal infection (PI) has been carried out in the Republic of Tatarstan according to the national calendar of preventive vaccinations since 2014. The vaccination scheme includes vaccination with PCV-13 conjugated pneumococcal vaccine. **Aim.** Study of the frequency of bacterial transmission and the serotype landscape of *S. pneumoniae* isolated from healthy children- bacterial carriers of preschool age in the Republic of Tatarstan (RT). **Materials and methods.** During the period from 2016 to 2022, 1,426 children from Kazan and the districts of the Republic of Tatarstan were examined. Examination of nasopharyngeal smears was carried out by the classical bacteriological method. Serotyping was performed using molecular genetic methods (PCR). **Results.** The detection rate of *S. pneumoniae* among healthy preschool children varied in different years from 29.5 to 63%, averaging 38.5%. In urban children, the incidence of pneumococcal transmission was significantly higher than in rural children ($p < 0.01$). Also, when analyzing the serotype landscape, mixed colonization by several serotypes was observed. As of January 1, 2021, the immune layer to the pathogen PI among preschool children was 81.7%. Monitoring of the serotype landscape of *S. pneumoniae* strains circulating in the RT showed the dominance of vaccine serotypes (67.2%), of which 44.4% are PCV13 serotypes. The proportion of non-vaccinated serotypes is 26%, untyped - 6.8%. Unvaccinated serotypes 35B (21.3%) and 23A (13.6%) dominated in vaccinated children, as well as serotypes not included in the PKV-13 vaccine cocktail, but included in the PPSV-23 polysaccharide vaccine not used for vaccination of children, namely 11AD (15.3%) 9LN (9.6%). In unvaccinated children, on the contrary, vaccine serotypes included in PCV-13 prevailed: 6ABCD (17.3%), 19F (20.9%), and unvaccinated serotypes 11AD, 9LN, 35B, 23A were detected with lower frequency 11.8%, 10.0%, 4.2%, 7.3% accordingly. **Conclusion.** Data on the regional features of the pneumococcal serotype landscape can be the basis for expanding the vaccine cocktail due to the dominant serotypes: 9LN, 11 AD, 35B, 23A.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, serotypes, serotype structure, vaccination, carrier, pneumococcal infection, children
No conflict of interest to declare.

For citation: Isaeva GG, Bayazitova LT, Zaripova AZ, et al. Regional Features of the Serotype Composition of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Bacterial Carriers of Preschool Age in the Republic of Tatarstan. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):26-35 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-26-35>.

Введение

Пневмококковая инфекция (ПИ) является одной из актуальных проблем здравоохранения в мире и в Российской Федерации. *Streptococcus pneumoniae* остается значимым респираторным патогеном, вызывая различные клинические проявления. Различают две группы ПИ – инвазивные (иПИ) (менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит) и неинвазивные (пневмония без бактериемии, острый средний отит, синусит и т. п.) формы [1]. Формирование различных исходов ПИ является многофакторным процессом и зависит от микроорганизма (вирулентности возбудителя, его серотипа), факторов со стороны макроорганизма (возраста, состояния иммунной системы) и внешних факторов, в том числе связанных с межмикробными взаимодействиями, в основном с респираторной вирусной ко-инфекцией.

Развитию инвазивных форм всегда предшествует назофарингеальное носительство. Увеличение частоты бактерионосительства и, как следствие, повышение риска развития инвазивных форм ПИ, наблюдается при курении, в том числе и пассивном курении, в семьях, проживающих в стесненных бытовых условиях, при переполненности групп и классов в образовательных учреждениях, а также зависит от времени года, преимущественно регистрируются в холодный период (зима, осень) [2,3].

Как известно, дети первых лет жизни являются основными источниками пневмококковой инфекции, заражая окружающих взрослых. Так,

при средней частоте носительства у взрослых 5–7%, среди взрослых, проживающих с детьми, оно может достигать 30% [4]. Это обуславливает необходимость проведения мониторинга серотипового пейзажа *S. pneumoniae*, циркулирующих в детской популяции.

Для *S. pneumoniae* характерна высокая пластичность генома благодаря рекомбинационной изменчивости: на сегодняшний день известно 10 серотипов, и эта цифра не является конечной. Распространение тех или иных серотипов в различных регионах варьирует в зависимости от практики применения антибактериальной терапии, охвата вакцинацией и географического местоположения. На вызов, связанный с введением массовой иммунизации, возбудитель отвечает замещением вакцинных серотипов на невакцинные. Тенденция реплейсмента и влияние практики применения антипневмококковых вакцин на серотиповый пейзаж пневмококков, циркулирующих в определенном регионе, отмечается различными исследовательскими группами [5–8]. При этом, несмотря на мнение отдельных авторов, что это замещение невакцинными серотипами может приводить к снижению частоты инвазивных форм [9,10], другими авторами показано, что на фоне массовой вакцинации увеличивается число инвазивных ПИ, обусловленных невакцинными серотипами [11].

Проведение проспективных эпидемиологических исследований на территории Российской Федерации по изучению серотипового состава *S. pneumoniae* обусловлено необходимостью

постоянного контроля эффективности вакцинации [5]. Мониторинг серотипового пейзажа пневмококков, циркулирующих в Республике Татарстан (РТ), были начаты в Казанском НИИЭМ в 2016 г. в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора НИР «Изучение распространенности серотипов *Streptococcus pneumoniae* в группах риска по бактерионосительству, оценка влияния вакцинации пневмококковой вакциной на бактерионосительство» (2016–2020 гг.) и продолжаются в рамках новой отраслевой программы, рассчитанной на 2021–2025 гг. «Совершенствование микробиологического мониторинга за возбудителем пневмококковой инфекции с целью разработки подходов к диагностике, лечению и профилактике пневмококк-ассоциированных заболеваний» (2021–2025 гг.). Кроме того, ФБУН КНИИЭМ в 2020–2022 гг. принимал участие в международном мультицентровом исследовании пневмококковой инфекции SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Network) при поддержке Благотворительного фонда Ростроповича-Вишневецкой «Во имя здоровья и будущего детей».

Цель исследования – изучение частоты бактерионосительства и серотипового пейзажа *S. pneumoniae*, выделенных от здоровых детей-бактерионосителей дошкольного возраста в Республике Татарстан.

Материалы и методы

В рамках регионального мониторинга, проводимого с 2016 г. в РТ, в качестве целевой группы исследования были выбраны здоровые дети в возрасте от 0 до 7 лет. В рамках проекта SAPIENS проводилось обследование детей в возрасте от 3 до 5 лет 11 месяцев 29 дней в соответствии с критериями включения (приемлемый возраст, организованные дети, посещающие детские дошкольные учреждения, подписание родителями или законными представителями формы информированного согласия, отсутствие признаков острого респираторного заболевания). В качестве подготовительного этапа были взяты разрешения от Управления Роспотребнадзора в РТ, отделов образования муниципалитетов для проведения исследований в ДДУ. Вакцинальный статус детей изучался по картам развития ребенка. Исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ФБУН КНИИЭМ (протокол № 1 от 11.01.2016 г и протокол № 1 от 12.03.2020 г.).

С 2016 г. по 2022 г. было обследовано 1426 детей из г. Казани и районов РТ (Арский, Высокогорский, Тюлячинский), из которых в 2016–2019 гг. – 700 детей в возрасте от 0 до 7 лет, в 2020–2021 гг. – 503 ребенка в возрасте 3–6 лет. Исследование мазков из носоглотки проводили классическим бактериологическим методом. Для сбора и транспортировки биоматериала из носоглотки использовалась система

сбора и транспортировки жидкостей ESwab™ (Копан, Италия). Культивирование пневмококков выполнялось на колумбийском агаре CNA с 5% дефибринированной овечьей кровью (ООО «Sredoff», Санкт-Петербург). Чашки Петри инкубировали 18–24 часа при 37 °С в атмосфере с 5% содержанием CO₂. Идентификацию *S. pneumoniae* проводили по морфологическим (грамположительные диплококки), культуральным (колонии S-формы с альфа-гемолизом) признакам и по результатам теста на каталазу, оптохинового теста и чувствительности к солям желчи [4].

Выделение ДНК из чистых культур *S. pneumoniae* выполняли с помощью набора AmpliSens® DNA-Sorb-B Nucleic Acid Extraction Kit (InterLabService, Россия) согласно инструкции производителя. В 2016–2019 гг. образцы биоматериала исследовались в ПЦР с электрофоретической детекцией в соответствии с протоколом, предложенным Pai (2006) с использованием праймеров производства ООО «Синтол», Россия [12]. В 2020–2021 гг. ПЦР-типирование полученных образцов проводилось в два этапа. Первый этап – выявление маркерных генов *S. pneumoniae*- *lytA* и *cpsA*; второй этап – определение серотипа методом ПЦР в реальном времени с использованием зондов и праймеров в соответствии с рекомендациями CDC (<http://www.cdc.gov/streplab/downloads/pcr-oligonucleotide-primers.pdf>): 6A/B/C/D, 9A/V, 23F, 19F, 18A/B/C/F, 15A/F, 19A, 3, 12F/A/B/44/46, 7A/F, 4, 5 11A/D, 16F, 9L/N, 14, 1, 2, 22A/F, 23 A, 33A/33F/37.

Изоляты, которые не были отнесены к изучаемым группам, были обозначены как нетипируемые.

Полученные в процессе исследования результаты обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows ver. 6.0. Критерием статистической достоверности получаемых данных считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты

Частота обнаружения *S. pneumoniae* среди здоровых детей дошкольного возраста варьировала в различные годы от 29,5 до 63%, в среднем составила 38,5%, при этом в 2019–2020 гг. она была самой высокой (табл. 1). У городских детей уровень пневмококконосительства была достоверно выше, чем у сельских ($p < 0,01$) (рис. 1). Также при анализе серотипового пейзажа наблюдалась микст-колонизация несколькими серотипами. Общее число идентифицированных серотипов превысило число носителей, что указывает на колонизацию несколькими серотипами *S. pneumoniae* у одного носителя, что косвенно указывает на гетерогенность популяции пневмококков, коррелирующую с высокой распространенностью пневмококконосительства.

В ходе анализа частоты бактерионосительства у детей в зависимости от возраста было выявлено,

Рисунок 1. Частота распространения бактерионосительства *S. pneumoniae* среди детей в зависимости от места проживания

Figure 1. The frequency of the spread of *S. pneumoniae* bacteria among children, depending on the place of residence

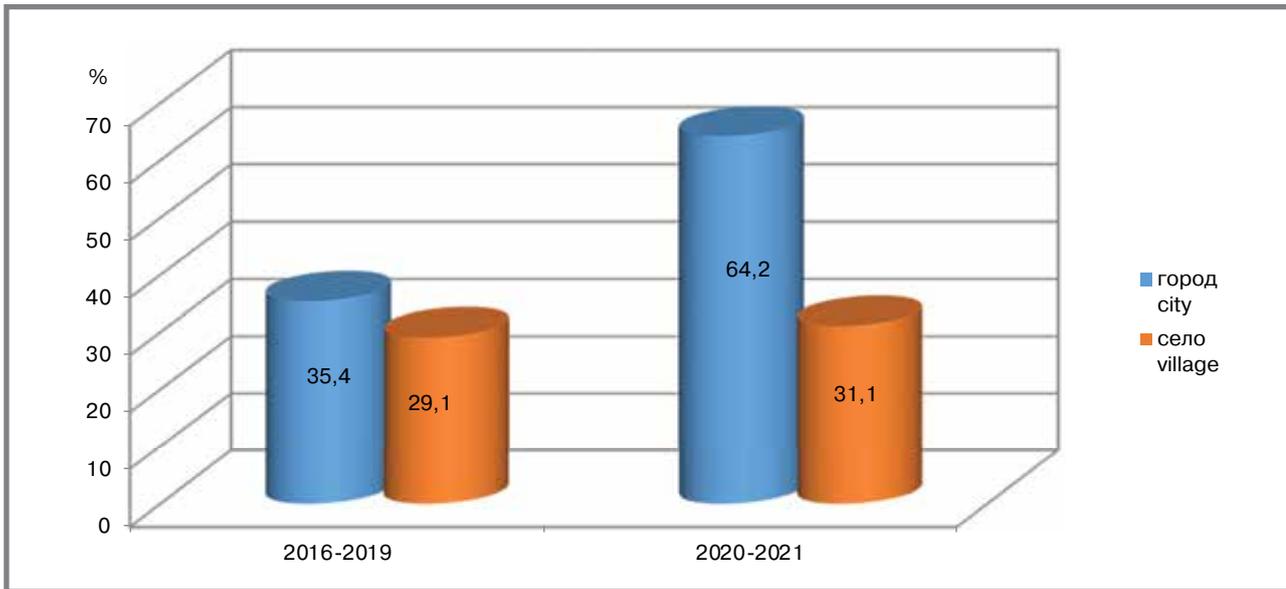


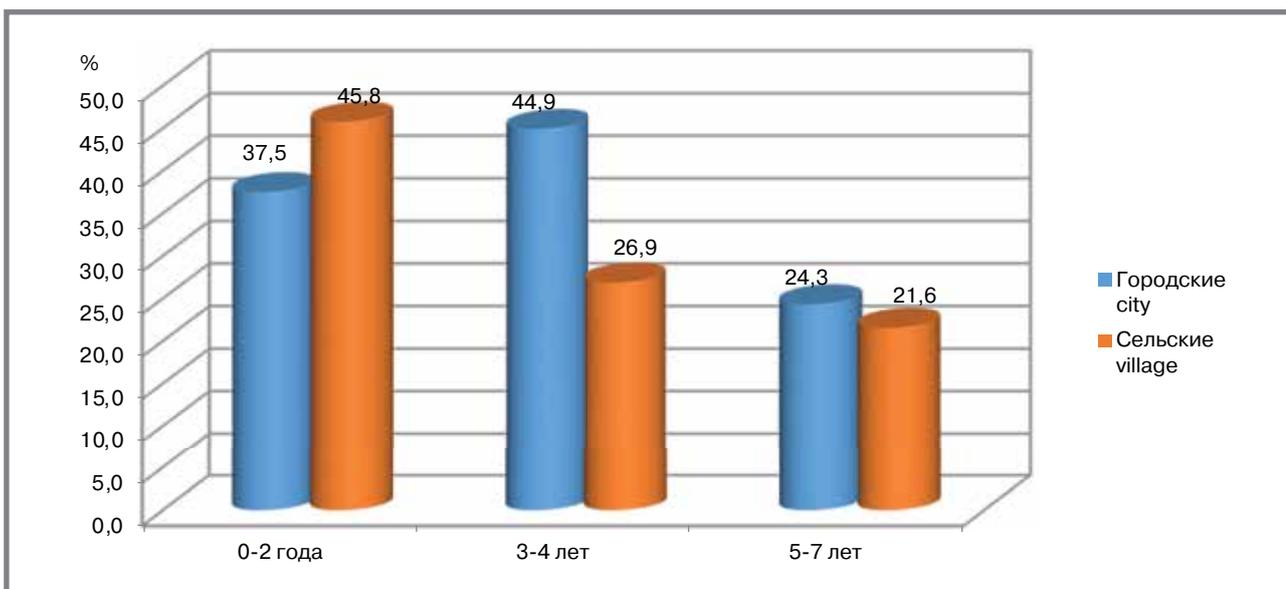
Таблица 1. Частота обнаружения *S. pneumoniae* среди здоровых детей дошкольного возраста в 2016–2021 годах

Table 1. Frequency of *S. pneumoniae* detection among healthy preschool children in 2016–2021

Год / Year	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Итого / Total
Количество обследованных здоровых детей Number of healthy children examined	129	172	176	223	124	379	1203
Частота выделения <i>S.pneumoniae</i> Frequency of the isolation <i>S.pneumoniae</i>	40 31%	61 35,5%	52 29,5%	114 51,1%	79 63,7%	117 30,8%	463 38,5%

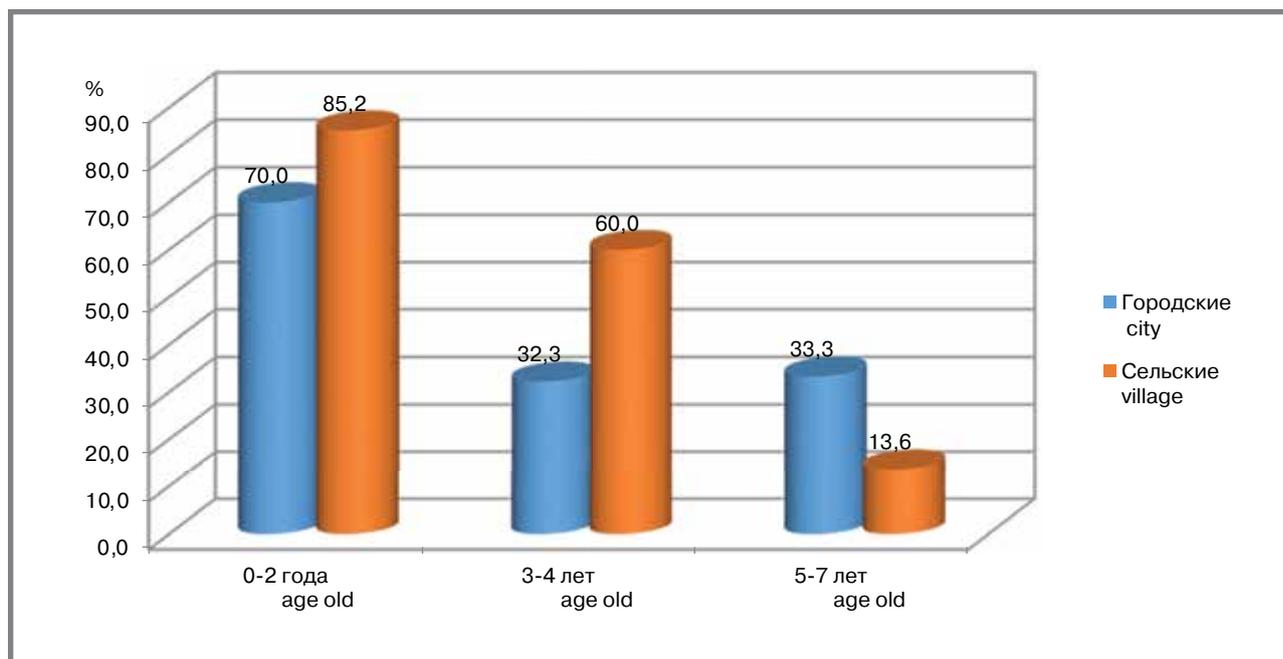
Рисунок 2. Частота бактерионосительства *S. pneumoniae* в зависимости от возраста и места проживания среди невакцинированных детей

Figure 2. The frequency of *S. pneumoniae* bacterial transmission depending on age and place of residence among unvaccinated children



что среди детей младшего возраста (0–4 лет) инфицированность достоверно выше, чем у старших детей (5–7 лет) (рис. 2).

Вакцинация детского населения против пневмококковой инфекции регламентируется в РТ Национальным календарём профилактических

Рисунок 3. Частота бактерионосительства у вакцинированных детей в зависимости от возраста и места проживания**Figure 3. The frequency of bacterial transmission in vaccinated children, depending on age and place of residence**

прививок с 2014 г. Для прививки используется конъюгированная пневмококковая вакцина ПКВ-13 по схеме: в возрасте 2, 4, 5 месяцев и ревакцинации в 15 месяцев. По состоянию на 1 января 2021 г., по данным Республиканского центра вакцинопрофилактики, иммунная прослойка к возбудителю ПИ среди детей дошкольного возраста составляла 81,7%. При анализе частоты бактерионосительства в зависимости от вакцинального статуса у вакцинированных детей в возрасте 3–4 лет установлено, что частота носительства достоверно снижается у городских детей ($p < 0,5$) практически двукратно по сравнению с детьми 0–2 лет и сопоставима с уровнем инфицированности детей 5–7 лет (рис. 3). В группе сельских детей такая тенденция не была выявлена.

Мониторинг серотипового пейзажа циркулирующих в РТ штаммов *S. pneumoniae* показывает доминирование вакцинных серотипов (67,2%), из которых 44,4% приходится на серотипы ПКВ-3. Доля невакцинных серотипов составляет 26%, нетипируемых – 6,8% (табл. 2). Серотиповой состав циркулирующих штаммов имеет некоторые отличия в зависимости от года исследования. За анализируемый период были выявлены следующие особенности: среди вакцинных серотипов преобладают 19F, 6ABCD, 14, 23F (ПКВ-13) и 11AD (Пневмо-23); среди невакцинных – 15 AF, 16F, 23A, 35B. Серотипы *S. pneumoniae*, выявляемые у вакцинированных и невакцинированных бактерионосителей имели некоторые отличия. У вакцинированных детей доминировали штаммы, не входящие в состав конъюгированных вакцин, – 9LN, 11AD и невакцинные серотипы – 23A, 35B. Доля невакцинных серотипов составила 29,3%,

при этом наблюдалось широкое генетическое разнообразие: 12AF, 15AF, 33AF, 16F, 23A, 22AF, 35B, среди которых преобладали серотипы 35B и 23A (рис. 4). У невакцинированных детей преобладали серотипы, входящие в состав вакцины ПКВ13 – 19F, 6ABCD, а также 9LN и 11 AD. Доля невакцинных серотипов была ниже, чем у вакцинированных детей – 18% и с меньшим серотиповым спектром (15AF, 23A, 22AF) (рис. 5).

Обсуждение

С развитием методов молекулярной эпидемиологии значительно возросло количество исследований генетической структуры пневмококков, что позволило в динамике отслеживать их эволюционные изменения. С началом применения конъюгированных вакцин наряду со снижением инвазивных форм ПИ, ассоциированных с вакцинными серотипами пневмококка, многие исследователи стали отмечать появление и распространение невакцинных серотипов, которые ранее встречались редко [13–18]. После введения плановой вакцинации против ПИ в Российской Федерации в 2014 г. этот феномен реплейсмента также стал активно изучаться отечественными исследователями [19–21]. Данные, полученные в ходе нашего исследования по изучению частоты бактерионосительства *S. pneumoniae*, циркулирующих среди здоровых детей дошкольного возраста в Республике Татарстан, коррелируют с результатами мультицентрового исследования, проведенного в России чуть ранее, когда распространенность носительства среди здоровых детей была зарегистрирована на уровне 36,9%, но варьировала в зависимости от региона от 27 до 57% [7]. В ходе нашего исследования было

Таблица 2. Серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* в 2016–2021 годах в Республике Татарстан среди детей-бактерионосителей

Table 2. Serotype landscape of *S. pneumoniae* in 2016–2021 in the Republic of Tatarstan among children with bacterial carriers

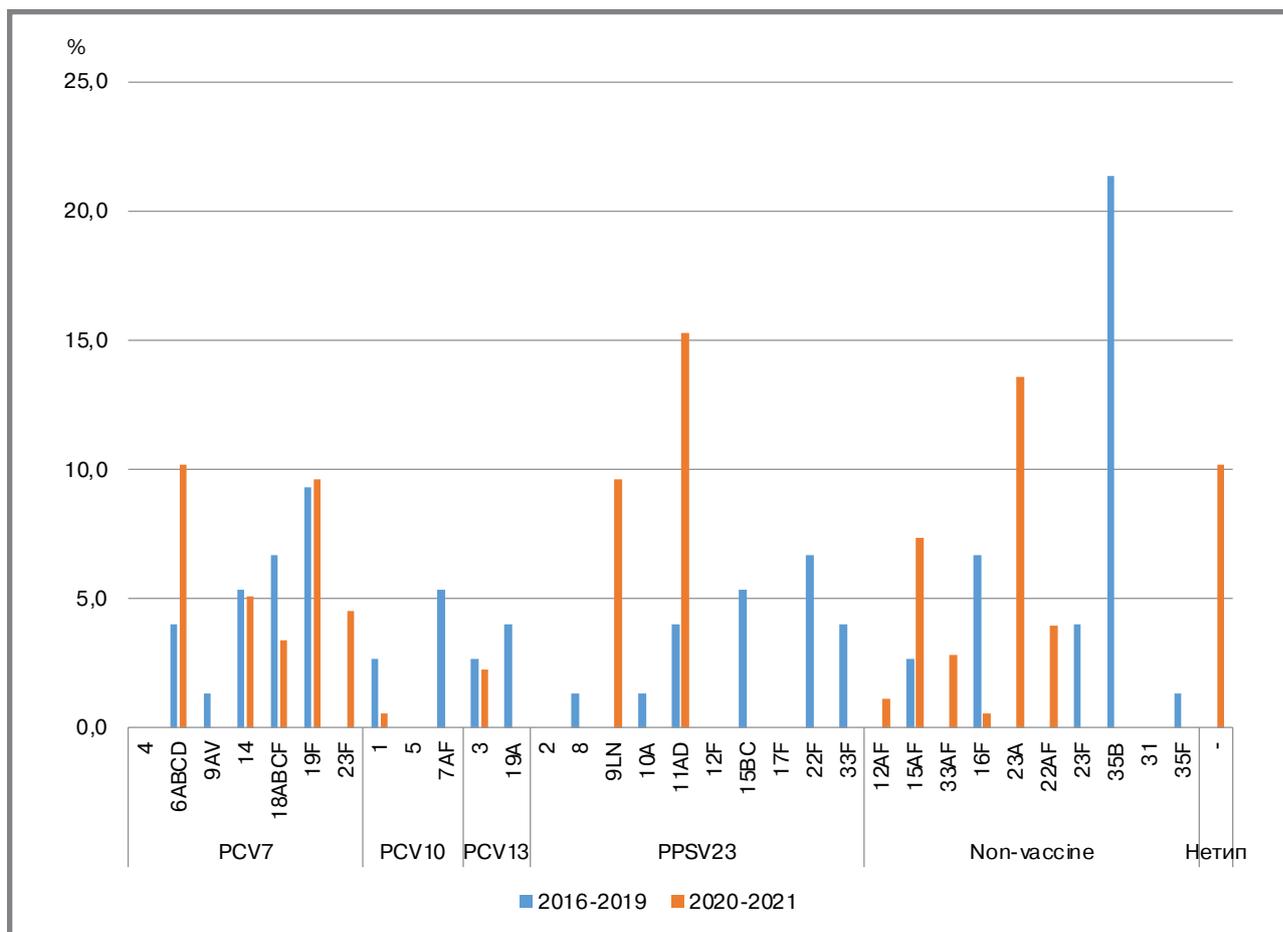
Наименование вакцины Name of the vaccine	Серотипы Serotypes	2016	%	2017	%	2018	%	2019	%	2020-2021	%
ПКВ-7 PCV-7	4		0,0		0,0	1	2,0				0,0
	6ABCD	2	4,9	2	3,1	4	7,8	16	13,9	37	12,9
	9AV		0,0		0,0	2	3,9			0	0,0
	14	1	2,4	5	7,8	3	5,9	18	15,6	16	5,6
	18ABCF	1	2,4	7	10,9	2	3,9	2	1,7	7	2,4
	19F	12	29,3	8	12,5	2	3,9	18	15,6	40	13,9
	23F		0,0		0,0		0,0			10	3,5
ПКВ -10 PCV-10	1		0,0	3	4,7	1	2,0			1	0,3
	5		0,0		0,0		0,0			0	0,0
	7AF		0,0	5	7,8	5	9,8	3	2,6	0	0,0
ПКВ -13 PCV-13	3	6	14,6	1	1,6	1	2,0	2	1,7	5	1,7
	19A		0,0	1	1,6	3	5,9	2	1,7	0	0,0
Пневмо 23 Pneumo23	2		0,0		0,0		0,0			1	0,3
	8		0,0	2	3,1	4	7,8			0	0,0
	9LN		0,0		0,0		0,0			28	9,8
	10A	1	2,4		0,0	1	2,0			0	0,0
	11AD		0,0	4	6,3	3	5,9	14	12,7	40	13,9
	12F		0,0		0,0		0,0	5	4,3	0	0,0
	15BC	1	2,4	1	1,6	2	3,9			0	0,0
	17F		0,0		0,0		0,0			0	0,0
	22F	3	7,3	2	3,1	1	2,0	3	2,6	0	0,0
	33F		0,0	1	1,6	3	5,9			0	0,0
Невакцинные серотипы Non-vaccine serotypes	12AF		0,0		0,0		0,0			2	0,7
	15AF	1	2,4		0,0	2	3,9			20	7,0
	33AF		0,0		0,0		0,0			5	1,7
	16F	1	2,4	6	9,4	2	3,9	9	7,8	2	0,7
	23A	3	7,3	2	3,1	1	2,0			32	11,1
	22AF		0,0		0,0		0,0			11	3,8
	23F	3	7,3	3	4,7		0,0	8	6,9	0	0,0
	35B	5	12,2	6	9,4	8	15,7	5	4,3	0	0,0
	31		0,0	2	3,1		0,0			0	0,0
35F		0,0	1	1,6		0,0	5	4,3	0	0,0	
Нетипируемые Not typed	-	1	2,4	2	3,1		0,0	5	4,3	30	10,5
Итого / Total		41		64		51		115		287	

установлено, что дети младшего возраста (от 0 до 4 лет) остаются основными резервуарами носоглоточных штаммов, именно в этой возрастной группе

мы наблюдали максимальный уровень бактерионосительства, при этом немаловажное значение может иметь место проживания ребенка. У детей,

Рисунок 4. Сравнительная характеристика серотипового пейзажа пневмококков, выделенных от вакцинированных детей

Figure 4. Comparative characteristics of the serotype landscape of pneumococci isolated from vaccinated children



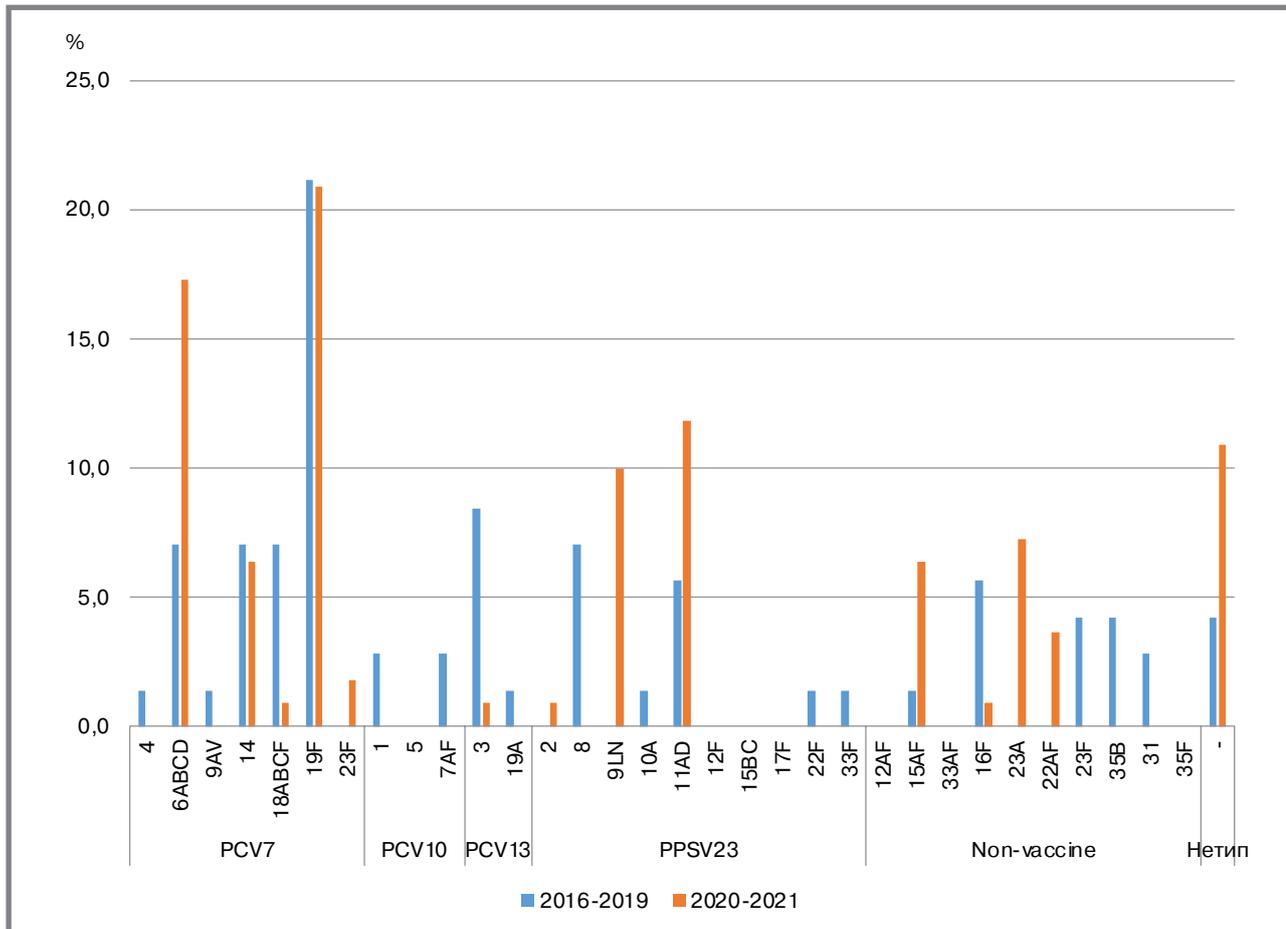
проживающих в городской среде, имеется больший риск колонизации пневмококками по сравнению с детьми из сельских районов. Разброс в данных о пневмококконосительстве в нашем исследовании в различные годы от 31% до 60% обусловливался отсутствием возможности выезда в районы РТ в 2019–2020 гг., когда были обследованы только городские дети, что и отразилось в цифрах более высокой частоты обнаружения пневмококков. Этот факт можно объяснить разными условиями жизни сельских и городских детей, имеющих больше контактов из-за плотности населения, скученностью, посещением массовых культурных и зрелищных мероприятий и т. д. Городская среда с большим количеством аэрогенных контактов с высокой микробной нагрузкой может способствовать колонизации респираторными патогенами, к которым относится *S. pneumoniae*. Методы пространственной эпидемиологии позволяют дополнительно получить данные по особенностям взаимоотношений микроб-хозяин-внешняя среда, что указывает на необходимость разработки дополнительных противоэпидемических мероприятий неспецифической профилактики ПИ в группах повышенного риска. Мы не выявили снижения частоты общей пневмококковой популяционной колонизации

на фоне плановой вакцинации, но при изучении возрастной группы городских детей 3–4 лет, вакцинированных от ПИ, мы наблюдаем практически двукратное снижение (с 70% до 32%, $p < 0,01$) частоты инфицирования после проведения полного курса вакцинации. Среди сельских детей, вакцинированных ПКВ-13, наблюдалось снижение частоты бактерионосительства к 6–7 годам до более низких значений по сравнению с невакцированными (13,6% и 21,3% соответственно).

В исследовании, проведенном Vorobieva V. et al. (2020), при изучении серотипового состава *S. pneumoniae*, выделенных из носоглотки здоровых детей в возрасте до 6 лет в Санкт-Петербурге, Смоленске, Перми, Красноярске, Ханты-Мансийске и Хабаровске с 2016 г. по 2018 г.; была выявлена незначительная разница по частоте бактерионосительства между вакцинированными, частично вакцинированными и невакцированными детьми. Дети, получившие по крайней мере одну прививку ПКВ-13, имели более низкие показатели носительства вакцинных серотипов, чем их невакцированные сверстники (49,9 против 61,4%; $p < 0,001$). У привитых однократно наблюдалась повышенная частота носительства невакцинных серотипов (50% против 38,6%; $P < 0,001$) [22]. В другом

Рисунок 5. Сравнительная характеристика серотипового пейзажа пневмококков, выделенных от невакцинированных детей

Figure 5. Comparative characteristics of the serotype landscape of pneumococci isolated from unvaccinated children



многоцентровом исследовании под руководством С. В. Сидоренко (2020) не было обнаружено снижения общей пневмококковой колонизации у здоровых детей с момента введения ПКВ 13, но при этом было отмечено значительное снижение распространенности вакцинных серотипов у детей, которые получили, по крайней мере, одну дозу вакцины (61,4 против 49,9%; $P < 0,001$) [7]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в странах с высоким уровнем охвата вакцинацией, через 5–7 лет после введения ПКВ-7 инвазивные ПИ, вызванные вакцинными серотипами, у детей почти исчезли [23]. Затем стали чаще выявляться серотипы, отличные от вакцинных, входящих в ПКВ-7, в частности серотипы 19A, 7 F, 3 и 1. После разработки вакцин ПКВ-10 и ПКВ-13 наблюдалось значительное и быстрое снижение циркуляции серотипов 19A, 7 F, 1 и 6A в странах, использующих ПКВ-13, в то время как произошло увеличение выявления серотипов 19A и 3 в странах, прививавших ПКВ-10. Серотип 3 стал одним из наиболее распространенных среди взрослых, несколько реже он выявляется в Великобритании и Франции [24–26].

В настоящее время мы наблюдаем тенденцию расширения разнообразия серотипов, которое варьирует в зависимости от возрастной группы, типа используемой вакцины и времени,

прошедшего с момента введения высоковалентных пневмококковых конъюгированных вакцин. Так, мета-анализ, проведенный в Китае в 2017 г., показал региональные различия частоты встречаемости невакцинных серотипов, скорее всего, связанные с особенностями времени введения иммунизации более высоковалентными ПКВ (57,8 % в Северной Америке, 71,9% в Европе, 45,9% в западной части Тихого океана, 28,5% в Латинской Америке, 42,7% в одной африканской стране и 9,2% в одной стране Восточного Средиземноморья) [27]. В исследованиях, опубликованных в 2020–2021 гг., также отмечаются различия в частоте распространения вакцинных серотипов, а в отдельных регионах – выраженная тенденция их замещения невакцинными серотипами. Так, в индонезийском исследовании 2021 г. при обследовании 580 здоровых детей частота носительства *S. pneumoniae* составила 17,8%, при этом серотиповой пейзаж был в основном представлен невакцинными серотипами (только 27,2% изолятов относились к составу ПКВ-13). Наиболее распространенными обнаруженными серотипами были невакцинные: 15B (9,7%), 23F (8,7%), 23A (8,7%), 11A (6,7%) и 15F (4,8%) [28]. В исследовании, проведенном в 2020 г. в Турции Kanık Yüksek S, et al.; при обследовании 500 здоровых детей на бактерионосительство *S. pneumoniae* был выявлен

Original Articles

низкий процент колонизации носоглотки (9,8%), но при этом 60,4% выделенных изолятов принадлежали к вакцинным, входящим в состав ПКВ-13 [29]. Напротив, мультицентровое исследование, проведенное в Иордании для изучения бактерионосительства *S. pneumoniae* среди здоровых детей 2–4 лет, выявило, что оно составляет от 29,6% до 37,9% в зависимости от региона, при этом носительство серотипов, входящих в состав вакцины ПКВ-13, составило 65% [30].

В нашем исследовании мы также можем отметить тенденцию замещения вакцинных серотипов невакцинными на фоне продолжающегося доминирования вакцинных серотипов. Нами были получены данные различий серотипового пейзажа среди вакцинированных и невакцинированных детей. Так, у вакцинированных детей доминировали невакцинные серотипы 35В (21,3%) и 23А (13,6%), а также серотипы, не входящие в ПКВ-13, но входящие в состав полисахаридной вакцины Пневмо–23, не используемой для вакцинации детей до 2 лет, а именно 11АD (15,3%) 9LN (9,6%). У невакцинированных детей, наоборот, преобладали вакцинные серотипы, входящие в состав ПКВ-13: 6АВСD (17,3%), 19F (20,9%), а невакцинные серотипы 11АD, 9LN, 35В, 23А обнаруживали

с меньшей частотой 11,8%, 10,0%, 4,2%, 7,3% соответственно ($p < 0,01$).

Закключение

Результаты исследования указывают на высокий уровень пневмококконосительства и генетическое разнообразие серотипового пейзажа *S. pneumoniae*, циркулирующих среди здоровых детей дошкольного возраста, проживающих в Республике Татарстан. Данные о региональных особенностях серотипового пейзажа пневмококков могут являться основой для рассмотрения возможности расширения серотипового состава существующих вакцин. Кандидатами на включение могут быть серотипы 9LN, 11 AD, 35В, 23А.

Современные биологические угрозы, связанные с ростом эпидемиологической значимости условно-патогенных микроорганизмов, приводящих к нарушению нормальной микробиоты человека, которые в полной мере можно отнести и к пневмококковой инфекции, ставят перед нами задачи по дальнейшему совершенствованию мероприятий по серомониторингу за циркулирующими пневмококками на уровне каждого региона, развитию молекулярной эпидемиологии ПИ и дальнейшему совершенствованию специфической профилактики.

Литература

1. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019; № 29. С. 19–34.
2. Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. Infect Dis Clin N Am 2015. Vol. 29. P. 679–697.
3. Mehmet Ceyhan, Eda Karadag-Oncel, Gulsen Hascelik, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children aged less than five years. Vaccine. 2021; Vol. 39. P. 2041–2047.
4. Методические рекомендации МР 4.2.0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии». Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/456092897>. Ссылка активна на 31 октября 2022 года.
5. Муравьев А. А., Козлов Р. С., Лебедева Н. Н. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae* на территории Российской Федерации. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2017. Т. 19, № 3. С. 200–206.
6. Maile T, Phillips Joshua L, Warren Noga Givon-Lavi, et al. Evaluating post-vaccine expansion patterns of pneumococcal serotypes. Vaccine. 2020. Vol. 17, № 38. P. 7756–7763.
7. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. Microbiol Infect Dis. 2020. Vol. 96. № 1. P. 114914.
8. Varon E, Cohen R, Bechet S, et al. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. Vaccine. 2015. Vol. 33. P. 6178–6185.
9. Yildirim I, Little BA, Finkelstein J, et al. Surveillance of pneumococcal colonization and invasive pneumococcal disease reveals shift in prevalent carriage serotypes in Massachusetts' children to relatively low invasiveness. Vaccine. 2017. Vol. 35. P. 4002–4009.
10. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt H-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. BMC Infectious Diseases. 2015. Vol. 15. P. 1–10.
11. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Lancet. 2015. Vol. 15. P. 535–543.
12. Pai R, Gertz R. E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. J Clin Microbiol. 2006. Vol. 44. N. 1. P. 124–131.
13. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. Lancet. 2011. Vol. 378. P. 1962–1973.
14. Mehr S., Wood N. *Streptococcus pneumoniae* – a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. Paediatric Respiratory Reviews. 2012. Vol. 13. № 4. P. 258–264.
15. Richter S.S., Diekema D.J., Heilmann K.P., et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014. Vol. 58. P. 6484–6489.
16. Martin J.M., Hoberman A., Paradise J.L., et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 35 in nasopharyngeal cultures from young children with acute otitis media // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2014. Vol. 33. № 11. P. e286–e290.
17. Kim L., McGee L., Tomczyk S., et al. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: A United States perspective. Clinical Microbiology Reviews. 2016. Vol. 29. № 3. P. 525–552.
18. Olarte L., Kaplan S.L., Barson W.J., et al. Invasive serotype 35B pneumococci including an expanding serotype switch lineage. Emerging Infectious Diseases. 2018. Vol. 24. № 2. P. 405.
19. Mayanskiy N., Alybieva N., Ponomarenko O., et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. The Journal of Infectious Diseases. 2014. Vol. 20. P. 58–62.
20. Mayanskiy N., Savinova T., Alybieva N., et al. Antimicrobial resistance, penicillin-binding protein sequences, and pilus islet carriage in relation to clonal evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Russia, 2002–2013/ Epidemiology and Infection. Cambridge Press. 2017. Vol. 145. № 8. P. 1708–1719.
21. Mayanskiy N., Kulichenko T., Alybieva N., et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017/ Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2019. Vol. 94. № 4. P. 385–390.
22. Vorobieva V., Jensen S., Furberg A-S., et al. Epidemiological and molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* carriage strains in pre-school children in Arkhangelsk, northern European Russia, prior to the introduction of conjugate pneumococcal vaccines/ Diagn Microbiol Infect Dis. 2020. Vol. 96. № 1. P. 114914.
23. Evelyn Balsells, Laurence Guillot, Harish Nair, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis/ BMC Infect Dis. 2015 Vol. 14; 15 P.419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x.
24. Van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England/ Vaccine. 2014. Vol. 32. P. 4349–4355.
25. Dagan R, Juergens C, Trammel J, et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*/ JID 2015. Vol. 211. P. 1144–1153.
26. Isturiz R, Singhs HL, Hilton B, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology/ Expert Review of Vaccines 2017. Vol. 19. № 10. P. 1007–1027.
27. Kaile Chen , Xiyan Zhang , Wei Shan , et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and potential impact of pneumococcal conjugate vaccines in China: A systematic review and meta-analysis/ PLoS One. 2017 Vol. 12. № 5. P. 0177113.
28. Cissy B Kartasasmita, Sri Rezeki Hadinegoro, Nia Kumiati, et al. Nasopharyngeal Carriage, Serotype Prevalence, and Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Indonesia/ Vaccine. 2021. Vol. 39. № 15. P. 2041–2047.
29. Kanik Yukse S, Tezer H, Gulhan B, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage in healthy Turkish children after 13-valent conjugated pneumococcal vaccine implementation in the national immunization program/ J Infect Public Health. 2020 Vol. 13. № 2. P. 266–274.
30. Al-Lahham A. Multicenter study of pneumococcal carriage in children 2 to 4 years of age in the winter seasons of 2017–2019 in Irbid and Madaba governorates of Jordan/ PLoS One. 2020 Vol. 15. № 8. P. e0237247.

References

1. Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н., et al. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // Пульмонология. 2019; № 29. С. 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34

- Yildirim I, Shea KM, Pelton SI. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Infect Dis Clin N Am* 2015. Vol. 29. P. 679–697.
- Mehmet Ceyhan, Eda Karadag-Oncel, Gulsen Hascelik, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children aged less than five years. *Vaccine*. 2021; Vol. 39, P. 2041–2047. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.028
- Guidelines MP 4.2.0114-16 «Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnoy pnevmonii pnevmokokkovoy etiologii». Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456092897>. Accessed: 31 October, 2022. (In Russ).
- Murav'ev A.A., Kozlov R.S., Lebedeva N.N. Epidemiologiya serotipov *S. pneumoniae* na territorii Rossijskoj Federacii / Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya. 2017;19(3):200–206.
- Maile T. Phillips, Joshua L. Warren, Noga Givon-Lavi, et al. Evaluating post-vaccine expansion patterns of pneumococcal serotypes. *Vaccine*. 2020. Vol. 17, № 38, P. 7756–7763.
- Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 96 №1. P.114914.
- Varon E, Cohen R, Bechet S, et al. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine*. 2015. Vol. 33. P.6178–6185.
- Yildirim I, Little BA, Finkelstein J, et al. Surveillance of pneumococcal colonization and invasive pneumococcal disease reveals shift in prevalent carriage serotypes in Massachusetts' children to relatively low invasiveness. *Vaccine*. 2017. Vol. 35. P.4002–4009.
- Tin Tin Htar M, Christophoulou D, Schmitt H-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15. P.1–10.
- Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet*. 2015. Vol. 385. P.535–543.
- Pai R, Gertz R. E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach for determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Clin Microbiol*. 2006. Vol. 44. N.1. P. 124–131.
- Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1962–1973.
- Mehr S., Wood N. *Streptococcus pneumoniae* – a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2012. Vol. 13. № 4. P. 258–264.
- Richter S.S., Diekema D.J., Heilmann K.P., et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. Vol. 58. P. 6484–6489.
- Martin J.M., Hoberman A., Paradise J.L., et al. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 35 in nasopharyngeal cultures from young children with acute otitis media // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014. Vol. 33. № 11. P. e286–e290.
- Kim L., McGee L., Tomczyk S., et al. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: A United States perspective. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016. Vol. 29. № 3. P. 525–552.
- Olarte L., Kaplan S.L., Barson W.J., et al. Invasive serotype 35B pneumococci including an expanding serotype switch lineage. *Emerging Infectious Diseases*. 2018. Vol. 24. № 2. P. 405.
- Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014. Vol. 20. P. 58–62.
- Mayanskiy N., Savinova T., Alyabieva N., et al. Antimicrobial resistance, penicillin-binding protein sequences, and pilus islet carriage in relation to clonal evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Russia, 2002–2013/ *Epidemiology and Infection*. Cambridge Press. 2017. Vol. 145. № 8. P. 1708–1719.
- Mayanskiy N., Kulichenko T., Alyabieva N., et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017/ *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2019. Vol. 94. № 4. P. 385–390.
- Vorobieva V., Jensen S., Furberg A-S., et al. Epidemiological and molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* carriage strains in pre-school children in Arkhangelsk, northern European Russia, prior to the introduction of conjugate pneumococcal vaccines/ *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 96. №1. P.114914.
- Evelyn Balsells, Laurence Guillot, Harish Nair, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis/ *BMC Infect Dis*. 2015 Vol. 14;15 P.419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x.
- Van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, et al. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England/ *Vaccine*. 2014. Vol. 32 P.4349–4355.
- Dagan R, Juergens C, Trammel J, et al. Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*/ *JID* 2015. Vol. 211. P.1144–1153.
- Isturiz R, Sings HL, Hilton B, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology/ *Expert Review of Vaccines* 2017. Vol. 19. № 10. P. 1007–1027.
- Kaile Chen, Xiyang Zhang, Wei Shan, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and potential impact of pneumococcal conjugate vaccines in China: A systematic review and meta-analysis/ *PLoS One*. 2017 Vol. 12. №5. P.0177113.
- Cissy B Kartasasmita, Sri Rezeki Hadinegoro, Nia Kurniati, et al. Nasopharyngeal Carriage, Serotype Prevalence, and Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Indonesia/ *Vaccine*. 2021. Vol. 39. №15. P.2041–2047.
- Kanik Yuksek S, Tezer H, Gulhan B, et al. Nasopharyngeal pneumococcal carriage in healthy Turkish children after 13-valent conjugated pneumococcal vaccine implementation in the national immunization program/ *J Infect Public Health*. 2020 Vol. 13. №2. P.266–274.
- Al-Lahham A. Multicenter study of pneumococcal carriage in children 2 to 4 years of age in the winter seasons of 2017–2019 in Irbid and Madaba governorates of Jordan/ *PLoS One*. 2020 Vol. 15. № 8. P.e0237247.

Об авторах

- Гузель Шавхатова Исаева** – д. м. н., доцент, заместитель директора по инновационному развитию Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии; заведующая кафедрой микробиологии имени академика В. М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета. +7 (917) 293-77-23, guzelleisaeva@yandex.ru. ORCID 0000-0002-9719-9583.
- Лира Табрисовна Баязитова** – к. м. н., заведующая лабораторией микробиологии Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии; доцент кафедры микробиологии имени академика В. М. Аристовского государственного медицинского университета. +7 (987) 234-19-45, bajalt@mail.ru. ORCID 0000-0002-2142-7682.
- Альбина Zufаровна Зарипова** – ассистент кафедры микробиологии имени академика В. М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета. +7 (987) 299-60-82, albina.fahrislamova@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6790-0538.
- Ольга Феликсовна Тюпкина** – старший научный сотрудник лаборатории микробиологии Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии. +7 (951) 068-31-81, olft1962@gmail.com. ORCID 0000-0001-8180-1165.
- Татьяна Александровна Чазова** – научный сотрудник лаборатории микробиологии Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии. +7 (919) 689-24-34, tatiana.chazova.1970@gmail.com. ORCID 0000-0002-2013-4239.
- Раина Маратовна Хусаинова** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и природно-очаговых инфекций Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии; ассистент кафедры микробиологии имени академика В. М. Аристовского государственного медицинского университета. +7 (950) 317-73-78, ralina.husainova30121994@gmail.com. ORCID 0000-0002-4733-3959.
- Юрий Александрович Тюрин** – к. м. н., заведующий лабораторией иммунологии и разработки аллергенов Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии. +7 (903) 314-07-02, tyurin.yurii@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2536-3604.
- Васил Билалович Зиятдинов** – д. м. н., директор Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии. +7 (987) 297-70-27, kniem@mail.ru. ORCID 0000-0001-8029-6515.

Поступила: 14.12.2022. Принята к печати: 24.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Guzel Sh. Isaeva** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Innovative Development of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head of the Department of Microbiology named after Academician V.M. Aristovskiy of Kazan State Medical University. +7 (917) 293-77-23, guzelleisaeva@yandex.ru. ORCID 0000-0002-9719-9583.
- Lira T. Bayazitova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Microbiology Laboratory of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Associate Professor of the Department of Microbiology named after Academician V.M. Aristovskiy of Kazan State Medical University. +7 (987) 234-19-45, bajalt@mail.ru. ORCID 0000-0002-2142-7682.
- Albina Z. Zaripova** – Assistant of the Department of Microbiology named after Academician V.M. Aristovskiy of Kazan State Medical University. +7 (987) 299-60-82, albina.fahrislamova@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6790-0538.
- Olga F. Tyupkina** – Senior Researcher at the Microbiology Laboratory of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (951) 068-31-81, olft1962@gmail.com. ORCID 0000-0001-8180-1165.
- Tatiana A. Chazova** – Researcher at the Microbiology Laboratory of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (919) 689-24-34, tatiana.chazova.1970@gmail.com. ORCID 0000-0002-2013-4239.
- Ralina M. Khusainova** – Junior Researcher at the Laboratory of Epidemiology and Natural Focal Infections of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (950) 317-73-78, ralina.husainova30121994@gmail.com. ORCID 0000-0002-4733-3959.
- Yuri A. Tyurin** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunology and Allergen Development of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (903) 314-07-02, tyurin.yurii@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2536-3604.
- Vasil B. Ziatdinov** – Dr. Sci. (Med.), Director of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (987) 297-70-27, kniem@mail.ru. ORCID 0000-0001-8029-6515.

Received: 14.12.2022. Accepted: 24.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Диагностические маркеры иерсиниозов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

А. Н. Сорокин*¹, М. В. Соловьев¹, К. П. Раевский¹, Е. А. Воскресенская²,
Г. И. Кокорина², Е. А. Богумильчик²

¹ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

²ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. У ряда пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), рефрактерных к противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии, возможно заподозрить текущую либо перенесенную недиагностированную иерсиниозную инфекцию (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз). **Цель.** Определить особенности течения, диагностики и лечения ВЗК у пациентов с выявленными маркерами иерсиниозов. **Материалы и методы.** 22 пациентам с установленным в соответствии с современными диагностическими критериями диагнозом ВЗК (язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК)) в фазе обострения (ММДАИ 5–11 баллов для ЯК и индексом Беста 221–396 баллов для БК) проведено исследование кала бактериологическим методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления патогенных иерсиний, а также определение специфических противоиерсиниозных антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблота. Больные ВЗК разделены на две группы: с подтвержденным диагнозом «Иерсиниоз» и без него. Всем обследованным пациентам проводили традиционную противовоспалительную и/или иммуносупрессивную терапию. **Результаты и обсуждение.** У значительной части пациентов (45%) с ВЗК были выявлены специфические антитела к патогенным иерсиниям – маркеры перенесенной либо текущей иерсиниозной инфекции. В дебюте ВЗК у пациентов с маркерами иерсиниозов имеется тенденция к большей манифестации системных проявлений. Клинические проявления ВЗК и иерсиниозов полиморфны, часто сходны, неспецифичны. Факт улучшения на фоне эмпирической антибактериальной терапии у 24% пациентов с ВЗК, достижения в ранние сроки клинической ремиссии у 57% пациентов, получавших этиотропную антибиотикотерапию, свидетельствует о значимой роли иерсиний в генезе хронического интестинального воспаления у ряда больных. **Выводы.** Метод иммуноблота наиболее информативен для выявления маркеров иерсиниозов у больных ВЗК. Иерсиниозная инфекция значима в генезе ЯК и БК. Достижение ремиссии ВЗК при использовании различных антибактериальных средств в большинстве случаев связано преимущественно с применением в качестве стартовой антибиотикотерапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, кишечный иерсиниоз, псевдотуберкулез, иммуноблот

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сорокин А. Н., Соловьев М. В., Раевский К. П. и др. Диагностические маркеры иерсиниозов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):36-43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-36-43>

Diagnostic Markers of Yersiniosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

AN Sorokin**¹, MV Solovyov¹, KP Raevsky¹, EA Voskresenskaya², GI Kokorina², EA Bogumilchik²

¹ Military medical academy of S.M. Kirov, Russia

² St. Petersburg Pasteur Institute, Russia

Abstract

Relevance. This study is related to the study of the etiology, pathogenesis and clinic of inflammatory bowel diseases (IBD). In a number of patients with IBD who are refractory to anti-inflammatory/immunosuppressive therapy, there are signs of current or transferred yersiniosis infection, not diagnosed by routine methods. **Aim.** According to the scientific literature and the results of our own research, to identify the presence and assess the nature of the influence of yersinia on the occurrence and development of IBD. **Materials Methods.** In our study, we conducted a bacteriological examination of feces by polymerase chain reaction (PCR)

* Для переписки: Сорокин Арсений Николаевич, курсант 6-го курса, ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д.25, кв. 34. +7 (812) 783-54-73, arsenysorokin@mail.ru. ©Сорокин А. Н. и др.

** For correspondence: Sorokin Arseny Nikolaevich, 6th year cadet, Military medical academy of S.M. Kirov, 25, sq. 34, Avtovskaya str., Saint Petersburg, 198152, Russia. +7 (812) 783-54-73, arsenysorokin@mail.ru. ©Sorokin AN, et al.

in patients with a diagnosis of IBD (UC and CD) in the acute phase (MMDAI ≥ 4 points for UC and Best index ≥ 150 points for CD), as well as immunological diagnostics using enzyme immunoassay (IFA) in the version of line-blotting (IB). Using the results obtained, clinical and instrumental semiotics were evaluated in subgroups of individuals suffering from IBD with confirmed yersiniosis ("IBD+ IER+") and without it ("IBC+ IER-"). We also assessed the role of intestinal infection by determining the effectiveness of initial antibacterial therapy in the treatment of exacerbation of IBD. **Results.** A significant part (in the case of our sample – 45%) of patients with IBD, when examined by high-tech methods, demonstrate the presence of markers of a transferred or current yersiniosis infection. Its role in the initiation and development of autoimmune intestinal inflammatory process requires further clarification. **Conclusions.** In 45% of patients with IBD, high-precision examination reveals markers of transferred or current yersiniosis infection. Routine clinical methods for the diagnosis of yersiniosis have low sensitivity and do not allow us to convincingly assess the role of this bacterial agent as a trigger factor for the onset or recurrence of IBD. There is a tendency for greater manifestation in the debut of IBD in patients with markers of systemic yersiniosis. The fact of improvement against the background of empirical antibacterial therapy in 24% of patients with IBD, achievement of early clinical remission in 57% of patients receiving antibiotic therapy, indicates a significant role of bacterial enterocolopathogens in the genesis of chronic intestinal inflammation in a number of patients. **Keywords:** inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal yersiniosis, pseudotuberculosis, immunoblotting. No conflict of interest to declare.

For citation: Sorokin AN, Solovyov MV, Raevsky KP et al. Diagnostic markers of yersiniosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(3):36-43 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-36-43>

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остаются серьезной проблемой современной гастроэнтерологии из-за высокой распространенности и увеличения частоты осложнений [1]. Кроме того, немаловажным фактором является растущее число больных, рефрактерных к традиционной противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии, представленной препаратами 5-АСК [2], системными [3] и топическими [4] глюкокортикостероидами (ГКС), тиопуринами [5], а также средствами генно-инженерной биологической терапии, вошедшими в широкую клиническую практику [6].

За последние годы в лечении ВЗК произошли изменения благодаря научным достижениям в раскрытии субклеточных, молекулярных механизмов патогенеза, появлению современных методов диагностики и новых лекарственных средств [5,7,8]. Однако успех лекарственной терапии достигается в недостаточном числе случаев. Например, эффективность препаратов 5-АСК в достижении и удержании ремиссии при язвенном колите (ЯК) колеблется в пределах 79,1–75,7% [9,10], при БК – 27–31% [11]. Тиопурины способствуют поддержанию стойкой ремиссии ЯК у 60% больных, БК – у 75% [5]. Частота индуцированной ГКС ремиссии не превышает 50% [11], использование препаратов данной группы для поддержания медикаментозной ремиссии признано нецелесообразным [12]. Частота гормонорезистентной формы ЯК колеблется от 9 до 16% [13, 14], резистентность к ГКС отмечается у 16–20% пациентов с БК [15,16].

Среди возбудителей инфекций, которые могут снижать эффективность терапии ВЗК, рассматриваются цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус простого герпеса, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* [17]. Некоторые ученые выделяют в эту группу также *Pseudomonas fluorescens*

[18], энтеропатогенные *Escherichia coli* [19], *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis* [20,21].

Y. enterocolitica у пациентов с ВЗК вызывает илеоколит, проявляющийся болью в животе, диареей и лихорадкой. Заболевание обычно протекает благоприятно, без значительных осложнений. На сегодняшний день в литературе описано несколько случаев обнаружения иерсиниозов при ВЗК [7,16,22]. М. Payne в своем исследовании показал инфицирование *Y. enterocolitica* при БК и признаки различия между двумя заболеваниями [19]. В. De Berardis приводит клиническое наблюдение пациента, ранее перенесшего аппендэктомию, которому потребовалась срочная операция по поводу пельвиоперитонита в связи с перфорацией кишечника в результате некротически-язвенного илеита с аденомезентеритом, вызванным *Y. enterocolitica*. Хирургическое лечение (резекция кишечника) в сочетании с таргетной антибактериальной терапией доказало свою эффективность [20].

Одним из наименее изученных вопросов в проблеме лечения иммуносупрессорами является эффект прямого воздействия данной терапии на микрофлору макроорганизма, в первую очередь, микробиом кишечника [22]. На фоне заболевания и специфического лечения развивается снижение резистентности макроорганизма, ослабление системного и местного иммунитета кишечника, повышение проницаемости кишечного барьера, что приводит к усилению размножения патогенных микроорганизмов, усилению поступления их эндо- и экзотоксинов во внутреннюю среду макроорганизма, развитию системной антигенемии, интоксикации и воспалительного ответа, ухудшающего течение и прогноз собственно воспалительных заболеваний кишечника.

Важную роль в этом отношении играют *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. У ряда пациентов с ВЗК, рефрактерных к иммуносупрессивной

Original Articles

и/или противовоспалительной терапии, можно заподозрить текущую либо перенесенную ранее иерсиниозную инфекцию, не диагностированную рутинными методами.

Цель работы – определить особенности течения, диагностики и лечения ВЗК у пациентов с выявленными маркерами иерсиниозов.

Материалы и методы

С августа по январь 2021 г. в клинике госпитальной терапии ВМедА им. С. М. Кирова обследовано 22 пациента с хроническим рецидивирующим течением ВЗК в фазе обострения, 10 мужчин и 12 женщин (средний возраст – $43,9 \pm 3,3$ года); 17 пациентов с ЯК, 5 – с БК (MMDAI 5 – 11 баллов для ЯК и индексом Беста 221 – 396 баллов для БК)

Для формирования изучаемой группы проводили обследование пациентов с ВЗК, у которых, несмотря на проводимую терапию, сохранялись признаки заболевания: осуществляли сбор анамнеза, оценку данных медицинской документации и клинико-лабораторного обследования с формированием когорты на основании критериев включения и исключения. Затем выполняли лабораторные исследования (крови, кала) для установления возможной иерсиниозной этиологии заболевания.

В результате больные ВЗК, у которых наблюдался недостаточный эффект от проведенной традиционной терапии были разделены на две группы по признаку наличия или отсутствия специфических иерсиниозных маркеров.

В данных группах ретроспективно оценивались различия симптомов заболевания на момент дебюта и в течение первых шести недель от начала заболевания, результаты инструментальных исследований (фиброколоноскопии и ультразвукового исследования органов брюшной полости), наличие, эффективность инициальной терапии, в том числе антибактериальной.

Критерии включения в исследование

Воспалительное заболевание кишечника (ЯК или БК), подтвержденное комплексным обследованием, включающим фиброколоноскопию и гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки; длительность заболевания более одного года; возраст от 18 до 80 лет; отсутствие лабораторных (серологических или копрологических) признаков наличия инфекционного колита на момент дебюта заболевания и в течение первых шести недель подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования

Сопутствующая патология, влияющая на течение основного заболевания; осложненное течение заболевания (колоректальный рак, колэктомия в анамнезе, токсический мегаколон).

Диагноз «ВЗК» устанавливался на основании комплексной оценки жалоб, данных анамнеза, осмотра и параклинических данных: результатов лабораторных и инструментальных методов, в том числе обязательного морфологического подтверждения диагноза в анамнезе или на момент включения в исследование (согласно рекомендациям «European evidence based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis» (ECCO), 2016). Продолжительность заболевания у обследуемых пациентов составила от 1 до 34 лет.

Для лабораторного подтверждения иерсиниозной инфекции использовали методы выявления возбудителей иерсиниозов и антител к ним. При исследовании образцов сыворотки крови (ОСК) методом ИФА с использованием тест-систем «Иерсиниоз-ИФА-IgA», «Иерсиниоз-ИФА-IgG» (ООО «Омникс», Санкт-Петербург) выявляли антитела класса А, G к родоспецифическим белковым антигенам *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* без дифференциации нозологических форм псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз. Методом иммунолота с использованием наборов «recomLine Yersinia IgA», «recomLine Yersinia IgG» (MIKROGEN Diagnostik, Германия) выявляли антитела классов А, G к видоспецифическим белкам *Y. pseudotuberculosis* или *Y. enterocolitica*, что, в ряде случаев, позволило дифференцировать псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз.

Идентификацию возбудителя в кале выполняли бактериологическим и молекулярно-генетическим (ПЦР) методом с применением наборов реагентов «АмплиСенс *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*-FL» (ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием набора прикладных программ MS Office 2010, БИОСТАТ 4.03 и STATISTICA 6.0 for Windows (StatSoft, USA).

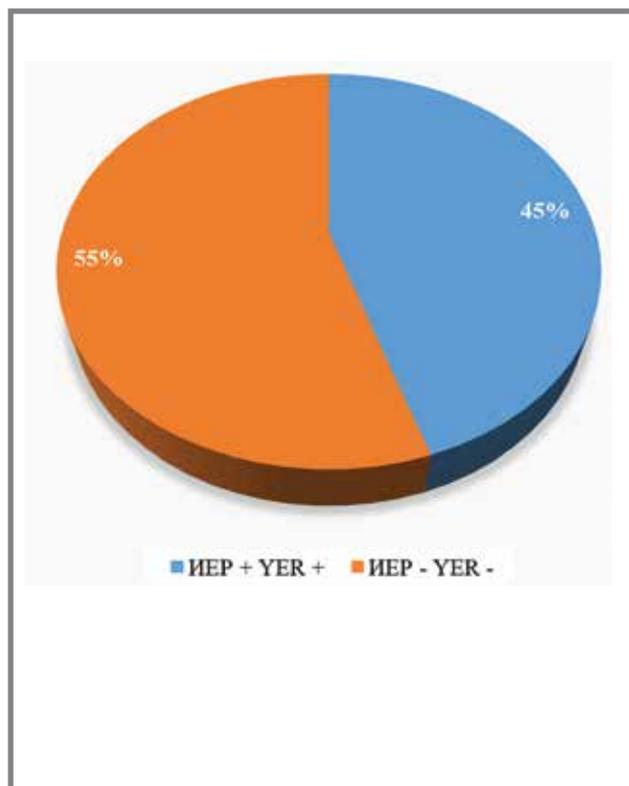
Результаты и обсуждение

Всем участвовавшим в изучении пациентам перед назначением терапии ВЗК в ходе первичного обследования для исключения инфекционного колита, в том числе иерсиниозной природы, выполняли бактериологическое исследование кала, при котором не удалось выявить возбудителей кишечных инфекций. При использовании более чувствительного молекулярно-генетического метода, ПЦР для выявления ДНК *Y. pseudotuberculosis* и патогенных *Y. enterocolitica*, также получен отрицательный результат.

Обнаружение антител к патогенным иерсиниям в ИФА оказалось неэффективным. При исследовании методом иммунолота в ОСК у 10 из 22 обследованных пациентов (45%) выявлено наличие диагностических маркеров иерсиниозов – специфических антител.

По результатам лайн-блота (рис. 2) специфические антитела к YopD обнаружены у 7 пациентов

Рисунок 1. Результаты исследования методом иммуноблота
Figure 1. Results of Western blot



(у одного пациента – только IgA, у трёх – только IgG, у трёх – IgG и IgA), у двух пациентов выявлены IgG к YopM, у двух – IgG к PsaA, у трёх – Ig G к MyfA. У двух пациентов с ЯК при исследовании кала методом ПЦР было обнаружено ДНК *Yersinia enterocolitica* без факторов патогенности (ФП). Следует отметить, что у 6 пациентов детектировалось два и более маркеров иерсиниоза в различных сочетаниях (IgG к YopM (кровь) + IgG к YopD (кровь) + ДНК *Y. enterocolitica* без ФП (кал); IgA к YopD (кровь) + ДНК *Y. enterocolitica* без ФП (кал); IgA к Yop-D (кровь) + IgG к Yop-D (кровь) + IgG к PsaA (кровь) и пр.).

Полученные результаты показывают, что значительное количество больных ВЗК имеют антитела к возбудителям иерсиниозов. Также можно заключить, что иммуноблот является наиболее информативным диагностическим методом выявления специфических иерсиниозных маркеров.

При целенаправленном сборе анамнеза только у четырёх пациентов (19%) заболевание изначально манифестировалось изолированной диареей, у трёх (14%) – исключительно гематохезией, у девяти (42%) – их сочетанием. Абдоминальные боли и лихорадка выявлялись у 20 (95%) и 8 (38%) пациентов. Наблюдается статистически незначимое различие ($p > 0,5$) с большей частотой проявлений

Рисунок 2. Результаты ИФА и ПЦР
Figure 2. ELISA and PCR results

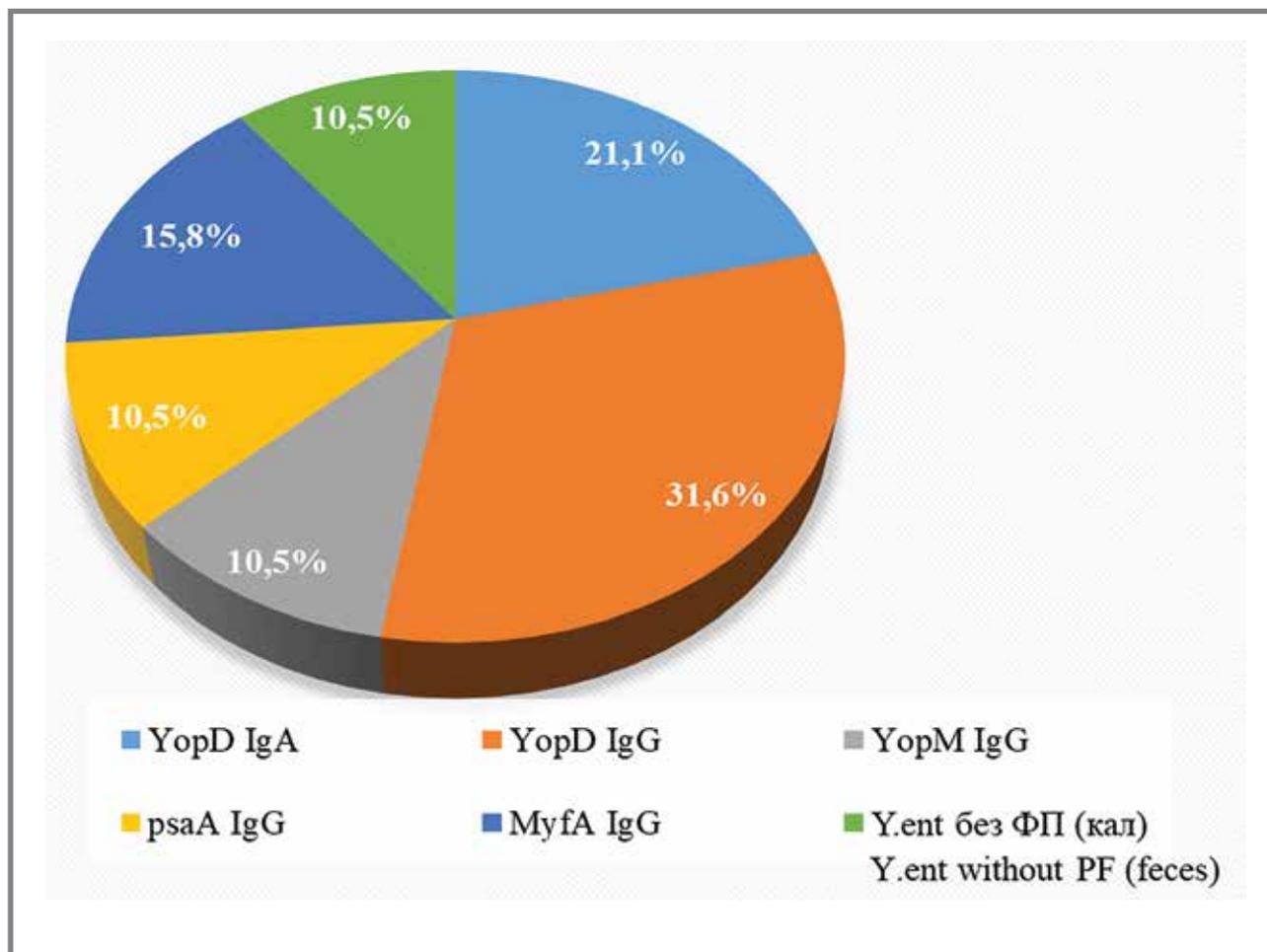


Таблица 1. Частота клинических проявлений ВЗК (n = 21) в зависимости от наличия или отсутствия маркеров иерсиниозов**Table 1. The frequency of clinical manifestations of IBD (n = 21) depending on the presence or absence of yersiniosis markers**

Маркеры иерсиниозов Yersiniosis markers	Клинические проявления ВЗК Clinical manifestations of IBD									
	АБ AP	ТН TN	ГХ HC	ДР DR	ЗП CP	ЛХ F	ОС GW	МЛ ML	ПС JD	ПК SD
Есть Yes	43%	9%	43%	43%	5%	23%	23%	5%	29%	9%
Нет No	52%	14%	52%	48%	9%	14%	38%	9%	14%	19%

Примечание: АБ – абдоминальные боли, ТН – тенезмы, ГХ – гематоchezия, ДР – диарея, ЗП – запоры, ЛХ – лихорадка, ОС – общая слабость, МЛ – миалгии, ПС – поражение суставов, ПК – поражение кожи
 Note: AP – abdominal pain, TN – tenesmus, HC – hematochezia, DR – diarrhea, CP – constipation, F – fever, GW – general weakness, ML – myalgia, JD – joint damage, SD – skin damage

интоксикации и поражения суставов у пациентов, инфицированных иерсиниями, тогда как при отсутствии маркеров иерсиниозов в дебюте заболевания чаще манифестируют проявления астении и поражения кожи (табл. 1).

У пациентов с выявленными маркерами иерсиниозов в дебюте ВЗК наблюдается большая частота развития геморрагий и системных проявлений, в частности, гепатоспленомегалия (табл. 2).

Антибактериальную терапию в качестве стартовой получали 14 (67%) больных, при этом преходящее клиническое улучшение наблюдалось только у пяти (24%) из них, а достижение клинической ремиссии заболевания к концу 6-й недели от момента его дебюта отмечалось у восьми больных (57% получавших этиотропную антибиотикотерапию, значение t-критерия Стьюдента = 0.62, различия статистически не значимы, $p = 0.540509$).

Ремиссия ВЗК при использовании различных антибактериальных средств в большинстве случаев достигалась преимущественно с применением в качестве стартовой антибиотикотерапии средств

широкого спектра либо поликомпонентной терапии, а не лекарственных препаратов избирательного действия.

Проводимая в ряде случаев стартовая эмпирическая антибактериальная терапия не имела принципиального влияния на ближайшие результаты лечения (купирование обострения заболевания), но могла способствовать снижению частоты развития бактериальных инфекций в отдаленной перспективе. Необходимо проводить тщательный анализ каждого случая обострения ВЗК либо неэффективности стандартной терапии на предмет инфицирования иерсиниями «de novo», либо обострения латентно протекающего инфекционного иерсиниозного процесса.

В литературных источниках в качестве возможных этиопатогенетических факторов ВЗК рассматривается генетическая предрасположенность, врожденные и приобретенные нарушения механизмов неспецифической и специфической резистентности и реактивности макроорганизма, влияние факторов внешней среды и микробиома

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов фиброколоноскопии и УЗИ органов брюшной полости у пациентов с ВЗК (n = 12) в зависимости от наличия или отсутствия маркеров иерсиниозов**Table 2. Comparative characteristics of the results of fibrocolonoscopy and ultrasound of the abdominal organs in patients with IBD (n = 12) depending on the presence or absence of yersiniosis markers**

Клинические проявления ВЗК Clinical manifestations of IBD	Маркеры иерсиниозов Yersiniosis markers	
	есть yes (n=6)	нет no (n=6)
Гиперемия Hyperemia	6	6
Эрозия Erosion	6	6
Геморрагия Hemorrhage	3	1
Язвы Ulcers	2	3
Гепатомегалия Hepatomegaly	5	3
Спленомегалия Splenomegaly	2	0

Таблица 3. Влияние характера инициальной эмпирической антибактериальной терапии при ВЗК на выявляемость маркеров иерсиниоза**Table 3. Influence of the nature of the initial empiric antibiotic therapy in IBD on the detection of yersiniosis markers**

Препарат (-ы)/количество пациентов Drug(s)/number of patients	Маркеры иерсиниоза Yersiniosis markers	Ремиссия в течение 6 недель Remission in 6 weeks
Цефоперазон + метронидазол/1 Cefoperazone + metronidazole/1	IgA, IgG к YopD, IgG к PsaA	Да Yes
Метронидазол/1 Metronidazole/1	IgA, IgG к YpD, IgG к PsaA	Да Yes
Макмирор/1 Macmiror/1	Нет No	Нет No
Цефтриаксон + левофлоксацин/1 Ceftriaxone + levofloxacin/1	Нет No	Да Yes
Цефтриаксон + метронидазол/2 Ceftriaxone + metronidazole/2	Нет No	Да Yes
Ципрофлоксацин + эрсефурил/1 Ciprofloxacin + ersefuril/1	Нет No	Да Yes
Неизвестные АБ/3 Unknown AB/3	IgG к MyfA, IgG к YopD, IgG к YopM	Нет 1/да 2 No 1/Yes 2

кишечника, а также их сочетаний, реализующихся посредством воспаления с последующем появлением «порочного круга»: избыточная активации иммунных механизмов: развитие воспаления на клеточном, тканевом и системном уровнях; формирование повышенной проницаемости слизистой кишечника с нарушением ее барьерных функций: распространение воспалительного процесса на близлежащие и отдаленные ткани и органы с развитием клинической симптоматики. При этом каждый фактор может выступать как причиной ВЗК, так и следствием вызванных ими нарушений. Вопрос о направленности причинно-следственной связи «иерсиниоз – ВЗК» остается открытым. В нашем исследовании у части больных выявлено наличие связи между ВЗК и инфекциями, вызываемыми *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis*. Учитывая полиэтиологичность ВЗК и многофакторность патогенеза болезни нельзя исключить участие инфекционного фактора в возникновении данного заболевания. В результате проведения исследования мы предлагаем три возможных варианта течения ВЗК с подтвержденным иерсиниозом и с его отсутствием в зависимости от наличия или отсутствия специфических иерсиниозных маркеров:

- иерсиниоз⁺ – триггер-фактор ВЗК, в ряде случаев запускающий механизмы его инициации и рецидивирования;
- иерсиниоз⁻ – «маска» прогрессирующего течения ВЗК, рефрактерного к противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии;
- иерсиниоз⁺ – сопутствующее заболевание ЯК или БК, ухудшающее прогноз при применении стандартных методов лечения ВЗК.

Опираясь на доступные к настоящему времени факты, можно сделать вывод, что

иерсиниоз при ВЗК часто сопровождается появлением специфических маркеров, а в ряде случаев клиническими проявлениями, недооцениваемыми врачами-диагностами при рутинном сборе анамнеза. Необходимо уточнение роли иерсиниозной инфекции как возможного патогенетического фактора ВЗК. Полнота соблюдения требований, действующих нормативных и методических документов, регламентирующих диагностику иерсиниоза, определяется степенью оснащенности лаборатории современным оборудованием и необходимыми диагностическими наборами. В реальной клинической практике значительная часть медицинских учреждений в случае подозрения на кишечную инфекцию ограничивается выполнением бактериологического посева кала и исследованием ОСК в РНГА (ИФА) для выявления наиболее распространенных заболеваний. В случае получения отрицательного результата возбудитель считается неустановленным и назначается эмпирическая (антибактериальная), патогенетическая (дезинтоксикационная) и симптоматическая терапия. В ряде случаев больные прибегают к самолечению, что может способствовать развитию стертых форм иерсиниозов и хронизации течения заболеваний, а в ряде случаев – формированию иммунопатологических синдромов, приводящих к системному аутоиммунному процессу. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии маркеров иерсиниоза у пациентов, имевших на момент установления диагноза «ВЗК» отрицательные результаты выявления патогенных иерсиний и антител к ним.

Несмотря на выраженный прогресс в разработке современных методов диагностики иерсиниозов, значительное количество случаев заболеваний остается нераспознанным либо диагностируется

ретроспективно [18,22,23]. Клинически дебют аутоиммунного воспалительного поражения кишечника и гастроинтестинальной, абдоминальной формы иерсиниоза в значительном числе случаев трудно-различимы. Так, симптоматика БК и иерсиниоза, помимо абдоминального синдрома, имеющего признаки острого аппендицита, терминального илеита, мезентериального аденита, включает проявления синдрома интоксикации, астенического синдрома, системность патологических проявлений с развитием поражения внутренних паренхиматозных органов, периферических суставов, кожи, органов зрения, полилимфаденопатии. К тому же при иерсиниозной инфекции встречается увеличение печени, селезенки, моно- или полиаденит, генерализованная пятнисто-папулезная или мелкоочаговая сыпь, явления полиочаговости [24] с возможным развитием вторично-очаговых поражений. Последнее мало характерно для типичных ВЗК (ЯК и БК) и позволяет заподозрить иерсиниоз. У лиц с обострением ВЗК, инфицированных иерсиниями, наблюдается статистически незначимая тенденция к увеличению частоты проявлений общей интоксикации и поражения суставов, тогда как при отсутствии маркеров иерсиниоза в дебюте заболевания несколько чаще манифестируют проявления астении и поражения кожи. Также в дебюте ВЗК у пациентов с маркерами иерсиниоза более выражено проявление геморрагий (как кожных покровов, так и слизистых оболочек ЖКТ по данным эндоскопии), увеличение частоты системных проявлений, в частности, артралгий и гепатоспленомегалии (см. табл. 1 и 2). Выявление иерсиниозов у больных ВЗК чрезвычайно перспективно в отношении лечения больных со стероидозависимостью и стероидорезистентностью. Ниже мы приводим рекомендации по ведению пациентов с ВЗК с подозрением на иерсиниоз, имеющих признаки гормональной резистентности.

1. Тщательный повторный сбор анамнестических сведений (эпидемиологический анамнез, уточнение характера предшествующей терапии, доз препаратов, в том числе влияющих

на микробиом кишечника, пути их введения, регулярности и длительности применения). Важным с точки зрения недопущения гиподиагностики иерсиниоза может быть выявление инициальной гипертрансаминаземии [5] у лиц с отсутствием активной алкоголизации, вирусного поражения печени, ожирения, лимфоаденопатии, отсутствие адекватной реакции на стартовую противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

2. Обязательное выполнение обзорной рентгенографии органов брюшной полости, ультразвукового исследования органов брюшной полости в первые дни госпитализации для исключения осложнений ВЗК (токсический мегаколон, перфорация кишки, наличие абсцесса, инфильтрата и пр.). При необходимости дополнительно выполняется КТ или МРТ брюшной полости, МРТ малого таза.

3. Для выявления маркеров иерсиниозов у больных ВЗК наиболее информативен метод иммуноблота. Выполнение данного исследования целесообразно проводить до назначения антибактериальной терапии.

Заключение

Клинические проявления ВЗК и иерсиниозов полиморфны, часто сходны, неспецифичны. Метод иммуноблота наиболее информативен для выявления маркеров иерсиниозов у больных ВЗК.

Факт клинического улучшения на фоне эмпирической антибактериальной терапии у 24% пациентов с ВЗК, наличие у 45% пациентов данной группы при исследовании ОСК методом иммуноблота маркеров перенесенной либо текущей иерсиниозной инфекции может свидетельствовать о значимой роли иерсиний в генезе ЯК и БК

Достижение ремиссии ВЗК при использовании различных антибактериальных средств в большинстве случаев связано преимущественно с применением в качестве стартовой антибиотикотерапии средств широкого спектра либо поликомпонентной терапии, но не лекарственных препаратов избирательного действия.

Литература

1. Авандук К. Гастроэнтерология. М.: Практика; 2013. Никонов Е.Л.,
2. Аксёнов В. А., Скворцова Т. А. и др. Иммуноterapia воспалительных заболеваний кишечника. Доктор.Ру. 2019. Т.10, №165. С.31–37.
3. Федулова Э. Н., Тутина О. А., Федорова О. В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению. Медицинский альманах. 2008. № 5. С.160–163.
4. Bonovas S., Nikolopoulos G.K., Lytras T., et al. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. Br. J. Clin. Pharmacol. 2018. Vol. 84, N2. P. 239–251.
5. Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Маев И. В., и др. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. Терапевтический архив. 2021. Т. 93, №8. С.841–852.
6. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., et al. Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018. Vol. 67, N2. P. 292–310.
7. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада; 2002.
8. Маев И. В., Шельгин Ю. А., Скалинская М. И. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника // Вестник РАМН. 2020. Т.75, №1. С.27–35.
9. Шапина М. В., Халиф И. Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования // Медицинский Совет. 2017. №15. С.44–50.
10. Шукина О.Б. Препараты 5-АСК в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2010. №6. С.16–23.
11. Вольнец Г. В., Хавкин А. И. Воспалительные заболевания кишечника и лекарственно индуцированное поражение печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. №10. С.138–146.
12. Халиф И. Л., Нанаева Б. А., Головенко А. О. и др. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. Терапевтический архив. 2015. Т.87, №2. С.34–38.
13. Ardizzone S., Maconi G., Russo A., et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut. 2006. Vol. 55, N1. P.47–53.

14. Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S., et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study // *Gastroenterology*. 2001. T.121, №2. P.255–260.
15. Yoon J.Y., Cheon J.H., Park J.J., et al. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol.26, N7. P.1114–1122.
16. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994. Vol.35, N3. P.360–362.
17. Wei B., Huang T., Dalwadi H., et al. *Pseudomonas fluorescens* Encodes the Crohn's Disease-Associated 12 Sequence and T-Cell Superantigen. *Infect Immun*. 2002. Vol. 70, N12. P.6567–6575.
18. Rhodes J.M. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease // *Gut*. 2007. Vol.56, N5. P. 610–612.
19. Payne M., Girdwood A.H., Roost R.W., et al. *Yersinia enterocolitica* and Crohn's disease. A case report. *South Afr Med J*. 1987. Vol.72, N1. P.53–55.
20. De Berardis B., Torresini G., Brucchi M., et al. *Yersinia enterocolitica* intestinal infection with ileum perforation: report of a clinical observation // *Acta Biomed*. 2004. Vol.75, N1. P.77–81.
21. Van Vliet M.J., Harmsen H.J., de Bont E.S., et al. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis // *Journal PLoS Pathog*. 2010. Vol. 6, N5. P.1045–1060.
22. Назаров В. Е., Воскресенская Е. А., Ценева Г. Я. и др. Иерсиниозы – новые «терапевтические» инфекции в гастроэнтерологической практике? *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2015; (6):16–24.
23. Сагынбаева В. Э., Голованова Е.В., Лазебник Л. Б. и др. Иерсиниоз – причина развития внекишечных воспалительных заболеваний кишечника или признак реактивации оппортунистических инфекций на фоне биологической терапии? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. №5. С.78–85.
24. Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Абдулганиев Д. И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т.16, №1. С.48–65.

References

1. Avanduk K. *Gastroenterologiya*. Moscow. *Praktika*; 2013. (In Russ).
2. Nikonov E.L., Aksyonov V.A., Skvortsova T.A., et al. Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease. *Doctor.Ru*. 2019;10(165):31–7. (In Russ). doi:10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37
3. Fedulova E.N., Tutina O.A., Fedorova O.V., et al. Yazvennyy kolit i bolezni' Krona u detey: novyye podkhody k lecheniyu. *Meditsinskiy al'manakh*. 2008;(5):160–3. (In Russ).
4. Bonovas S., Nikolopoulos G.K., Lytras T., et al. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2018;84(2):239–51. doi:10.1111/bcp.1345
5. Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Maev I.V., et al. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. (In Russ). 2021;93(8):841–852. doi:10.26442/00403660.2021.08.200982
6. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., et al. Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018;67(2):292–310. doi:10.1097/MPG.0000000000002036
7. Belousova Ye.A. Yazvennyy kolit i bolezni' Krona. Tver': Triada; 2002. (In Russ).
8. Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I., et al. The Pathomorphosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27–35. (In Russ). doi:10.15690/vramn1219
9. Shapina M.V., Khalif I.L. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):44–50. (In Russ). doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-44-50
10. Shchukina O.B. Preparaty 5-ASK v terapii vospalitel'nykh zabolevaniy kishhechnika. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010;(6):16–23. (In Russ).
11. Volynets G.V., Khavkin A.I. Inflammatory bowel disease and drug-induced liver damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):138–146. (In Russ). doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-138-146
12. Khalif I.L., Nanaeva B.A., Golovenko A.O., et al. Long-term results of medical treatment in patients with a severe attack of ulcerative colitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. (In Russ). 2015;87(2):34–8. doi.org/10.17116/terarkh201587234-38
13. Ardzzone S., Maconi G., Russo A., et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(1):47–53. doi.org/10.1136/gut.2005.068809.
14. Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S., et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255–60. doi.org/10.1053/gast.2001.26279.
15. Yoon J.Y., Cheon J.H., Park J.J., et al. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(7):1114–22. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06688.x.
16. Munkholm P., Langholz E., Davidsen M., et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360–2.
17. Wei B., Huang T., Dalwadi H., et al. *Pseudomonas fluorescens* Encodes the Crohn's Disease-Associated 12 Sequence and T-Cell Superantigen. *Infect Immun*. 2002;70(12):6567–75. doi:10.1128/IAI.70.12.6567-6575.2002.
18. Rhodes J.M. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007;56(5):610–2. doi:10.1136/gut.2006.111872.
19. Payne M., Girdwood A.H., Roost R.W., et al. *Yersinia enterocolitica* and Crohn's disease. A case report. *S Afr Med J*. 1987;72(1):53–5.
20. De Berardis B., Torresini G., Brucchi M., et al. *Yersinia enterocolitica* intestinal infection with ileum perforation: report of a clinical observation. *Acta Biomed*. 2004;75(1):77–81.
21. Van Vliet M.J., Harmsen H.J., de Bont E.S., et al. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathog*. 2010;6(5):e1000879. doi:10.1371/journal.ppat.1000879.
22. Nazarov V.E., Voskresenskaya E.A., Tseneva G.Ya., Kokorina G.I., Bogumilchik E.A. Yersiniosis – new «therapeutic» infections in gastroenterological practice? *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* 2015; (6):16–24. (In Russ.).
23. Sagynbaeva V.E., Golovanova E.V., Lazebnik L.B., et al. Yersiniosis - the reason for the development of extraintestinal inflammatory bowel disease, or symptom of reactivation of opportunistic infections against the background of biological therapy? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):78–85. (In Russ).
24. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdalganiyeva D.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;16(1):48–65. (In Russ).

Об авторах

- **Арсений Николаевич Сорокин** – курсант 6-го курса Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (911) 185-45-19, arsenysorokin@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-7921-667X.
- **Михаил Викторович Соловьев** – к. м. н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (921) 742-77-97, mvsol@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-6832-0498.
- **Кирилл Павлович Раевский** – студент 6-го курса Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (981) 103-70-14, sicarius001@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-9939-3443.
- **Екатерина Александровна Воскресенская** – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0001-6380-1153.
- **Галина Ивановна Кокорина** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-1973-3138.
- **Елена Александровна Богумилчик** – научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-3181-4328.

Поступила: 31.08.2022. Принята к печати: 18.01.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0

About the Authors

- **Arseny N. Sorokin** – 6th year cadet, Military medical academy of S.M. Kirov, Russia. +7 (911) 185-45-19, arsenysorokin@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-7921-667X.
- **Mikhail V. Soloviev** – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Hospital Therapy, Military medical academy of S.M. Kirov, Russia. +7 (921) 742-77-97, mvsol@mail.ru. ORCID ID 0000-0001-6832-0498.
- **Kirill P. Rayevsky** – 6th year student, Military medical academy of S.M. Kirov, Russia. +7 (981) 103-70-14, sicarius001@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-9939-3443.
- **Ekaterina A. Voskresenskaya** – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher of laboratory of medical bacteriology St. Petersburg Pasteur Institute, Russia. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0001-6380-1153.
- **Galina I. Kokorina** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of laboratory of medical bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute Russia. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-1973-3138.
- **Elena A. Bogumilchik** – researcher of laboratory of medical bacteriology, St. Petersburg Pasteur Institute Russia. +7 (812) 498-09-39, tsenevapasteur@yandex.ru. ORCID ID 0000-0002-3181-4328.

Received: 31.08.2022. Accepted: 18.01.2023.

Content доступен под лицензией CC BY 4.0.

Оценка проявлений эпидемического процесса COVID-19 и эпидемиологической эффективности применения вакцины Гам-Ковид-Вак в многопрофильной медицинской организации

В. И. Сергевнин¹, С. М. Ратникова², Н. Г. Зуева², М. В. Рожкова^{*3}

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

² ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь

³ ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь

Резюме

Актуальность. Сотрудники медицинских организаций (МО) в силу выполнения служебных обязанностей относятся к группе риска заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. **Цель.** Оценка проявлений эпидемического процесса COVID-19 и эпидемиологической эффективности применения вакцины Гам-Ковид-Вак в медицинской организации. **Материалы и методы.** Заболеваемость COVID-19 персонала МО изучали с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. Скрыто протекающий эпидемический процесс оценивали по результатам плановых серологических обследований сотрудников на антитела классов М и G к SARS-CoV-2. Эпидемиологическую эффективность иммунопрофилактики определяли путем сравнения заболеваемости и охвата сотрудников законченной вакцинацией. **Результаты.** За изучаемый период 47,7% сотрудников МО переболели COVID-19 в клинически выраженной форме и 46,5% – бессимптомно. Повышенный уровень заболеваемости наблюдался в осенний период времени. Заболеваемость медработников оказалась в 2,2 раза выше, чем прочих сотрудников; медицинского персонала стационара – в 1,7 раза выше, чем поликлиники. Эпидемический процесс был более интенсивный в группе средних медработников, чем врачей и младшего персонала. Установлена эпидемиологическая эффективность вакцины Гам-Ковид-Вак в течение первых месяцев применения препарата. У привитых по сравнению с непривитыми отмечено более легкое течение COVID-19. **Заключение.** Таким образом, выявлены основные проявления эпидемического процесса COVID-19 у сотрудников многопрофильной МО и установлена эпидемиологическая эффективность вакцины Гам-Ковид-Вак в первые месяцы применения препарата.

Ключевые слова: медицинская организация, персонал, COVID-19, проявления эпидемического процесса, эффективность вакцинации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Сергевнин В. И., Ратникова С. М., Зуева Н. Г. и др. Оценка проявлений эпидемического процесса COVID-19 и эпидемиологической эффективности применения вакцины Гам-Ковид-Вак среди сотрудников многопрофильной медицинской организации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):44-49. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-44-49>

Assessment of the Epidemic Process of COVID-19 Manifestations and the Epidemiological Efficacy of the Vaccine Gam-Covid-Vac Among Employees of a Multi-Speciality Medical Organization

VI Sergevnin¹, SM Ratnikova², NG Zueva², MV Rozhkova^{**3}

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

² Orders Badge of Honor Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia

³ Perm Regional Center for AIDS and infectious diseases Control and Prevention, Perm, Russia

Abstract

Relevance. Employees of medical organizations (MO), by virtue of their official duties, are at the group risk of morbidity of a new coronavirus infection. **Aim.** Evaluation of the manifestations of the COVID-19 epidemic process and the epidemiological

* Для переписки: Рожкова Марина Владимировна, врач-эпидемиолог ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, Пермь, ул. Свиязева, 21. +7 (950) 458-47-02, rozhkovamary@yandex.ru. ©Сергевнин В. И. и др.

** For correspondence: Rozhkova Marina V., epidemiologist, State Healthcare Institution of the Perm Territory "Perm Regional Center for the Fight and Prevention of AIDS and Infectious Diseases, 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. +7 (950) 458-47-02, rozhkovamary@yandex.ru. ©Sergevnin VI, et al.

effectiveness of the use of the Gam-Covid-Vac vaccine among employees of a multi-speciality medical organization. **Materials and methods.** The incidence of COVID-19 among the staff of MO was studied for the period from March 2020 to December 2021. The latent epidemic process was evaluated according to the results of routine serological examination of employees for antibodies of classes IgM and IgG to SARS-CoV-2. The epidemiological effectiveness of immunoprevention was determined by comparing the incidence with the coverage of employees who has a completed course of vaccination. **Results.** During the study period, 47.7% of employees of medical organizations had a clinically apparent form of COVID-19. In addition, according to the results of a routine serological examination, it turned out that 46.5% of employees had a subclinical form of infection. An increased level of morbidity was observed in the autumn period. The incidence of medical workers was in 2.2 times higher than other employees, medical staff of the hospital – in 1.7 times higher than polyclinics. The epidemic process was more intense in the group of nurses than doctors and junior medical staff. The epidemiological efficacy of the Gam-Covid-Vac during the first months of using vaccine has been established. Vaccinated people have a more mild course of COVID-19 in comparison with unvaccinated people. **Conclusion.** In this way, the main manifestations of the COVID-19 epidemic process in employees of a multi-speciality medical organization were identified and the epidemiological effectiveness of the Gam-Covid-Vac vaccine in the first months of using vaccine was established. **Keywords:** medical organization, staff, COVID-19, manifestations of the epidemic process, efficacy of vaccination
No conflict of interest to declare.

For citation: Sergevnin VI, Ratnikova SM, Zueva NG et al. Assessment of the Epidemic Process of COVID-19 Manifestations and the Epidemiological Efficacy of the Vaccine Gam-Covid-Vac Among Employees of a Multi-Speciality Medical Organization. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):44-49 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-44-49>

Введение

Сотрудники медицинских организаций (МО) в силу выполнения служебных обязанностей относятся к группе риска заболеваемости новой коронавирусной инфекцией [1–4]. В некоторых исследованиях показано, что риск заболеть COVID-19 у медработников по сравнению с популяцией в целом выше на порядок [5]. На долю медработников, заболевших COVID-19, приходится от 7 до 19% всего населения [6,7]. Распространенность инфекции SARS-CoV-2 среди медработников в Европе, Азии и США колеблется от 0,4 до 57,1% [8]. Вместе с тем, в силу небольшого периода наблюдения за COVID-19 (с марта 2020 г.), научных исследований по эпидемиологии этой инфекции среди медработников все еще недостаточно, и они нередко противоречивы.

Остается неясным характер внутригодовой динамики эпидемического процесса COVID-19 у медработников с точки зрения наличия сезонности. Разноречивы сведения о заболеваемости разных групп медработников. По данным одних исследователей [1], существенных различий в заболеваемости врачей, среднего и младшего медицинского персонала не выявлено. Не установлено статистически значимых различий между названными категориями медработников и по частоте обнаружения противоковидных антител класса G [9]. В то же время результаты систематического обзора 97 зарубежных исследований (все опубликованы в 2020 г.) демонстрируют, что наиболее пораженными оказались медицинские сестры [8].

Имеются наблюдения за эпидемиологической эффективностью некоторых вакцин против SARS-CoV-2 при иммунизации медработников. Однако эти исследования немногочисленны и не всегда достаточно убедительны. Так, например, установлено, что после завершения курса иммунизации

медработников вакциной Гам-Ковид-Вак в течение 6 месяцев случаи заражения COVID-19 были зарегистрированы только у 4,8% привитых [10]. R. Vaishya et al. [11] отмечают, что из 3235 медработников, привитых вакциной ChAdOx1 nCoV-19, в течение 3 месяцев заразились инфекцией SARS-CoV-2 лишь 2,6%. Однако как в первом, так и во втором случаях не приводятся данные о заболеваемости лиц контрольной группы, т. е. непривитых, и, соответственно, не рассчитывается индекс эффективности (коэффициент защищенности) препарата. Очевидно, это обусловлено тем, что в условиях неодномоментного проведения прививок в коллективе МО невозможно подобрать опытную и контрольную группы (привитые и непривитые), численность которых была бы постоянной в течение продолжительного периода наблюдения.

Цель работы – оценка проявлений эпидемического процесса COVID-19 и эпидемиологической эффективности применения вакцины Гам-Ковид-Вак в многопрофильной медицинской организации.

Материалы и методы

Работа проведена в условиях крупной многопрофильной МО, имеющей на период исследования в своем составе поликлинику на 650 посещений и стационар на 638 коек, включающий 4 хирургических, 3 терапевтических, ОПИТ, урологическое, гинекологическое, офтальмологическое, ЛОР, неврологическое и гематологическое отделения, а также перепрофилированный терапевтический корпус для лечения COVID-19 («ковидный» корпус) на 305 коек, включая ОПИТ. Общее количество сотрудников МО составляет 1284 чел., в т. ч. медработников – 1059, прочих сотрудников (административно-управленческий и административно-хозяйственный персонал) – 225 человек.

Заболееваемость COVID-19 среди сотрудников МО изучали с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. по данным журнала учета инфекционных заболеваний (ф № 060/у) и региональной регистрационной медицинской информационной системы «ПРОМЕД». Случаи инфекции учитывали при наличии клинических проявлений и лабораторного подтверждения диагноза методом ПЦР с использованием набора реагентов D-5580 «Вектор-Бест», г. Новосибирск. При расчете заболеваемости учитывались заболевшие после незавершенной вакцинации (получившие 1 компонент вакцины). Заболеваемость рассчитывали на 1000 сотрудников за весь период наблюдения и по месяцам. Интенсивность эпидемического процесса за каждый месяц определяли с учетом общего количества сотрудников за минусом переболевших.

Скрыто протекающий эпидемический процесс COVID-19 оценивали по результатам плановых серологических обследований сотрудников на антитела к SARS-CoV-2. Обследование проводили в «ковидном» корпусе 1 раз в неделю с апреля 2020 г. до октября 2020 г (до начала введения вакцинации), в остальных подразделениях персонал сдавал кровь для определения уровня антител по желанию. Были учтены результаты обследования сотрудников, не привитых, не болевших и не имеющих на момент обследования клинических проявлений COVID-19. Антитела определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем SARSCoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ и SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ («Вектор-Бест»,

г. Новосибирск). Наличие иммуноглобулинов к COVID-19 оценивали посредством расчета коэффициента позитивности (КП). Результат анализа считали положительным при КП > 1,1. Учитывали результаты обследования на наличие IgG, IgM и одновременно на оба класса антител. В случае неоднократного обследования даже при одном положительном результате сотрудника считали серопревалентным.

Вакцинацию медработников проводили двухдозовой комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак с октября 2020 г. по декабрь 2021 г. включительно. При оценке эффективности вакцинопрофилактики к привитым сотрудникам относили лиц, получивших законченный курс вакцинации. Заболеваемость вакцинированных рассчитывали на 100 привитых. Помесячный охват вакцинацией («привитость») определяли нарастающим итогом. Эпидемиологическую эффективность иммунопрофилактики определяли путем сравнения заболеваемости с охватом сотрудников законченной вакцинацией. Кроме того, рассчитывали среднее время пребывания сотрудников МО «в риске заболеть» [12], то есть период от момента вакцинации до заболевания у привитых и от момента начала прививок (октябрь 2020 г.) до заболевания у непривитых.

Степень тяжести клинического течения инфекции у привитых (90 чел.) и непривитых (356 чел.) учитывали по данным регистрационной медицинской информационной системы «ПРОМЕД» за период с октября 2020 г. (начало вакцинации) по декабрь 2021 г. Кроме того, была

Рисунок 1. Помесячная заболеваемость COVID-19 сотрудников медицинской организации с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. (на 1000)

Figure 1. Monthly incidence of COVID-19 among healthcare workers from March 2020 to December 2021 (per 1000)

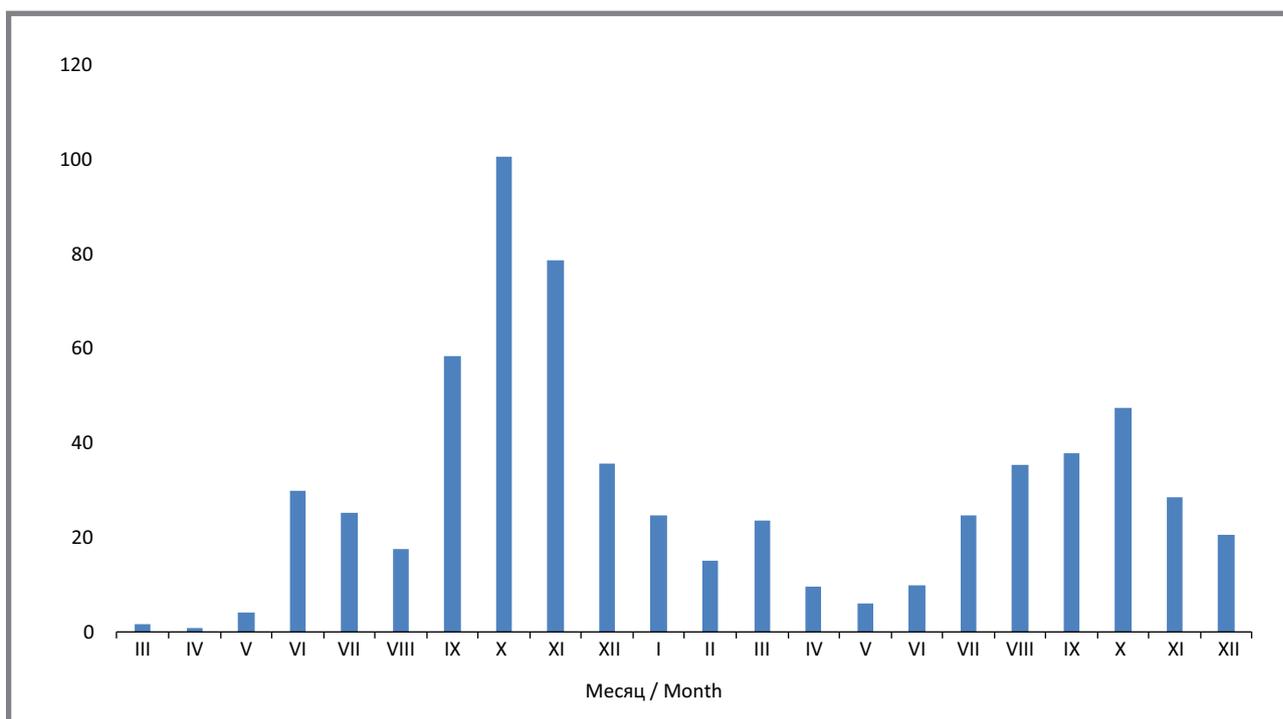


Таблица 1. Результаты серологического обследования здоровых сотрудников на антитела против SARS-CoV-2
Table 1. Results of a serological examination of healthy employees for antibodies against SARS-CoV-2

Вид антител Type of antibodies	Кол-во обследованных Number of examined	Кол-во сотрудников с наличием антител Number of employees with antibodies	
		абс. abs	%
IgM	50	3	6,0 [0,9–1,1]
IgG	350	72	20,5 [0,2–0,2]
IgM+IgG	35	7	20,0 [0,1–31,0]
Всего Total	435	82	46,5

проанализирована степень поражения легких 44 привитых и 195 непривитых по результатам компьютерной томографии (КТ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica10» и «WinPepi», версия 11.65 (автор профессор Joe Abramson, Израиль). Оценку статистической значимости различий показателей осуществляли с помощью критерия согласия χ^2 . Различия показателей считали статистически значимыми при значении критерия $\geq 3,8$ ($p < 0,05$). При сопоставлении заболеваемости и «привитости» сотрудников МО рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

С марта 2020 г. по декабрь 2021 г. из 1284 сотрудников изучаемой МО заболело COVID-19 613 человек, показатель заболеваемости за весь период наблюдения (1 год 10 месяцев) составил 477,4 [459,2–504,7] на 1000. Иными словами, менее чем за 2 года в коллективе перенесли клинически выраженную коронавирусную инфекцию 47,7% сотрудников. Среднемесячные показатели интенсивности эпидемического процесса колебались от 0,8 до 100,3 в 2020 г. и от 6,0 до 47,3 на 1 000 в 2021 г. (рис. 1).

При этом повышенный уровень заболеваемости и в 2020 г. и в 2021 г. наблюдался в осенний период времени (август–декабрь), что соответствует сезонному характеру внутригодовой динамики эпидемического процесса антропонозов с аэрозольным механизмом передачи возбудителя.

Результаты планового серологического обследования сотрудников МО показали, что из 50 обследованных на IgM положительный результат выявлен у 6,0%, из 350 обследованных на IgG – у 20,5%, из 35 обследованных одновременно на IgM и IgG – у 20,0% (табл. 1). Таким образом, 46,5% здоровых сотрудников в течение изучаемого периода времени перенесли субклиническую форму COVID-19. Сходные наблюдения приводятся в научной литературе. Так, например, по результатам серологического обследования только на IgG 24 373 медработников Москвы у 5382 (22,1%) из них выявлены специфические антитела [9]. При анализе результатов определения антител к SARS-CoV-2 у 2160 сотрудников одного из стационаров г. Москвы, оказывающего

медицинскую помощь пациентам с COVID-19, доля лиц с наличием IgG к январю 2021 г. составила 66,6% [13]. В нашем случае, если суммировать количество клинически выраженных заболеваний и субклинического течения инфекции, то оказывается, что в течение двух лет 94,2% сотрудников изучаемой МО были инфицированы SARS-CoV-2.

При сравнении заболеваемости COVID-19 медицинских и немедицинских работников МО оказалось, что за двухлетний период интенсивность эпидемического процесса среди медработников – 526,9 [499,8–556,8] на 1000 была в 2,2 раза выше, чем заболеваемость прочих сотрудников – 244,4 [191,6–303,7] ($\chi^2 = 59,3$, $p = 0,001$). При этом заболеваемость средних медработников 642,8 [602,9–681,3] на 1000 оказалась статистически значимо выше, чем врачей – 382,4 [336,1–430,2] ($\chi^2 = 65,1$, $p = 0,001$) и младшего персонала – 428,6 [321,6–540,7] ($\chi^2 = 13,2$, $p = 0,001$) при отсутствии различий заболеваемости между врачами и младшим персоналом ($\chi^2 = 0,6$, $p = 0,45$).

Заболеваемость медработников COVID-19 в стационаре оказалась равной 541,9 [510,8–572,8] на 1000, тогда как в поликлинике – 314,2 [213,9–29,7], т. е. в 1,7 раз меньше ($\chi^2 = 13,6$, $p = 0,001$), что совпадает с данными литературы [14,15]. В то же время среди медицинского персонала «ковидного» корпуса и «нековидных» отделений показатели заболеваемости не различались и составили соответственно 535,2 [467,9–691,4] и 543,8 [508,6–778,6] на 1000 ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,8$). Отсутствие различий в заболеваемости персонала «ковидного» корпуса и «нековидных» отделений МО, вероятно, связано с тем, что в «ковидном» корпусе сотрудники пользовались полным комплектом средств индивидуальной защиты.

На декабрь 2021 г. было вакцинировано 1255 сотрудников МО (97,7% от общего количества). На конец периода наблюдения 29 сотрудников не были вакцинированы, из них 16 имели официальный медицинский отвод от вакцинации, 13 написали отказ. Медицинскими противопоказаниями к вакцинации явились: поливалентная тяжелая лекарственная аллергия, ревматоидный полиартрит, системная красная волчанка, распространенный псориаз, ревматоидный артрит, множественная лекарственная непереносимость,

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 2. Заболеваемость COVID-19 и «привитость» против COVID-19 сотрудников медицинской организации с марта 2020 г. по декабрь 2021 г.

Figure 2. The incidence of COVID-19 and “vaccination” against COVID-19 among employees of a medical organization from March 2020 to December 2021

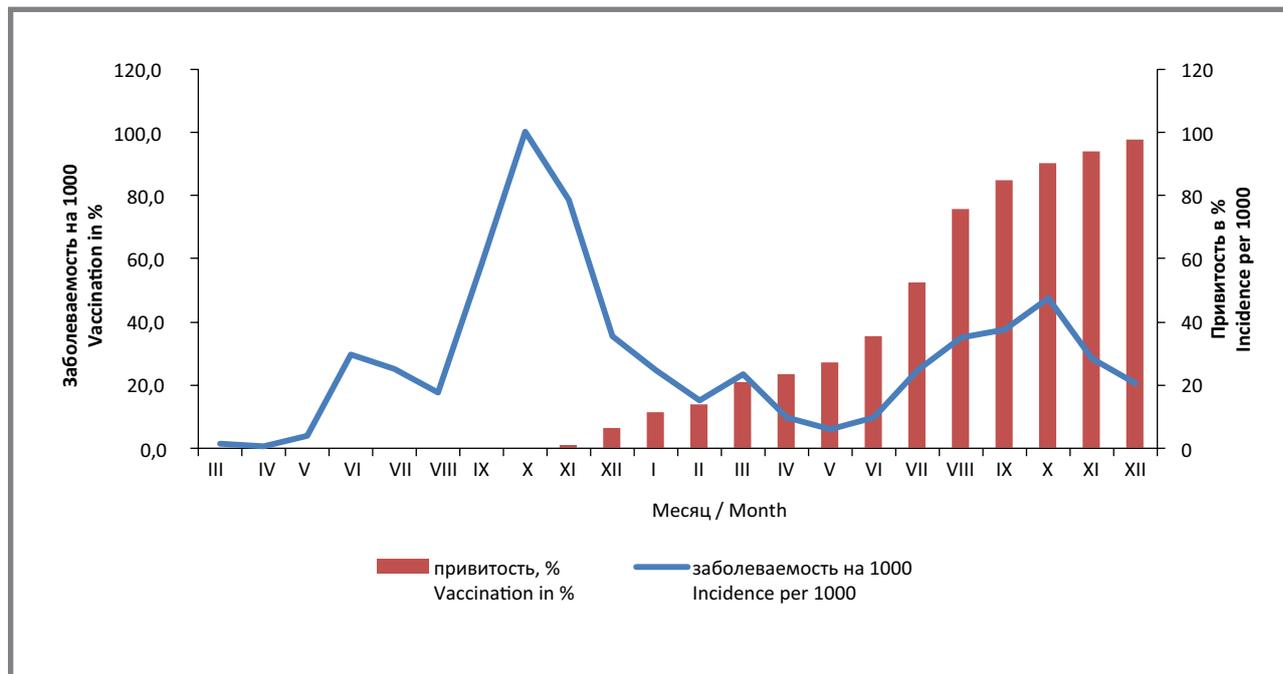


Таблица 2. Тяжесть клинического течения COVID-19 среди привитых и непривитых сотрудников

Table 2. The severity of the clinical course of COVID-19 among vaccinated and unvaccinated employees

Степень тяжести Severity	Кол-во больных Number of patients				χ ² ; p
	привитые vaccinated (n=90)		непривитые unvaccinated (n=356)		
	абс.	%	абс.	%	
Легкая Light	77	85,5 [75,6–92,1]	101	28,3 [23,7–33,3]	97,9; 0,001
Средняя Medium	10	11,1 [5,5–19,5]	242	67,9 [62,9–72,8]	94,5; 0,001
Тяжелая Heavy	3	3,3 [0,7–9,4]	13	3,1 [1,9–6,1]	0,02; 0,9

рецидивирующая нейропатия лицевого нерва, бронхиальная астма в стадии обострения, рассеянный склероз, отек Квинке, тяжелые аллергические реакции в анамнезе.

Сопоставление помесячной динамики заболеваемости привитых сотрудников выявило эпидемиологическую роль вакцинопрофилактики лишь в течении 6–7 месяцев от начала прививочной кампании (рис. 2). Так, с ноября 2020 г. по май 2021 г. коэффициент корреляции между заболеваемостью COVID-19 и привитостью составил –0,8 (p = 0,01). Однако в последующий осенне-зимний период 2021 г., несмотря на увеличение охвата прививками, наблюдался рост заболеваемости, связанный, по-видимому, с активизацией сезонных факторов. В целом у привитых медиана временного периода от прививки до заболевания составила

101 [96,6–128,3] день, тогда как у непривитых медиана интервала от начала массовых прививок в коллективе до заболевания – 35 [39,8–45,7] дней (p = 0,001). Иными словами, период времени пребывания «в риске заболеть» у привитых был в 2,9 раза больше, чем у непривитых (p = 0,001). По сути эти данные сопоставимы с данными Богородской Е.М. и соав. [12], которые провели перерасчет показателей заболеваемости COVID-19 сотрудников изучаемой МО с учетом времени их пребывания «в риске заболеть» и установили, что годовая заболеваемость привитых в 2,3 раза ниже, чем непривитых.

При анализе тяжести клинического течения COVID-19 установлено (табл. 2), что легкая форма встречалась среди 85,5% привитых, тогда как среди непривитых лишь у 28,3% (χ² = 97,9; p = 0,001).

Напротив, среднетяжелая форма инфекции чаще наблюдалась у непривитых (у 67,9%), чем у привитых (у 11,1%, $\chi^2 = 94,5$; $p = 0,001$). Среди привитых, заболевших COVID-19, летальных исходов не было зарегистрировано, среди непривитых умерло 2 человека. По результатам КТ, среди привитых доля поражения легких в среднем составила 8,9 [6,4–11,3]%, среди непривитых – 22,1 [19,8–24,3]%, т. е. в 2,5 раза больше ($p = 0,001$). Таким образом, очевидно, что заболевание COVID-19 у привитых протекает легче, чем у непривитых.

Заключение

Таким образом, с марта 2020 г. по декабрь 2021 г. 47,7% сотрудников изучаемой медицинской организации переболело COVID-19. По результатам серологического обследования, 46,5% сотрудников, кроме того, перенесли

субклиническую форму COVID-19. Повышенный уровень заболеваемости наблюдался в осенний период времени. Заболеваемость медработников оказалась в 2,2 раза выше, чем прочих сотрудников, медицинского персонала стационара – в 1,7 раза выше, чем поликлиники. Эпидемический процесс был более интенсивный в группе средних медработников, чем врачей и младшего персонала. Установлена эпидемиологическая эффективность вакцины Гам-Ковид-Вак в течение первых месяцев после применения препарата. Средний период времени от прививки до заболевания у привитых составил 101 день, тогда как средний период времени от начала массовых прививок в коллективе до заболевания у непривитых – 35 дней, т. е. в 2,9 раза меньше. У привитых по сравнению с непривитыми отмечено более легкое течение COVID-19.

Литература

1. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Тутельян А. В. и др. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(2): 4–11. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11.
2. Sergevin V. I., Sarmometov E. B., Rozhkova M. V. Распространенность и тяжесть клинического течения новой коронавирусной инфекции среди ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(3): 30–36. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-3-30-36.
3. Noor M., Haq M., Haq N., Amin, S., et al. Does Working in a COVID-19 Receiving Health Facility Influence Seroprevalence to SARS-CoV-2? // Cureus. 2020;12(11): e11389. doi: 10.7759/cureus.11389.
4. Liu T., Wu S., Tao H., et al. Prevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in Wuhan - implications for the ability to produce long-lasting protective antibodies against SARS-CoV-2 doi:10.1101/2020.06.13.20130252.
5. Levene LS, Coles B, Davies MJ. COVID-19 cumulative mortality rates for frontline healthcare staff in England. Br J Gen Pract. 2020; 70 (696):327–328. doi: 10.3399/bjgp20X710837.
6. Nguyen L, Drew D. Risk of COVID-19 among front-line health-care worker and the general community: a prospective cohort study. Lancet. 2020;5(9):475–483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
7. Zheng C., Hafezi-Bakhtiari N., Cooper V., et al. Characteristics and transmission dynamics of COVID-19 in healthcare workers at a London teaching hospital // J Hosp Infect. 2020; 106(2): 325–329. doi: 10.1016/j.jhin.2020.07.025.
8. Gomez-Ochoa Sergio A.S., Franco O.H., Rojas L.Z., et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. American Journal of Epidemiology. 2021;190(1):161–175. doi:10.1093/aje/kwaa191.
9. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 среди медицинских работников г. Москвы в апреле–декабре 2020 года. Инфекционные болезни. 2021; 19(3): 5–13. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-5-13.
10. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Склад М. С. и др. К вопросу оценки эффективности вакцинации сотрудников медицинских организаций против COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(1): 61–66. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-61-66.
11. Vaishya R, Sibai A, Malani A, et al. SARS-CoV-2 infection after COVID-19 immunization in healthcare workers: A retrospective, pilot study. doi: 10.4103/ijmr.ijmr_1485_21.
12. Богородская Е. М., Ноздреватых И. В., Христофорова Е. П. и др. Влияние иммунизации противокоронавирусными вакцинами на заболеваемость COVID-19 сотрудников крупного противотуберкулезного учреждения города Москвы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022; 21(2): 46–58. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-46-58.
13. Сайфуллин Р. Ф., Пылаева С. К., Синякин Д. О. Результаты скринингового обследования сотрудников медицинского стационара на антитела к SARS-CoV-2 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022 11(1): 28–33. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-28-33
14. Блох А. И., Панюшкина И. И., Пахтусова П. О. и др. Оценка уровня сероконверсии к SARS-CoV-2 у персонала медико-санитарной части. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(5): doi:10.31631/2073-3046-2021-20-5-32-38.
15. Chou R, Dana T, Buckley DJ, et al. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. Annals of internal medicine. 2020; 173(2):120–136. doi: 10.7326/M20-1632.

References

1. Platonova TA, Golubkova AA, Tutelyan AV, et al. The incidence of COVID-19 medical workers. The issues of biosafety and occupational risk factors. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(2): 4–11 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11.
2. Sergevin V.I., Sarmometov E.V., Rozhkova M.V. Prevalence and severity of new coronavirus disease clinical course among HIV-infected people in comparison with general population. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(3): 30–36 (In Russ.).doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-30-36.
3. Noor M, Haq M, Haq N, Amin, S, et al. Does Working in a COVID-19 Receiving Health Facility Influence Seroprevalence to SARS-CoV-2? Cureus. 2020;12(11):e11389. doi: 10.7759/cureus.11389.
4. Liu T, Wu S, Tao H, et al. Prevalence of IgG antibodies to SARS-CoV-2 in Wuhan - implications for the ability to produce long-lasting protective antibodies against SARS-CoV-2 doi:10.1101/2020.06.13.20130252.
5. Levene LS, Coles B, Davies MJ. COVID-19 cumulative mortality rates for frontline healthcare staff in England. Br J Gen Pract. 2020;70 (696):327–328. doi: 10.3399/bjgp20X710837.
6. Nguyen L, Drew D. Risk of COVID-19 among front-line health-care worker and the general community: a prospective cohort study. Lancet. 2020;5(9):475–483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
7. Zheng C, Hafezi-Bakhtiari N, Cooper V, et al. Characteristics and transmission dynamics of COVID-19 in healthcare workers at a London teaching hospital // J Hosp Infect. 2020; 106(2): 325–329. doi: 10.1016/j.jhin.2020.07.025.
8. Gomez-Ochoa Sergio AS, Franco OH, Rojas LZ, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. American Journal of Epidemiology. 2021;190(1):161–175. doi:10.1093/aje/kwaa191.
9. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A. Seroprevalence to the SARS-CoV-2 virus among highly qualified specialists. Moscow in April-December 2020. infectious diseases. 2021; 19(3): 5–13 (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-5-13.
10. Platonova TA, Golubkova AA, Sklyar MS, et al. On the Issue of Evaluating the Effectiveness of Vaccination of Employees of Medical Organizations against COVID-19. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(1):61–66 (In Russ.). doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-61-66.
11. Vaishya R, Sibai A, Malani A, et al. SARS-CoV-2 infection after COVID-19 immunization in healthcare workers: A retrospective, pilot study. doi:10.4103/ijmr.ijmr_1485_21.
12. Bogorodskaya EM, Nozdravatykh IV, Khristoforova EL, Bellouly EM. The Impact of Immunization with Anti-Coronavirus Vaccines on the Incidence of COVID-19 in Employees of a Large Tuberculosis Institution in Moscow. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2022;21(2):46–58 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-46-58.
13. Saifullin RF, Pylaeva SK, Sinyakin DO. Results of a screening examination of employees of a medical hospital for antibodies to SARS-CoV-2 // Infectious diseases: news, opinions, training. 2022 11(1): 28–33 (In Russ.). doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-1-28-33
14. Blokh AI, Panyushkina II, Pakhtusova PO, et al. Herd immunity to SARS-CoV-2 and related factors among health care workers. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(5): 32–38 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-32-38.
15. Chou R, Dana T, Buckley DJ, et al. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review // Annals of internal medicine. 2020; 173(2):120–136. doi: 10.7326/M20-1632.

Об авторах

- **Виктор Иванович Сергеевич** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрав России, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40, viktor-sergevin@mail.ru. Orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Светлана Михайловна Ратникова** – врач-эпидемиолог ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь, ул. Пушкина. +7 (342) 239-32-99, lana.ratnikova.97@gmail.ru. Orcid.org/0000-0002-2402-6067.
- **Наталья Геннадьевна Зуева** – зам. главного врача по эпидемиологии, ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почёта» Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь, ул. Пушкина. +7 (342) 239-32-99, nzueva@dom.raid.ru. Orcid.org/0000-0002-9489-0600.
- **Марина Владимировна Рожкова** – врач-эпидемиолог ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями». 614088, Пермь, ул. Свизьева, 21. +7 (950) 458-47-02, rozhkovamary@yandex.ru. Orcid.org/0000-0002-1113-1001.

Поступила: 09.05.2022. Принята к печати: 08.09.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Viktor I. Sergevin** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia. +7 (342) 233-40-15, +7 (912) 592-91-40, viktor-sergevin@mail.ru. Orcid.org/0000-0002-2729-2248.
- **Svetlana M. Ratnikova** – Epidemiologist, «Orders Badge of Honor Perm Regional Clinical Hospital», Perm, st. Pushkin. +7 (342) 239-32-99, lana.ratnikova.97@mail.ru. Orcid.org/0000-0002-2402-6067.
- **Natalya G. Zueva** – Deputy chief physician for epidemiological issues of the GBUZ PC «Orders of the Badge of Honor Perm Regional Clinical Hospital», Perm, st. Pushkin. +7 (342) 239-32-99, nzueva@dom.raid.ru. Orcid.org/0000-0002-9489-0600.
- **Marina V. Rozhkova** – epidemiologist, State Healthcare Institution of the Perm Territory «Perm Regional Center for the Fight and Prevention of AIDS and Infectious Diseases», 21, Sviyazeva St., Perm, 614088, Russia. +7 (950) 458-47-02, rozhkovamary@yandex.ru. Orcid.org/0000-0002-1113-1001.

Received: 09.05.2022. Accepted: 08.09.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Постинфекционный и поствакцинальный гуморальный иммунный ответ при COVID-19 у взрослых: качественная и количественная оценка

М. А. Ермолович*, В. Л. Колодкина, Е. О. Самойлович,
Г. В. Семейко, А. О. Михаленко

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме

Актуальность. Серологическим исследованиям принадлежит важная роль в оценке распространения SARS-CoV-2 и формирования постинфекционного и поствакцинального иммунного ответа. **Цель.** Сравнительная оценка серопревалентности и концентрации антител к SARS-CoV-2 через 3–6 месяцев после перенесенной инфекции или вакцинации. **Материалы и методы.** На наличие суммарных IgM и IgG антител к RBD фрагменту S-белка SARS-CoV-2 исследованы сыворотки крови 1331 человек в возрасте 18–70 лет, из которых 334 перенесли COVID-19 за 3–6 месяцев до исследования, 305 не болели и были привиты (вакцины Sputnik V, Россия или Sinopharm, КНР) за 3–6 месяцев до исследования, 692 человека не болели и не вакцинировались. Для 435 образцов выполнена количественная оценка IgG к полноразмерному S-белку SARS-CoV-2. **Результаты.** Через 3–6 месяцев после COVID-19 или вакцинации доля серопозитивных лиц практически не различалась: антитела имели 92,5% и 93,8% обследованных соответствующей группы. Среди неболевших и непривитых 45,7% также имели специфические антитела, что свидетельствует о высоком уровне бессимптомного течения COVID-19. Группа вакцинированных была также обследована непосредственно перед введением вакцины, и 39,7% из них уже имели специфические антитела, обусловленные бессимптомно перенесённым COVID-19. Медиана концентрации антител в группе переболевших COVID-19 статистически значимо выше, чем у перенесших инфекцию бессимптомно (50,9 АЕ/мл против 29,1 АЕ/мл). Наибольшая доля серопозитивных (100,0%) и наиболее высокая концентрация антител (110 АЕ/мл) были выявлены в группе лиц, привитых на фоне имеющихся антител. **Заключение.** Инфекция, обусловленная SARS-CoV-2, характеризуется высокой частотой субклинического течения. Бессимптомное течение COVID-19 индуцировало более слабый иммунный ответ по сравнению с симптоматическим или вакцинацией. Наиболее стойким и выраженным являлся гибридный иммунитет, обусловленный естественным инфицированием SARS-CoV-2 и последующей вакцинацией.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, вакцинация, иммунный ответ, IgG антитела

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Ермолович М. А., Колодкина В. Л., Самойлович Е. О. и др. Постинфекционный и поствакцинальный гуморальный иммунный ответ при COVID-19 у взрослых: качественная и количественная оценка. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):50-56. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-50-56>

Postinfectious and Postvaccinal Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Adults:

Qualitative and Quantitative Assessment

MA Yermalovich**, VL Kolodkina, EO Samoïlovich, GV Semeiko, AO Mikhalenko

Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Relevance. Serological studies play an important role in assessing the spread of SARS-CoV-2 and formation of post-infection and post-vaccination immune response. **The Aims aim of the study** was a comparative assessment of seroprevalence and concentration of antibodies to SARS-CoV-2 at 3–6 months after infection or vaccination. **Materials & Methods.** For the presence of total IgM and IgG antibodies to RBD fragment of the SARS-CoV-2 S protein, the blood sera of 1331 people aged 18–70 years were examined, of which 334 had COVID-19 3–6 months before the study, 305 did not have COVID-19 and were vaccinated (using Sputnik V, Russia, or Sinopharm, PRC) 3–6 months before the study, 692 people were not ill and were not vaccinated. A quantitative assessment of

* Для переписки: Ермолович Марина Анатольевна, д. м. н., главный научный сотрудник Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, Республика Беларусь, 220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23. +375 17 325-70-97, факс +375 17 320-88-99, yermalovich@mail.ru. ©Ермолович М. А. и др.

** For correspondence: Yermalovich Marina A., Dr. Sci. (Med.), Chief researcher Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, 23, Filimonova str., Minsk, 220114, Republic of Belarus. +375 17 325-70-97, fax: +375 17 320-88-99, yermalovich@mail.ru. ©Yermalovich MA, et al.

IgG antibodies to the full-size S-protein of SARS-CoV-2 was performed for 435 samples. **Results.** The proportion of seropositive individuals 3–6 months after COVID-19 or after vaccination did not differ: 92.5% and 93.8% of the corresponding group had antibodies. Among the non-ill and unvaccinated, 45.7% also had specific antibodies, which indicates a high level of asymptomatic infection with SARS-CoV-2. The group of vaccinated was also examined immediately before the introduction of the vaccine, and 39.7% of them already had specific antibodies due to asymptomatic infection with SARS-CoV-2. The median concentration of antibodies in the group of COVID-19 was statistically significantly higher than in asymptotically infected (50.9 AE/ml versus 29.1 AE/ml). The largest proportion of seropositive individuals (100.0%) and the highest concentration of antibodies (110 AE/ml) were detected in the group of vaccinated who had pre-existing antibodies. **Conclusion.** Infection with the SARS-CoV-2 is characterized by a high frequency of subclinical course. Asymptomatic infection induced a weaker immune response compared to symptomatic COVID-19 or vaccination. Hybrid immunity caused by natural infection with SARS-CoV-2 and subsequent vaccination was the most persistent and pronounced.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination, immune response, IgG antibodies
No conflict of interest to declare.

For citation: Yermalovich MA, Kolodkina VL, Samoilovich EO et al. Postinfectious and Postvaccinal Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Adults: Qualitative and Quantitative Assessment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):50-56 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-50-56>

Введение

Пандемическое распространение нового респираторного патогена – коронавируса-2 (SARS-CoV-2) с тяжелым острым респираторным синдромом, начавшееся с декабря 2019 г., потребовало проведения широкого спектра клинических и научных исследований для оперативного реагирования на возникшую угрозу [1]. Существенная роль в этом принадлежит серологическим исследованиям, которые могут предоставить важные популяционные данные о распространении возбудителя и значимости антител в иммунной защите [2,3].

В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 формируются как клеточный, так и выраженный гуморальный иммунный ответ. Специфические IgM, IgA и IgG могут быть обнаружены в крови уже через 5–15 дней после появления симптомов. Как и при многих других инфекциях, IgM антитела появляются первыми и быстро снижаются, достигая границы определяемого уровня через 2–3 месяца после инфицирования. IgG антитела являются более стабильными, хотя со временем также отмечается их снижение [3]. Длительность сохранения антител и изменение с течением времени их концентрации остаются одними из наиболее важных вопросов в оценке противовирусного иммунитета после инфицирования SARS-CoV-2 [4].

Гуморальный иммунный ответ на SARS-CoV-2 включает выработку антител против рецептор-связывающего домена (RBD) и доменов S1 и S2 шиповидного (S) гликопротеина, а также против нуклеокапсидного (N) белка [5]. Гликопротеиновые шипы S-белка являются основной мишенью для нейтрализующих антител, формирующихся при инфицировании SARS-CoV-2 [6]. Считается, что наличие анти-S-антител в достаточной концентрации коррелирует с нейтрализующей активностью сыворотки и, соответственно, с защитой от COVID-19 [7].

Для предупреждения развития COVID-19 было создано несколько типов профилактических

вакцин, и с 2021 г. началось их широкое использование [8]. В оценке формирования и длительности сохранения поствакцинального иммунитета важнейшая роль также принадлежит серологическим исследованиям.

В Республике Беларусь первый случай заболевания COVID-19 был официально зарегистрирован 28 февраля 2020 г. [9]. Вакцинация против этой инфекции в стране с использованием векторной вакцины для экспрессии спайкового белка коронавируса Спутник V (Гам-КОВИД-Вак, Российская Федерация) была начата в конце января 2021 г. и инактивированной цельновирионной вакцины Sinopharm (BBIBP-CorV, КНР) – марта 2021 г. [10].

Цель исследования – сравнительная оценка серопревалентности и концентрации антител к SARS-CoV-2 через 3–6 месяцев после перенесенной инфекции и после вакцинации.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили сыворотки крови (1331) жителей Республики Беларусь, собранные в 2021 году для изучения иммунитета к COVID-19. От всех обследованных было получено информированное согласие на использование сывороток крови для изучения иммунитета к инфекционным заболеваниям, а также проведено анкетирование в отношении COVID-19. Переболевшими считали лиц, имевших симптомы COVID-19 и лабораторное (ПЦР, ИФА) или инструментальное (компьютерная томография) подтверждение диагноза. Вакцинированными считали лиц, получивших две дозы вакцины против COVID-19 не позднее, чем за 2 недели до забора крови на исследование.

Забор крови проводился в интервале 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19 или вакцинации против этой инфекции. Среди неболевших и невакцинированных в исследование включались

лица, у которых забор крови был проведен в тот же период времени (июнь–июль 2021 г.), что и у переболевших.

Для привитых лиц дополнительным критерием включения в исследование являлось наличие образца сыворотки крови, собранного до вакцинации. Соответственно лица, перенесшие симптоматический COVID-19, а также неболевшие и непривитые были обследованы однократно, вакцинированные лица – двукратно.

Установить срок от инфицирования до обследования у бессимптомно перенесших инфекцию лиц не представляется возможным, поэтому и обследование проведено в тот же период времени, что и для остальных участников.

Для определения серопревалентности (доли серопозитивных) проведено исследование всех 1331 сывороток крови на наличие суммарных IgM и IgG антител к RBD шипового белка (S=белка) SARS-CoV-2 с помощью качественной иммуноферментной тест-системы Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай). Результат исследования интерпретировали согласно инструкции производителя как «антитела присутствуют» или «антитела отсутствуют».

Количественная оценка IgG антител к полноразмерному S-белку SARS-CoV-2 была выполнена для 435 сывороток с использованием тест-системы COVID-SeroIndex, Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit (R&D Systems, Bio-Techne, Minneapolis, MN, США). Концентрацию антител определяли с помощью стандартной кривой значений калибраторов, используя компьютерное программное обеспечение, способное генерировать логистическую кривую с четырьмя параметрами (4-PL). Согласно инструкции производителя, значение концентрации антител выражали в арбитражных единицах в мл (АЕ/мл) и образцы с концентрацией антител менее 3,20 АЕ/мл расценивали как отрицательные, более 3,20 АЕ/мл – как положительные. Концентрацию антител до 40 АЕ/мл

считали низкой, 40–80 АЕ/мл – средней, более 80 АЕ/мл – высокой.

Статистическая обработка данных

Для описательного анализа переменные выражали в виде медианы и межквартильного интервала (указан в скобках после значения медианы) или чисел и процентов (n,%), в зависимости от того, что было применимо. Количественное сравнение концентрации антител в группах проводили с использованием двухвыборочного критерия Вилкоксона. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым для окончательных выводов.

Результаты

В соответствии с данными анкетирования все включенные в исследование (1331 человек) были разделены на три группы (табл. 1):

- группа 1: переболевшие COVID-19 с проявлением симптомов за 3–6 месяцев до проведения оценки антител к SARS-CoV-2 (n = 334);
- группа 2: не болевшие COVID-19 и вакцинированные против COVID-19 за 3 – 6 месяцев до проведения оценки антител к SARS-CoV-2 (n = 305);
- группа 3: не болевшие COVID-19 и не вакцинированные против этой инфекции (n = 692).

Все три группы были сопоставимы по возрасту (медиана возраста 48 (36–58), 48 (37–60) и 44 (32–59) года соответственно) и для групп 1 и 2 – по интервалу от заболевания или вакцинации до проведения исследования антител (медиана интервала 154 (137–167) дня и 142 (126–159) дня соответственно).

Определение серопревалентности

Суммарные антитела к RBD фрагменту S-белка SARS-CoV-2 были выявлены у 911 (68,4%) из 1331 обследованных. Среди лиц, перенесших COVID-19 (группа 1), через 3–6 месяцев после заболевания антитела имели 309 (92,5%)

Таблица 1. Характеристика групп лиц, включенных в исследование серопревалентности к SARS-CoV-2
Table 1. Characteristics of groups included in the SARS-CoV-2 seroprevalence study

Группа Group	Количество обследованных, n Number of participants, n	Возраст, лет, Me (Q25 – Q75) Age, years, Me (Q25 – Q75)	Интервал от вакцинации или заболевания до обследования, дни, Me (Q25 – Q75) Interval from vaccination or illness to examination, days Me (Q25–Q75)
Переболели COVID-19 Had COVID-19	334	48 (36–58)	154 (137–167)
Вакцинированы Vaccinated	305	48 (37–60)	142 (126–159)
Не болели COVID-19 и не вакцинировались Did not have COVID-19 and were not vaccinated	692	44 (32–59)	не применимо not applicable

из 334 обследованных. Из 305 вакцинированных лиц (группа 2) через 3–6 месяцев после вакцинации антитела имели 286 (93,8%).

Для всех 305 вакцинированных было проведено исследование серостатуса до вакцинации. Согласно результатам этого исследования, 121 (39,7%) из них уже имели антитела к SARS-CoV-2, что свидетельствовало о ранее перенесенной бессимптомно инфекции, остальные 184 (60,3%) не имели антител к SARS-CoV-2, т.е. являлись «наивными» в отношении этой инфекции. Доля серопозитивных в этих группах через 3–6 месяцев после вакцинации существенно различалась: среди имевших антитела до вакцинации она составила 99,2% (120/121), среди ранее серонегативных – 90,2% (166/184) ($p < 0,05$).

Из 305 вакцинированных 264 человека были привиты вакциной Спутник V, 41 – вакциной Sinopharm. Среди привитых вакциной Спутник V антитела были выявлены у 94,3% (249/264), среди привитых вакциной Sinopharm доля серопозитивных была несколько меньше – 90,2% (37/41), однако эти различия не были значимыми. Независимо от использованной вакцины доля серопозитивных была значимо выше среди лиц, имевших антитела к SARS-CoV-2 до вакцинации, чем среди «наивных» лиц (табл. 2).

Из 692 человек, не болевших и не привитых против COVID-19 (группа 3), 316 (45,7%) имели антитела к SARS-CoV-2, что свидетельствовало о перенесенной ими инфекции бессимптомно.

Количественная оценка антител к SARS-CoV-2

Концентрация IgG антител была определена у 127 переболевших COVID-19. Медиана концентрации антител в этой группе составила 50,9 АЕ/мл (23,2–98,2 АЕ/мл) (рис. 1). Среди вакцинированных лиц концентрация антител определена у 130 из них. В группе вакцинированных на фоне имевшихся антител ($n = 59$), медиана концентрации антител до вакцинации составила 27,9 АЕ/мл

(16,4–61,2), через 3–6 месяцев после вакцинации она возросла в 3,9 раза и составила 110,2 АЕ/мл (42,5–183,0) ($p < 0,001$). В группе «наивных» вакцинированных лиц ($n=71$) медиана концентрации антител через 3–6 месяцев после вакцинации составила 36,4 АЕ/мл (15,3–138,9) и была статистически значимо ниже, чем у лиц, вакцинированных на фоне предсуществующих антител ($p < 0,001$).

У серопозитивных лиц из группы неболевших и невакцинированных, т.е. у перенесших инфекцию бессимптомно ($n = 179$), медиана концентрации антител составила 29,1 (15,6–78,6) АЕ/мл, что было статистически значимо ниже концентрации антител у переболевших COVID19 и у привитых на фоне присутствия антител (50,9 АЕ/мл и 110,2 АЕ/мл соответственно) ($p < 0,001$), но не отличалось от концентрации антител у «наивных» вакцинированных (36,4 АЕ/мл) ($p = 0,07$).

Следует отметить, что у вакцинированных, серопозитивных до введения вакцины, также не было указаний на перенесенный клинически выраженный COVID-19, что позволяет их рассматривать на этом этапе как группу переболевших бессимптомно лиц. Доля иммунных (39,7%) и медиана концентрации антител до вакцинации (27,9 АЕ/мл) имели у них практически такой же уровень, как и у серопозитивных из группы «неболевших и непривитых» (45,7% и 29,1 АЕ/мл соответственно).

Доля лиц с высокой (>80 АЕ/мл), средней (40–80 АЕ/мл) и низкой (<40 АЕ/мл) концентрацией антител различалась в разных группах обследованных (рис. 2).

Антитела в высокой концентрации наиболее часто (63,8% обследованных) выявлялись у лиц, получивших вакцинацию против COVID-19 на фоне имеющихся антител. Во всех других группах антитела в высокой концентрации выявлялись существенно (в 2 и более раз) реже ($p < 0,001$). Доля лиц с низкой концентрацией антител была наибольшей (59,2% обследованных) среди перенесших инфекцию бессимптомно, при этом она была

Таблица 2. Число и доля серопозитивных через 3-6 месяцев после вакцинации в зависимости от наличия антител к SARS-CoV-2 до вакцинации

Table 2. The number and proportion of seropositive 3-6 months after vaccination, depending on the presence of antibodies to SARS-CoV-2 before vaccination

Вакцина Vaccine	Серостатус до вакцинации Serostatus before vaccination	Количество обследованных Number of participants	Серостатус через 3-6 месяцев после вакцинации Serostatus 3-6 months after vaccination	
			имели антитела, had antibodies, n (%)	не имели антител, did not have antibodies, n (%)
Спутник V	+	98	98 (100,0)	0
	-	166	151 (91,0)*	15 (9,0)
Sinopharm	+	23	22 (95,7)	1 (4,3)
	-	18	15 (83,3)*	3 (16,7)

Примечание: * $p < 0,05$. Note: * $p < 0,05$.

Рисунок 1. Медиана концентрации антител к S-белку SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19, перенесших инфекцию бессимптомно и вакцинированных
Figure 1. Median concentration of antibodies to SARS-CoV-2 S-protein in recovered from COVID-19, asymptotically infected and vaccinated

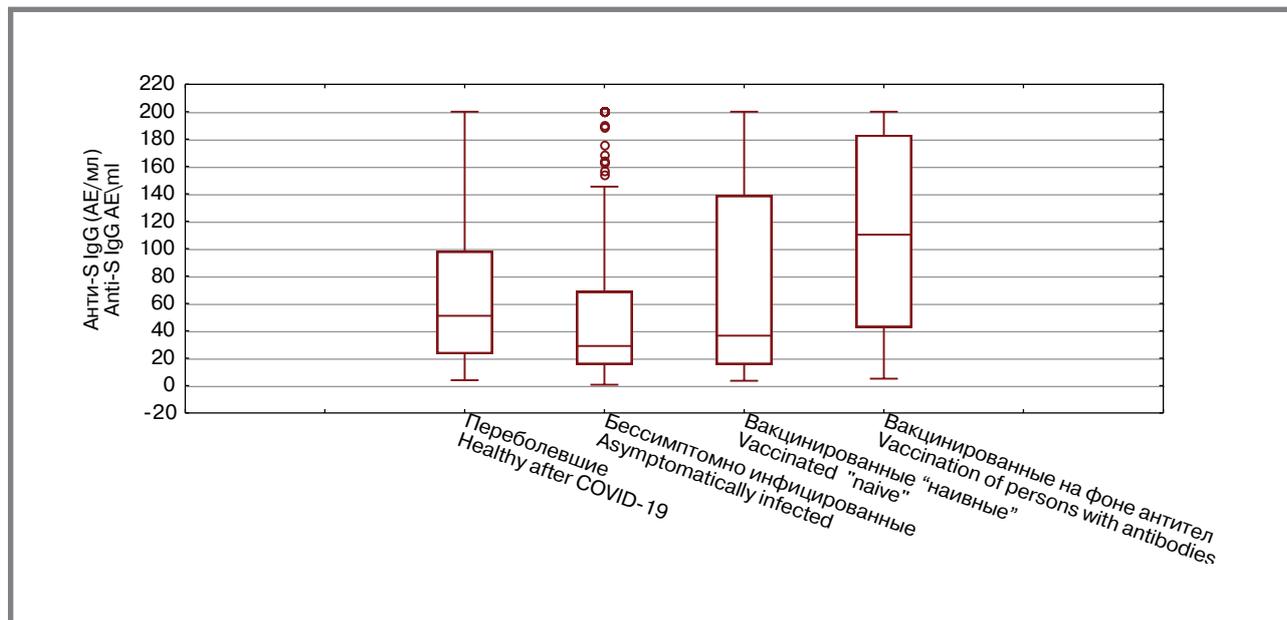
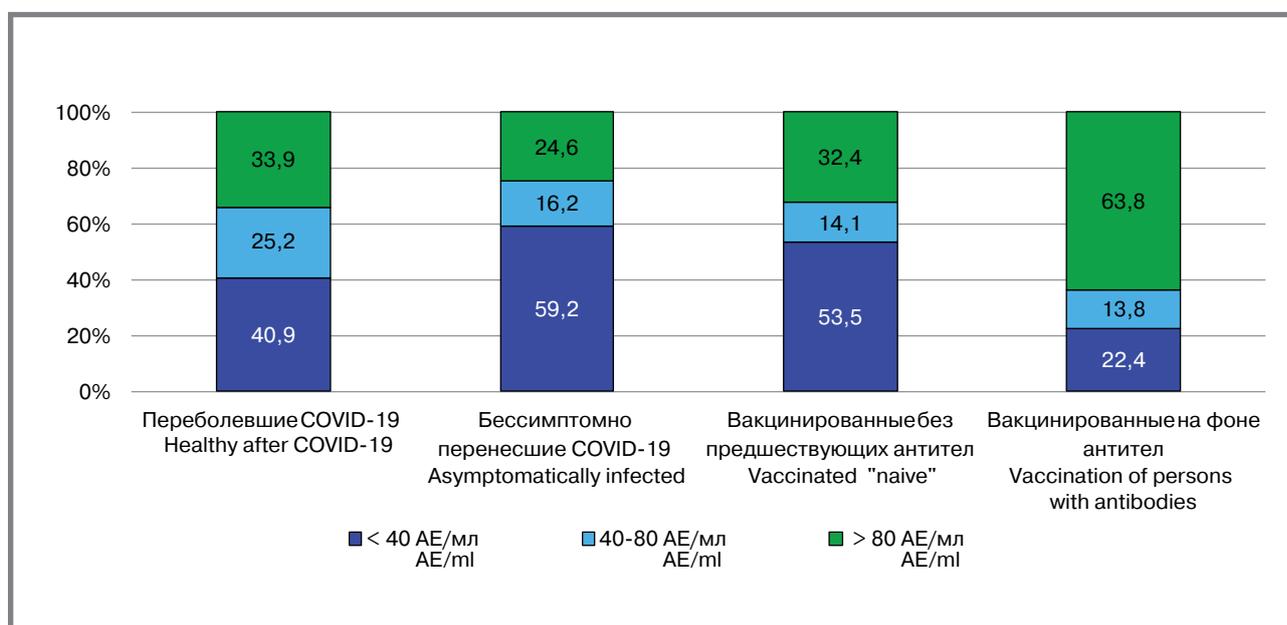


Рисунок 2. Доля лиц с низкой, средней и высокой концентрацией антител к S-белку SARS-CoV-2 у переболевших COVID-19, переболевших бессимптомно и вакцинированных лиц
Figure 2. Proportion of people with low, medium and high concentrations of antibodies to SARS-CoV-2 S-protein in recovered from COVID-19, asymptotically infected and vaccinated individuals



значимо выше, чем в группах переболевших и привитых на фоне имеющих антител ($p < 0,001$), и практически такой же, как у вакцинированных без предшествующего фона антител.

Обсуждение

Благодаря исследованиям, проведенным в разных регионах мира за более чем двухлетний период пандемии COVID-19, были накоплены данные в отношении как сероконверсии, так и длительности сохранения антител к возбудителю заболевания

– вирусу SARS-CoV-2 [11]. Однако полученные результаты как подтверждали друг друга, так и имели некоторые различия, связанные с неоднородностью групп обследуемых (по тяжести заболевания, социальному и профессиональному статусу, возрасту и т.п.) или с использованными для выявления антител тест-системами [12], что свидетельствует о важности дальнейшего изучения данного вопроса.

В нашем исследовании определение серопревалентности, проведенное методом ИФА с использованием рекомендованных ВОЗ тест-систем,

показало, что среди лиц в возрасте 18–70 лет через 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19 суммарные антитела к SARS-CoV-2 имели 92,5% из них. Сходные данные были получены и в других исследованиях, продемонстрировавших выявление 80–85% серопозитивных лиц через 6–8 месяцев и 90–95% серопозитивных лиц через 6–12 месяцев после инфицирования [13,14].

Хотя возможность субклинического течения инфицирования SARS-CoV-2 является хорошо известным фактом, определение частоты таких случаев в разных когортах обследуемых представляет несомненный интерес. Выявление в нашем исследовании антител к SARS-CoV-2 у 45,7% лиц в возрасте 18–70 лет, считавших себя не болевшими COVID-19, свидетельствует о высоком уровне бессимптомно перенесших инфекцию не только детей, как это обычно принято считать [15], но и взрослых. Такие данные могут представлять интерес при их сопоставлении с результатами молекулярно-генетических исследований возбудителя и его доминантным вариантом, циркулировавшим в определенные временные периоды.

Практически с такой же частотой, как и у переболевших, специфические антитела в нашем исследовании были обнаружены и у лиц, вакцинированных против COVID-19 за 3–6 месяцев до обследования – 93,8%. Хотя имеются данные о более быстром формировании иммунного ответа и более высокой концентрации антител в ответ на введение вакцины Спутник V в сравнении с ответом на Sinopharm, это не приводило к значимым отличиям в доле серопозитивных лиц среди привитых этими вакцинами [16]. Нам также не удалось выявить достоверных различий между лицами, получившими одну из этих вакцин: в каждой группе более 90% имели антитела через 3–6 месяцев после вакцинации.

Вместе с тем значимые различия были установлены между лицами, привитыми на фоне антител к SARS-CoV-2, и «наивными» вакцинированными. Независимо от использованной вакцины доля серопозитивных через 3–6 месяцев после вакцинации была на 10–12% выше среди лиц, уже имевших антитела до прививки вакцинами Спутник V или Sinopharm. Аналогичные данные были получены при анализе и других типов вакцин [17,18]. Таким образом, наличие бессимптомного течения инфекции не только вносит вклад в формирование популяционного иммунитета, но и оказывается существенным фактором в формировании поствакцинального иммунного ответа.

Несмотря на несомненную значимость определения серопревалентности популяции, большая роль в оценке противовирусной защиты принадлежит концентрации специфических антител. Проведенный нами количественный анализ IgG к полноразмерному S-белку SARS-CoV-2 выявил наиболее высокую медиану концентрации

антител у лиц, вакцинированных против COVID-19 на фоне уже имеющихся антител (110 АЕ/мл), что совпадает с результатами ранее проведенных ограниченных исследований [19]. Медиана концентрации антител у «наивных» вакцинированных была существенно ниже (36 АЕ/мл), что демонстрирует слабый уровень защиты уже через 3–6 месяцев после полностью завершеного, но однократного курса вакцинации.

Концентрация антител у переболевших COVID-19 через 3–6 месяцев после заболевания также была значительно меньше, чем у привитых на фоне антител, и лишь несколько выше, чем у «наивных» вакцинированных (50 АЕ/мл против 36 АЕ/мл). Это подтверждает имеющиеся наблюдения, что наиболее стойким и выраженным в ответ на контакт с SARS-CoV-2 является гибридный иммунитет, обусловленный естественным инфицированием и вакцинацией [19].

Перенесшие бессимптомно инфекцию лица имели наиболее низкую медиану концентрации антител в сравнении со всеми другими группами обследованных – 29 АЕ/мл. Согласно указаниям в инструкции производителя количественной тест-системы, концентрация IgG антител выше 25 АЕ/мл коррелирует с наличием вируснейтрализующей активности. Соответственно, хотя лица, перенесшие инфекцию бессимптомно, и имели специфические антитела, их концентрация была практически на нижней границе нейтрализующей активности. В то же время, вакцинация, проведенная на фоне этих антител, обеспечивает формирование выраженного и длительного защитного ответа.

Заключение

В среднесрочный период (3–6 месяцев) после перенесенного COVID-19 или после вакцинации доля серопозитивных лиц практически не различалась: специфические антитела имели 92,5% и 93,8% обследованных соответствующей группы. Среди лиц, привитых вакцинами Спутник V или Sinopharm, доля серопозитивных не различалась (94,3% и 90,2% соответственно). Среди неболевших и непривитых 45,7% также имели специфические антитела, что свидетельствует о высокой частоте бессимптомного течения COVID-19. Субклиническое течение инфекции индуцировало более слабый иммунный ответ в сравнении с клинически выраженным заболеванием COVID-19 или вакцинацией: медиана концентрации антител в группе переболевших статистически значимо превышала аналогичный показатель у переболевших бессимптомно (50,9 АЕ/мл против 29,1 АЕ/мл). Наибольшая доля серопозитивных (100,0%) и наиболее высокая концентрация антител (110 АЕ/мл) были выявлены в группе лиц, привитых на фоне уже существующих антител, приобретенных за счет бессимптомно перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Литература \References

1. Sharma, A. Farouk I.A., Lal S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202.
2. Krammer F., Simon V. Serology assays to manage COVID-19. *Science*. 2020;368(6495):1060–1061.
3. Alter G., Seder R. The power of antibody-based surveillance. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(18):1782–1784.
4. Margiotti K., Fabiani M., Mesoraca, A., Giorlandino C. Natural immune response and protection from SARS-CoV-2 reinfection. *Acta Virol*. 2021; 65(4):333–338. doi: 10.4149/av_2021_401.
5. Iyer A.S., et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Science immunology*. 2020; 5(52):eabe0367.
6. Walls A.C., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–292.
7. Turkkan A., et al. Nine-month course of SARS-CoV-2 antibodies in individuals with COVID-19 infection. *Ir. J. Med. Sci.* 2022;Jan 20:1–9. doi:10.1007/s11845-021-02716-x.
8. Fiolet T., et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28(2):202–221. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005.
9. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Доступно на: <http://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/v-belarusi-zaregistririvan-zavoznoy-sluchay-koronavirusa>. Дата доступа: 28 июля 2022 г. \Ministry of Health of the Republic of Belarus. Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/v-belarusi-zaregistririvan-zavoznoy-sluchay-koronavirusa>. Access date: July 28, 2022 (In Russ.).
10. Dashkevich A.M., et al. Current epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Belarus: characteristics of the epidemic process, sanitary and anti-epidemic measures. *MedRxiv*. 2022;03(10):22271815. doi: 10.1007/s11845-021-02716-x.
11. Bergeri I., et al. Global epidemiology of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis of standardized population-based seroprevalence studies, Jan 2020–Dec 2021. *MedRxiv*. 2022;12(14):21267791. doi:10.1101/2021.12.14.21267791.
12. Zhao J., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(16):2027–2034.
13. Sherina N., et al. Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6–8 months after the infection. *Med (N Y)*. 2021;2(3):281–295. e4. doi: 10.1016/j.medj.2021.02.001.
14. Xiang T., et al. Declining Levels of Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 in Convalescent COVID-19 Patients One Year Post Symptom Onset. *Front Immunol*. 2021;12:708523. doi: 10.3389/fimmu.2021.708523.
15. Nikolopoulou G.B., Maltezos H.C. Nikolopoulou G.B. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 2022;53(1):1–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
16. Амвросьева Т. В. и др. Характеристики и особенности формирования гуморального иммунитета после иммунизации вакцинами Спутник V и Vero Cell. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2021;18(4):456–465. \Amvroseva T.V., et al. Characteristics and features of the formation of humoral immunity after immunization with Sputnik V and Vero Cell vaccines. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskih nauk*. 2021;18(4):456–465 (In Russ.).
17. Wratil P.R., et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nat. Med*. 2022;28:496–503.
18. Hall V., et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *N. Engl. J. Med*. 2022(386(13):1207–1220. doi: 10.1056/NEJMoa2118691.
19. Stoma I., et al. Comparative study of immunogenicity and safety of Gam-COVID-Vac and Sinopharm BBIBP-CorV vaccines in Belarus. *medRxiv*. 2022.02.05.22270499; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.05.22270499>.

Об авторах

- **Марина Анатольевна Ермолович** – д. м. н., гл. научн. сотр., Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Республика Беларусь, 220114, г. Минск, ул. Филлимонова, 23. +375 17 325-70-97, факс +375 17 320-88-99, yermalovich@mail.ru.
- **Валентина Леонидовна Колодкина** – гл. научн. сотр., Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь. +375 17 357-69-7, vkolodkina@gmail.com.
- **Елена Олеговна Самойлович** – зав. лабораторией, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь. +375 17 320-88-99, esamoilovich@gmail.com.
- **Галина Валерьевна Семейко** – вед. научн. сотр., Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь. +375 17 325-70-97, g-semeiko@yandex.ru.
- **Анна Олеговна Михаленко** – стажер мл. научн. сотр., Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь. +375 17 325-70-97, a.mikhalenko97@gmail.com.

Поступила: 16.08.2022. Принята к печати: 26.12.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Marina A. Yermalovich** – Dr. Sci. (Med.), Chief researcher Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, 23, Filimonova str., Minsk, 220114, Republic of Belarus. +375 17 325-70-97, fax: +375 17 320-88-99, yermalovich@mail.ru.
- **Valentina L. Kolodkina** – Chief researcher, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus. +375 17 357-69-87, vkolodkina@gmail.com.
- **Elena O. Samoilovich** – Head of the laboratory, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus. +375 17 320-88-99, esamoilovich@gmail.com.
- **Galina V. Semeiko** – Leading researcher, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus. +375 17 325-70-97, g-semeiko@yandex.ru.
- **Anna O. Mikhalenko** – Trainee junior researcher, Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus. +375 17 325-70-97, a.mikhalenko97@gmail.com.

Received: 16.08.2022. Accepted: 26.12.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-57-63>

Анализ молекулярно-генетических маркеров остеопороза у жителей Российской Федерации

Р. В. Полибин¹, А. В. Ломоносова*¹, Е. В. Глушкова¹, А. Г. Чигирь¹, М. И. Пугачев², Г. Н. Хохлов¹, И. С. Бакутин¹

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

²ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Остеопороз – многофакторное заболевание с высоким уровнем инвалидизации, которое является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Широкая распространенность и инвалидизация связаны не только с особенностями течения данной патологии, но также с несвоевременностью постановки диагноза и начала терапии. Поэтому в настоящее время актуальным становится поиск специфичных и доступных маркеров остеопороза, позволяющих обнаружить предпосылки развития заболевания до проявления его клинических симптомов при обследовании пациентов, для формирования групп риска и определения тактики ведения больного. **Цель.** Определение молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к остеопорозу у жителей Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведено продольное ретроспективное «случай-контроль» эпидемиологическое исследование с целью поиска ассоциации с остеопорозом однонуклеотидных полиморфизмов генов: COL1A1, CYP2R1, ESR1, LCT, LRP5, VDR среди жителей Российской Федерации (n = 669). Полиморфные маркеры генов-кандидатов были отобраны для исследования на основании наличия ассоциаций с остеопорозом по данным ранее проведенных исследований, опубликованных в базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus, а также по результатам мониторинга полиморфизмов, включенных в панели генетической предрасположенности к остеопорозу компаний, занимающиеся генетическим тестированием в Российской Федерации. Для исследования были сформированы две группы: основная (случай) – 234 пациента с установленным диагнозом «Остеопороз», контрольная – 435 пациентов, отобранных с помощью генератора случайных чисел из условно здоровых лиц из базы Basis Genomic Group (ООО «Базис Геномик»). Группы были сопоставимы по возрасту и полу (p > 0,05). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6. (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Характер распределения количественных данных проверяли критериями Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, статистическую значимость различий в 2 независимых группах оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки ассоциаций аллелей выбранных генов с риском развития остеопороза использован критерий χ^2 Пирсона. **Результаты и обсуждение.** Сравнительный анализ частот аллелей изучаемых полиморфных маркеров генов-кандидатов в выборке из 669 пациентов показал, что для жителей Российской Федерации в качестве генетического маркера остеопороза можно использовать полиморфизм rs3736228 гена LRP5, поскольку были выявлены достоверные различия в группе пациентов с остеопорозом и в контрольной группе по частоте встречаемости вариантов аллелей СТ и ТТ. Результаты исследований однонуклеотидных полиморфизмов COL1A1_rs1800012_G/T, CYP2R1_rs10741657_A/G, ESR1_rs2234693_C/T, ESR1_rs9340799_A/G, LCT_rs4988235_C/T, VDR_rs1544410_A/G, VDR_rs2228570_C/T среди жителей Российской Федерации не показали достоверных различий между группами, поэтому в дальнейшем результаты исследований этих полиморфизмов для оценки риска остеопороза у пациентов нужно оценивать с осторожностью. **Выводы.** По результатам проведенного исследования с участием жителей Российской Федерации только один из восьми аллелей в генах-кандидатах по риску развития остеопороза показал значимую связь с этой патологией. Показано, что варианты ТТ и СТ полиморфизма rs3736228 гена LRP5 являются генотипом повышенного риска развития остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, генетика, факторы риска, полиморфизм, эпидемиология, молекулярно-генетические факторы
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Полибин Р. В., Ломоносова А. В., Глушкова Е. В. и др. Анализ молекулярно-генетических маркеров остеопороза у жителей Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):57-63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-57-63>

*Для переписки: Ломоносова Алёна Вячеславовна, к. м. н., старший преподаватель, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 143435, Москва, Большая Пироговская ул., 2 стр. 2. +7 (916) 645-39-92, lomonosova_a_v@staff.sechenov.ru. ©Полибин Р. В. и др.

Analysis of Molecular Genetic Markers of Osteoporosis in Residents of the Russian FederationRV Polibin¹, AV Lomonosova^{*1}, EV Glushkova¹, AG Chigir¹, MI Pugachev², GN Hohlov², IS Bakutin¹¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Russia²Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia**Abstract**

Relevance. Osteoporosis is a multifactorial disease with a high level of disability, which is a serious health problem worldwide. High prevalence and disability rates are associated not only with the peculiarities of the course of this pathology, but also with the untimely diagnosis and initiation of therapy. Therefore, it is extremely relevant to search for specific and accessible markers of osteoporosis, such as molecular genetic markers or single-nucleotide polymorphisms, analysis of which will help identify risk factors for disease development before clinical symptoms manifest during patient examinations. **Aims.** This study is aimed at finding risk factors for the development of HCG in patients with gastritis and the relationship of polymorphisms of various genes with the development of this pathology. **Materials and methods.** A search was made for the association with osteoporosis of single-nucleotide polymorphisms of the genes: COL1A1, CYP2R1, ESR1, LCT, LRP5, VDR in residents of the Russian Federation (n = 669). Polymorphic markers of candidate genes were selected for research based on the presence of associations with osteoporosis according to previously conducted studies published in the RSCI, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus databases, as well as on the results of monitoring polymorphisms included in the panels of genetic predisposition to osteoporosis of companies engaged in genetic testing in the Russian Federation. Two groups were formed for the study: the main (case) – 234 patients with an established diagnosis of Osteoporosis, the control – 435 patients selected using a random number generator from conditionally healthy individuals from the Basis Genomic Group database (Basis Genomics LLC). The groups were comparable in age and gender ($p > 0.05$). Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 3.1.6. program (developed by Stattech LLC, Russia). The nature of the distribution of quantitative data was checked by the Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov criteria, the statistical significance of differences in 2 independent groups was assessed using the Mann-Whitney U-test. The χ^2 Pearson criterion was used to evaluate the associations of alleles of selected genes with the risk of osteoporosis. **Results and discussions.** Analysis of the maps of 669 patients showed that for residents of the Russian Federation, the polymorphism rs3736228 of the LRP5 gene can be used as a genetic marker of osteoporosis, since there were significant differences in the frequency of occurrence of CT and TT allele variants in the group of patients with osteoporosis and in the control group. Results of studies of single-nucleotide polymorphisms COL1A1_rs1800012_G/T, CYP2R1_rs10741657_A/G, ESR1_rs2234693_C/T, ESR1_rs9340799_A/G, LCT_rs4988235_C/T, VDR_rs1544410_A/G, VDR_rs2228570_C/T in residents of the Russian Federation did not show significant differences between the groups, therefore, in the future, the results of studies of these polymorphisms to assess the risk of osteoporosis in patients should be evaluated with caution. **Conclusions.** According to the results of the study conducted on residents of the Russian Federation, only one of the eight alleles in candidate genes for the risk of osteoporosis showed a significant relationship in patients in the Russian Federation. It has been shown that variants of TT and CT polymorphism rs3736228 of the LRP5 gene are the risk genotype for osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, genetics, risk factors, polymorphism, epidemiology, molecular genetic factors

No conflict of interest to declare.

For citation: Polibin RV, Lomonosova AV, Glushkova EV et al. Analysis of molecular genetic markers of osteoporosis in residents of the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):57-63 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-57-63>

Введение

Остеопороз – многофакторное инвалидизирующее заболевание, которое является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире: на 2021 г. распространенность остеопороза в мире среди пожилых людей составила 21,7% [1]. Широкая распространенность и инвалидизация связаны не только с особенностями течения данной патологии, но и с несвоевременной постановкой диагноза и началом терапии. Диагностированные с помощью современных измерительных приборов ранние остеопорозные изменения в минеральной

плотности кости являются результатом уже произошедшему к этому времени изменению костной ткани. Например, среди женщин в постменопаузе и мужчин после 50 лет для оценки риска патологических переломов рекомендуется использовать специально разработанную шкалу FRAX (fracture risk assessment tool – инструмент оценки риска переломов), которая не применима для лиц молодого возраста [2]. Инструментальные методы, такие как рентгенологическое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, а также оценка МПК (минеральной плотности кости)

* For correspondence: Lomonosova Alyona V., Cand. Sci. (Med.), senior lecturer, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 2/2, Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 143435, Russia. +7 (916) 645-39-92, lomonosova_a_v@staff.sechenov.ru. ©Polibin RV, et al.

с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA), как правило, выявляют уже признаки активного заболевания. Поэтому в настоящее время актуален поиск специфичных и доступных маркеров остеопороза для выявления патологии до появления ее клинических симптомов при обследовании пациентов с подозрением на остеопороз для определения тактики лечения и формирования групп риска.

На сегодняшний день принцип персонализированной медицины является одним из актуальных развивающихся направлений в доклинической диагностике. Внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических методов исследования предрасположенности к остеопорозу с помощью определения нуклеотидной последовательности в генах, связанных с риском его развития, в дополнение к определенному фенотипу индивидуума, являющемуся результатом взаимодействия генетической реализации информации и внешних воздействий, позволит не только формировать группы риска, но и выстраивать правильный образ жизни пациента, определять направление профилактических мер и, при необходимости, тактику лечения для конкретного человека.

Цель исследования – определить молекулярно-генетические маркеры предрасположенности к остеопорозу среди жителей Российской Федерации.

Материалы и методы

Проведено продольное ретроспективное «случай-контроль» эпидемиологическое исследование с целью поиска ассоциации с остеопорозом однонуклеотидных полиморфизмов генов: COL1A1, CYP2R1, ESR1, LCT, LRP5, VDR среди жителей Российской Федерации (n = 669). На первом этапе нашего исследования был проведен поиск молекулярно-генетических маркеров оценки повышенного риска развития остеопороза по данным научной литературы. С целью выбора генов-кандидатов для проведения проверки ассоциации с остеопорозом

однонуклеотидных полиморфизмов у жителей Российской Федерации нами был проведен поиск наиболее часто встречающиеся генетических маркеров остеопороза по результатам анализа публикаций в таких базах данных как РИНЦ, PubMed, Web of Science, MEDLINE, Scopus, а также данных мониторинга коммерческих предложений лабораторных исследований на определение генетических маркеров остеопороза.

На втором этапе исследования рассматривались отобранные на первом этапе гены-кандидаты, возможно ассоциированные с остеопорозом, выявленные у 669 пациентов (база данных ООО «Базис Геномик»). В исследовании участвовали только лица старше 18 лет. Были выделены две группы; опытная (случай) – 234 пациента с установленным диагнозом «Остеопороз» (35% от общего числа участников исследования) и контрольная – 435 пациентов, сформированная с помощью генератора случайных чисел из условно здоровых лиц (не имеющих установленной хронической патологии на момент осмотра и генетического тестирования) из базы ООО «Базис Геномик». Группы были сопоставимы по возрасту и полу, p > 0,05 (табл. 1 и 2).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6. (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей

Таблица 1. Количество и процентное соотношение участников исследования по возрасту в основной и контрольной группах
Table 1. The number and percentage of study participants by age in the main and control groups

Показатель Indicator	Категории по возрасту Age categories	Наличие диагноза остеопороз, (n, %) Diagnosis of osteoporosis, (n, %)		p
		нет no	есть yes	
Возраст, годы Age, years old	18–22	11 (2,5)	5 (2,1)	0,053
	23–35	45 (10,3)	15 (6,4)	
	36–45	102 (23,4)	49 (20,9)	
	46–55	153 (35,2)	73 (31,2)	
	>56	124 (28,6)	92 (39,3)	
Всего Total	–	435 (100,0)	234 (100,0)	

Таблица 2. Количество и процентное соотношение участников исследования по полу в основной и контрольной группах

Table 2. The number and percentage of study participants by gender in the main and control groups

Показатель Indicator	Категории Categories	Наличие диагноза остеопороз, (n, %) Diagnosis of osteoporosis, (n, %)		p
		нет no	есть yes	
Пол Gender	женский female	374 (85,98)	211 (90,9)	0,063
	мужской male	61 (14,02)	21 (9,1)	

при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 .

Результаты

По результатам первого этапа было выделено восемь полиморфизмов (отличий последовательности ДНК размером в один нуклеотид, или SNP) в шести генах-кандидатах (COL1A1, VDR, CYP2R1, LCT, LRP5, ESR1), полиморфные варианты которых, по данным различных исследований, ассоциируются с развитием остеопороза. Эти гены кодируют белки, участвующие в формировании коллагена I типа, рецепторов витамина D, лактазы, ЛПНП и эстрогена. Выводы рассмотренных исследований имеют разнонаправленные результаты и зачастую не дают ответа на вопрос, действительно ли эти гены влияют на склонность к остеопорозу, поскольку многие работы были выполнены на небольших или нерепрезентативных выборках, не обеспечивающих нужного уровня достоверности или имевших нарушения в методологии проведения. Также следует отметить, что на результаты существенно влияют расовый и этнический состав изучаемой популяции. Комплексных исследований в Российской Федерации по выявлению полиморфизма генов, предопределяющих развитие остеопороза, нами не найдено.

Одну из ключевых ролей в поддержании нормальной минерализации и прочности костей играет витамин D и ассоциированные с ним метаболические процессы. Активная форма витамина D (кальцитриол) регулирует процессы трансформации костей, а также играет существенную роль в остеосинтезе, взаимодействуя с рецептором витамина D (PBD). По данным исследований, одноименный ген, кодирующий PBD, связан с риском развития остеопороза. Так, в одном из исследований было показано, что полиморфизм гена PBD rs1544410, также известный как полиморфизм BsmI, представляющий собой SNP в рецепторе витамина D – аллель с заменой G > A (гуанин на аденин), ассоциирован с повышенным риском переломов костей у женщин в период постменопаузы [3]. Другие результаты представлены в исследовании с участием иранских женщин, в котором преобладающим генотипом в изучаемой группе являлся гетерозиготный, при этом авторами подчеркивается,

что GG вариант превалировал в контрольной группе [4]. С учетом последнего можно утверждать, что у людей с нормальной МПК (минеральной плотностью костей) в генотипе присутствует аллель G. При этом в другом исследовании у участвующих в нём китайских женщин в постменопаузе была обнаружена слабая связь между наличием данного полиморфизма и снижением МПК, причём особенно выраженное среди респонденток с генотипом G/A [5]. Метаанализ 26 исследований также показал, что наличие в генотипе аллели G служит защитным фактором и полиморфизм не является фактором риска развития патологии [6].

Другой полиморфизм гена PBD – rs2228570 (FokI), представляющий SNP, в котором имеется аллель с заменой C > T (цитозин на тимин). В исследовании, проведенном с участием жителей Ямало-Ненецкого автономного округа РФ, была установлена статистически значимая связь между наличием варианта аллеля C полиморфизма FokI и дефицитом витамина D (у респондентов с генотипом CC частота выявления дефицита витамина D была существенно выше, чем у имеющих C/T и T/T) [7].

Вторым геном PBD является CYP2R1, кодирующий фермент, который катализирует стадию 25-гидроксилирования витамина D в печени, приводящую к синтезу 25-(OH)-D (кальциферола). Связь полиморфизма PBD rs10741657 с уровнем витамина D в сыворотке крови была подтверждена в двух исследованиях (одно – среди европейцев, другое – азиатов) [8,9]. В исследовании, проведенном в Республике Бангладеш, показано, что носители двух аллелей G (G/G) имеют более низкий уровень витамина D, чем носители одного аллеля (A/G), которые, в свою очередь, в среднем имеют более низкий уровень витамина D, чем индивидуумы с генотипом A/A [10].

Ещё одним геном, связанным со снижением плотности костной ткани и повышенным риском переломов, является ESR1, кодирующий рецептор эстрогена альфа (ER α). На фоне дефицита эстрогенов, приводящего к смещению процессов костного ремоделирования в сторону костной резорбции, развивается постменопаузальный остеопороз. Наиболее изученными полиморфизмами ESR1 являются rs2234693 (PvuII): T > C (замена

тимина на цитозин) и rs9340799 (XbaI): A > G (замена аденина на гуанин). Результаты словацкого исследования показали отсутствие связи между присутствием в генотипе полиморфизма XbaI и уровнем МПК у словацких женщин, при этом в отношении PvuII для генотипа A/A по сравнению с A/G и G/G отмечается большая плотность костной ткани (что не дает возможности утверждать, что аллель A является аллелью риска) [11]. Данные, полученные при обследовании группы кавказских женщин, свидетельствуют о высоких шансах встретить в семейном анамнезе у носительниц PvuII остеопороз, а также переломы шейки бедренной кости [12]. К таким же выводам пришли в результате исследования, проведенного в Польше [13].

К числу генов-кандидатов относят ген COL1A1, который кодирует 1-альфа цепь коллагена I типа. Однонуклеотидные замены в данном гене могут влиять на структурно-функциональные характеристики самого распространенного протеина костного матрикса и способствовать развитию остеопороза [14]. Полиморфизм COL1A1 rs1800012 (Sp1) представляет собой замену гуанина на тимин (G > T) в сайте связывания с транскрипционным фактором Sp1 в первом интроне гена COL1A1 и напрямую влияет на синтез одной из нитей коллагена, а следовательно, и МПК. В исследованиях, проведенных в различных этнических группах, подчеркивается связь аллели T с повышенным риском переломов, а также снижением МПК [15–17].

Ген LCT кодирует лактазу – фермент, который осуществляет гидролиз лактозы до глюкозы и галактозы в тонком кишечнике. Полиморфизм LCT rs4988235, представляющий собой замену цитозин на тимин (C > T), связан с развитием непереносимости лактозы в европейских популяциях, а также со снижением, вследствие ухудшения усвоения, концентрации кальция в крови, а следовательно, и сниженной МПК [18]. По данным зарубежных исследований, генотип C/C предрасполагает к повышенной частоте переломов костей и снижению концентрации кальция в крови женщин в постменопаузе [19,20].

Ген LRP5 кодирует трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности (мембранный белок, специфически распознающий липопротеины низкой плотности). Его мутации приводят к дефициту белка LRP5, что связано с нарушением процессов функционирования остеокластов и резорбции костной ткани [21]. В исследовании, посвященном установлению причин снижения МПК среди работающих японцев, была подтверждена связь не только с наличием в генотипе замены A1330V, но также отмечено влияние на минеральную плотность и микроархитектуру костной ткани силы физической нагрузки [22]. По данным других исследователей, наличие аллеля T сопряжено не только со снижением МПК, но также с высокой частотой переломов костей различной локализации [23].

На втором этапе исследования была проведена комплексная оценка связи с остеопорозом указанных выше нуклеотидных полиморфизмов отобранных генов-кандидатов повышенного риска остеопороза у жителей Российской Федерации. Для оценки наследственной предрасположенности в данной работе были исследованы частоты встречаемости восьми полиморфизмов в шести генах: COL1A1_rs1800012_G/T, CYP2R1_rs10741657_A/G, ESR1_rs2234693_C/T, ESR1_rs9340799_A/G, LCT_rs4988235_C/T, LRP5_rs3736228_C/T, VDR_rs1544410_A/G, VDR_rs2228570_C/T. Результаты статистического сравнительного анализа частоты встречаемости полиморфизмов генов в опытной и контрольной группах с помощью критерия χ^2 Пирсона представлены в таблице 3.

По результатам нашего исследования, в качестве генетического маркера остеопороза можно использовать полиморфизм rs3736228 гена LRP5, поскольку были выявлены достоверные различия в группе пациентов с остеопорозом и в контрольной группе по частоте встречаемости вариантов аллелей CT и TT. Итоги анализа однонуклеотидных полиморфизмов COL1A1_rs1800012_G/T, CYP2R1_rs10741657_A/G, ESR1_rs2234693_C/T, ESR1_rs9340799_A/G, LCT_rs4988235_C/T, VDR_rs1544410_A/G, VDR_rs2228570_C/T у жителей Российской Федерации не показали достоверных различий между группами, поэтому в дальнейшем результаты исследований этих полиморфизмов для оценки риска остеопороза у пациентов нужно оценивать с осторожностью. К сожалению, как показало наше изучение, ряд коммерческих лабораторий предлагает услугу по генетической диагностике предрасположенности к остеопорозу с включением выше представленных генов в исследование. Отрицательные результаты такой диагностики могут давать пациентам ощущение мнимого благополучия и снизить настороженность в отношении наличия прогрессирования остеопороза.

Обсуждение

Результаты нашей работы согласуются с результатами крупнейшего из существующих в настоящий момент исследований, протестированных в проекте GENOMOS. Оно направлено на изучение генов-кандидатов, связанных с развитием остеопороза [24]. Однако, несмотря на то, что полученные нами результаты совпадают с зарубежными, а также с некоторыми отечественными работами, необходимо принимать во внимание различия в проведении исследований, касающиеся популяционных особенностей (расовых, этнических, образа жизни, питания, физической активности и пр.); климатических условий, состояния окружающей среды и т. д. Все это с течением времени, а также со сменой поколений, способствует закреплению определенных генетических изменений в генотипе коренных жителей. Распространение таких изменений происходит благодаря переселению в новые районы, объединению генетического материала и возникновению

Таблица 3. Сравнение частоты встречаемости полиморфизмов генов в опытной и контрольной группах
Table 3. Comparison of the frequency of gene polymorphisms in the study and control groups

Ген-кандидат Candidate gene	Категории	Наличие диагноза остеопороз, (n, %) Diagnosis of osteoporosis, (n, %)		p
		нет no	есть yes	
COL1A1_rs1800012_G/T	G/G	213 (73,2)	86 (71,1)	0,888
	G/T	68 (23,4)	31 (25,6)	
	T/T	10 (3,4)	4 (3,3)	
CYP2R1_rs10741657_A/G	A/A	70 (18,3)	25 (18,7)	0,457
	A/G	188 (49,1)	58 (43,3)	
	G/G	125 (32,6)	51 (38,1)	
ESR1_rs2234693_C/T	C/C	54 (20,3)	24 (23,8)	0,375
	C/T	135 (50,8)	43 (42,6)	
	T/T	77 (28,9)	34 (33,7)	
ESR1_rs9340799_A/G	A/A	68 (52,3)	30 (68,2)	0,154
	A/G	43 (33,1)	11 (25,0)	
	G/G	19 (14,6)	3 (6,8)	
LCT_rs4988235_C/T	C/C	126 (33,9)	36 (27,1)	0,352
	C/T	161 (43,3)	63 (47,4)	
	T/T	85 (22,8)	34 (25,6)	
LRP5_rs3736228_C/T	C/C	188 (80,3)	60 (69,0)	0,047*
	C/T	44 (18,8)	24 (27,6)	
	T/T	2 (0,9)	3 (3,4)	
VDR_rs1544410_A/G	A/A	64 (15,3)	29 (15,6)	0,833
	A/G	190 (45,6)	89 (47,8)	
	G/G	163 (39,1)	68 (36,6)	
VDR_rs2228570_C/T	C/C	83 (35,5)	29 (32,2)	0,523
	C/T	107 (45,7)	39 (43,3)	
	T/T	44 (18,8)	22 (24,4)	

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
 Note: *differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

новых вариантов генотипа. Стоит также отметить, что далеко не во всех опубликованных исследованиях выборка участников была однородной по полу и возрасту, в отличие от нашего.

Заключение

В нашем исследовании, оценивающем влияние наиболее часто встречающихся в научной литературе генетических вариантов (полиморфизмов) в ранее описанных генах-кандидатах по риску развития остеопороза, мы обнаружили, что большинство SNP в генах, ранее идентифицированных, как связанные с остеопорозом, не имели достоверной связи с заболеванием у жителей Российской Федерации. Так, только один из восьми аллелей в генах-кандидатах по риску развития остеопороза

показал значимую связь с этой патологией у российских пациентов. Нами показано, что варианты TT и CT полиморфизма rs3736228 гена LRP5 являются генотипом риска развития остеопороза. Важно отметить, что результаты работы консорциума GENOMOS также пришли к такому заключению.

Нами не было выявлено ассоциации с остеопорозом однонуклеотидных полиморфизмов COL1A1_rs1800012_G/T, CYP2R1_rs10741657_A/G, ESR1_rs2234693_C/T, ESR1_rs9340799_A/G, LCT_rs4988235_C/T, VDR_rs1544410_A/G, VDR_rs2228570_C/T у жителей Российской Федерации. Следует отметить, что парадигма генетики, заключающаяся в том, что один ген определяет один фенотипический признак, справедлива только для признаков, имеющих очень простые (с

генетической точки зрения) механизмы контроля. В настоящее время исследователи считают, что подавляющее большинство фенотипических признаков живых организмов, в том числе человека, контролируются очень сложным образом, и что в основе их формирования лежат генные сети, т.е. группы координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом как через свои первичные продукты (РНК и белки), так и через

разнообразные метаболиты и другие вторичные продукты [25]. В связи с вышеизложенным нами планируются дальнейшие поиски возможных взаимодействий полиморфных локусов генов, представленных в данном исследовании, и других генов-кандидатов с целью понимания патогенеза остеопороза и совершенствования диагностики предрасположенности к остеопорозу и ранней профилактики заболевания.

Литература\References

- Salari N., Darvishi N., Bartina Y., et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):669.
- Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., et al. Development and use of FRAX[®] in osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2010;21(Suppl 2):407–13.
- Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2014;452(2):287–293.
- Pouresmaeili F., Jamshidi J., Azargashb E., et al. Association between Vitamin D Receptor Gene Bsm1 Polymorphism and Bone Mineral Density in A Population of 146 Iranian Women. *Cell journal.* 2013;15(1):75–82.
- Li Y., Xi B., Li K., et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Molecular Biology Reports.* 2012;39(5):5709–5717.
- Jia F., Sun R.F., Li Q.H., et al. Vitamin D Receptor Bsm1 Polymorphism and Osteoporosis Risk: A Meta-Analysis from 26 Studies. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2013;17(1):30–34.
- Батурич А. К., Сорокина Е. Ю., Вржесинская О. А. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики. *Вопросы питания.* 2017;86(4):77–84. Батурич А. К., Сорокина Е. Ю., Вржесинская О. А. The study of the association between rs2228570 polymorphism of VDR gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic. *Voprosy Pitaniia.* 2017;86(4):77–84 (In Russ). doi: 10.24411/0042-8833-2017-00062.
- Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *The Lancet.* 2010; 376(N9736):180–188.
- Robien K., Butler L.M., Wang R., et al. Genetic and environmental predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among middle-aged and elderly Chinese in Singapore. *British Journal of Nutrition.* 2013;114(N109):493–502.
- Rahman K.L., Akhter Q.S., Rahman M.S., et al. Genetic variations of CYP2R1 (rs10741657) in Bangladeshi adults with low serum 25(OH)D level—A pilot study. *PLoS One.* 2021;16(N11):e0260298.
- Mondockova V., Adamkovicova M., Lukacova M., et al. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. *BMC Medical Genetics.* 2018;19(1): 174.
- Massart F., Marini F., Bianchi G., et al. Age-specific effects of estrogen receptors' polymorphisms on the bone traits in healthy fertile women: the BONTURNO study. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2009;7:32.
- Wang C.L., Tang X.Y., Chen W.Q., et al. Association of estrogen receptor a gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporosis International.* 2007. Vol. 18, N3. P. 295–305.
- Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., et al. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Archives of Medical Science.* 2016;12(2):288–294.
- Gerdhem P., Brändström H., Stiger F., et al. Association of the Collagen Type 1 (COL1A1) Sp1 Binding Site Polymorphism to Femoral Neck Bone Mineral Density and Wrist Fracture in 1044 Elderly Swedish Women. *Calcified Tissue International.* 2004;74(3):264–269.
- Jin H., Evangelou E., Ioannidis J.P., et al. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporosis International.* 2011;22(3):911–921.
- Stewart T.L., Jin H., McGuigan F.E., et al. Haplotypes Defined by Promoter and Intron 1 Polymorphisms of the COL1A1 Gene Regulate Bone Mineral Density in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(9):3575–3583.
- Bersaglieri T., Sabeti P.C., Patterson N., et al. Genetic Signatures of Strong Recent Positive Selection at the Lactase Gene. *The American Journal of Human Genetics.* 2004;74(6):1111–1120.
- Bácsi K., Kósa J.P., Lazáry A., et al. LCT 13910 CT polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2009;20(4):639–645.
- Marozik P., Mosse I., Alekna V., et al. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT Genes and Bone Mineral Density in Belarusian Women With Severe Postmenopausal Osteoporosis. *Medicina.* 2013;49(4):177–84.
- Kitjarontham A., Hananantachai H., Phonrat B., et al. Low density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms and osteoporosis in Thai menopausal women. *Journal of Negative Results in BioMedicine.* 2016;15(5):16.
- Funakoshi Y., Omori H., Yada H., et al. A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and bone mineral density in Japanese male workers. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 2011; 16(2):106–112.
- Funakoshi Y., Omori H., Yada H., et al. A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and bone mineral density in Japanese male workers. *Environmental Health and Preventive Medicine.* 2011;16(2):106–112.
- Uitterlinden, A.G. The latest news from the GENOMOS study. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(1):35–43.
- Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2013;17(4):833–850. Kolchanov N.A., Ignatyeva E.V. Gennie seti. *Vavilov journal of genetics and breeding.* 2013;17(4):833–850 (In Russ).

Об авторах

- Роман Владимирович Полибин** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ; заместитель директора ИОЗ им. Ф.Ф. Эрисмана по научной работе, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (926) 349-52-43, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0003-4146-4787.
- Алёна Вячеславовна Ломоносова** – к. м. н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 645-39-92, lomonosova_a_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-6280-4325
- Екатерина Владимировна Глушкова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (985) 649-13-24, glushkova_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0001-6997-7598.
- Александра Геннадьевна Чигирь** – ординатор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ИОЗ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 145-38-56, chigir.alexandra.2012@mail.ru.
- Максим Игоревич Пугачев** – лаборант ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. +7 (915) 403-29-07, 99vvvv99@mail.ru.
- Илья Сергеевич Бакутин** – студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (964) 559-92-24, aver-9999@mail.ru.
- Глеб Николаевич Хохлов** – студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (985) 247-85-27, kaygero@mail.ru.

Поступила: 17.05.2023. Принята к печати: 27.05.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Roman V. Polibin** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); deputy director for scientific work. +7 (926) 349-52-43, polibin_r_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0003-4146-4787.
- Alyona V. Lomonosova** – Cand. Sci. (Med.), senior lecturer, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (916) 645-39-92, lomonosova_a_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0002-6280-4325.
- Ekaterina V. Glushkova** – Cand. Sci. (Med.), associate Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (985) 649-13-24, glushkova_e_v@staff.sechenov.ru. ORCID 0000-0001-6997-7598.
- Alexandra G. Chigir** – resident, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (916) 145-38-56, chigir.alexandra.2012@mail.ru.
- Maxim I. Pugachev** – laboratory assistant, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. +7 (915) 403-29-07, 99vvvv99@mail.ru.
- Ilya S. Bakutin** – student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (964) 559-92-24, aver-9999@mail.ru.
- Gleb N. Khokhlov** – student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). +7 (985) 247-85-27, kaygero@mail.ru.

Received: 17.05.2023. Accepted: 27.05.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы

М. В. Макарова*, Ю. Д. Михайлова, Е. Н. Хачатурьянц, В. И. Литвинов

ГБУЗ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

Актуальность. *M. kansasii* в большинстве стран Европы (в т.ч. России) являются одними из основных нетуберкулезных микобактерий – возбудителей микобактериозов. Важная проблема лечения микобактериозов – устойчивость их возбудителей к антибактериальным препаратам (АБП). Бедаквилин (Bdq) является одним из новых АБП, эффективность которого показана, в частности, при наиболее распространенном микобактериозе – туберкулезе. **Цель.** Охарактеризовать особенности лекарственной чувствительности *M. kansasii*, выделенных из респираторного биоматериала пациентов Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (МНПЦБТ). **Материалы и методы.** Изучено 76 культур *M. kansasii*. Определялся спектр МИК Bdq в отношении *M. kansasii*, МИК50, МИК90 (минимальные концентрации препарата, подавляющие рост 50% и 90% культур соответственно). Оценили также лекарственную чувствительность *M. kansasii* к основному АБП, применяющимся в широкой практике для лечения соответствующих микобактериозов. **Результаты и обсуждение.** Было установлено, что МИК Bdq в отношении *M. kansasii* распределились в диапазоне 0,003–2,0 (мкг/мл), рост большинства штаммов (73,7%) подавляла концентрация Bdq 0,015 мкг/мл. Среди всех исследованных штаммов *M. kansasii* выделено 2 резистентных к Bdq изолята (2,6%). **Заключение.** Результаты проведенного исследования, как и данные литературы, свидетельствуют о том, что *M. kansasii* на сегодняшний день, как правило, чувствительны к Bdq. Однако в отдельных случаях резистентность к этому препарату уже развивается.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, *M. kansasii*, бедаквилин, лекарственная чувствительность, резистентность, минимальные ингибирующие концентрации

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Макарова М. В., Михайлова Ю. Д., Хачатурьянц Е. Н. и др. Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):64-69. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-64-69>

Drug Sensitivity to Bedaquiline of *M. kansasii* Strains Isolated in Antituberculous Institutions of the City of Moscow

MV Makarova**, YuD Mikhajlova, EN Khachatourians, VI Litvinov

Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, Russia

Abstract

Relevance. *M. kansasii* are one of the main nontuberculous bacteria pathogens causing mycobacterial infections in most European countries (including Russia). An important problem in the treatment of mycobacteriosis is the resistance of their pathogens to antibacterial drugs (ABDs). Bedaquiline (Bdq) is one of the new ABDs, the effectiveness of which is shown, in particular, in the most common mycobacteriosis – tuberculosis. **Aim.** To characterize the features of drug sensitivity of *M. kansasii* isolated from respiratory material at the Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control (MNPC BT). **Materials and methods.** A total of 76 *M. kansasii* cultures have been studied. The MIC spectrum of Bdq was determined for *M. kansasii*, MIC50, MIC90 (the concentrations of Bdq providing inhibition of the growth of 50% and 90% mycobacterial strains, respectively) and ECOFF (epidemiological cut-off value) – the MIC value characterizing the upper limit for the «wild» population type, which was determined using the ECOFFinder statistical calculator – EUCAST. The drug sensitivity of *M. kansasii* to the main ABDs used in general practice for the treatment of the corresponding mycobacterioses was also evaluated. **Results.** It was found that the MIC of Bdq in relation to *M. kansasii* were distributed in the range of 0.003-2.0 (mcg/ml), the growth of most strains (73.7%) was be inhibited by the concentration of Bdq 0.015 mcg/ml. Among all studied strains of *M. kansasii*, the number of isolates resistant to Bdq were 2 (2.6%). The data obtained are generally consistent with the data of other authors and show that Bdq can currently be an effective drug for the treatment

* Для переписки: Макарова Марина Витальевна, д. б. н., главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д.10. +7 (495) 603-30-33, факс: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ©Макарова М. В. и др.

** For correspondence: Makarova Marina V., Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Problems of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis and Pathomorphology of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (495) 603-30-33, fax: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ©Makarova MV, et al.

of mycobacterial infections caused by *M. kansasii*. **Conclusion.** The results of the study, as well as literature data, indicate that *M. kansasii* is currently usually sensitive to Bdq. However, in some cases, resistance to this drug is already developing.

Keywords: non-tuberculosis mycobacteria, *M. kansasii*, bedaquiline, drug sensitivity, resistance, minimal inhibitory concentrations
No conflict of interest to declare.

For citation: Makarova MV, Mikhajlova YuD, Khachatourians EN et al. Drug Sensitivity to Bedaquiline of *M. kansasii* Strains Isolated in Antituberculous Institutions of the City of Moscow. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):64-69(In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-64-69>

Введение

За последние десятилетия распространенность инфекций (в первую очередь, легочных), вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), увеличилась во всем мире, а в некоторых странах такие инфекции (микобактериозы) выявляют даже чаще, чем туберкулез. Среди медленно растущих НТМБ *M. kansasii*, наряду с микобактериями комплекса *avium-intracellulare* (МАС) и *M. xenopi*, в большинстве стран Европы (в т.ч. России) являются основными возбудителями микобактериозов [1–4].

M. kansasii, как и другие виды НТМБ, могут вызывать поражения легких, кожи, мягких и скелетно-мышечных тканей, артриты и теносиновиты, лимфадениты, но в основном хронические респираторные и диссеминированные заболевания у ВИЧ-инфицированных лиц. При этом патология, вызываемая *M. kansasii*, часто малоотличима от туберкулеза.

Среди НТМБ *M. kansasii* считается высоковирулентным видом, его обнаружение редко свидетельствует о загрязнении окружающей среды, контаминации или колонизации организма человека и животных, поэтому любой случай изоляции этого микроорганизма нуждается в оценке для выбора адекватного лечения из-за неблагоприятного прогноза течения заболевания и часто вероятного летального исхода [1,4–6].

Лечение микобактериозов – сложная проблема. Специальные препараты для этой патологии не разрабатывают, но к большинству противотуберкулезных препаратов, которые традиционно используют для лечения микобактериозов, *M. kansasii* (в отличие от ряда других НТМБ, например, *M. avium* и *M. abscessus*) чувствительны [3,7–9].

При этом эффективность лечения микобактериозов, вызванных *M. kansasii*, существенно выше, чем, например, при МАС (наиболее частые возбудители микобактериозов). Однако имеется несколько проблем, в частности, изоляты *M. kansasii* сильно различаются по профилю лекарственной чувствительности (ЛЧ); из-за использования антибактериальных препаратов при лечении других инфекционных заболеваний могут распространяться лекарственно-устойчивые штаммы *M. kansasii*. В настоящее время для лечения патологии, вызванной *M. kansasii*, чаще всего используют ларитромицин-азитромицин, триметоприм/сульфаметоксазол, моксифлоксацин-ципрофлоксацин,

амикацин, линезолид [1,3,10,11]. В то же время клинические рекомендации, указывающие, в каких ситуациях какую терапевтическую схему следует использовать, крайне ограничены.

Бедаквилин (Bdq) относится к группе диарилхинолинов. Механизм действия этого препарата направлен на специфическое ингибирование протонной помпы АТФ-синтазы, что приводит к нарушению выработки энергии и в итоге к гибели микобактериальной клетки [12]. Этот препарат сегодня является основным в комплексном лечении туберкулеза, главным образом, с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [13, 14]. Его также используют при химиотерапии микобактериозов, в первую очередь, вызванных *M. avium* и *M. abscessus* [15–17].

Прежде чем использовать Bdq для химиотерапии микобактериозов, изучали ЛЧ к нему *M. tuberculosis* [18,19] и НТМБ, в том числе *M. kansasii* [3,17,20–26]. Однако в литературных источниках недостаточно данных для полноценного понимания проблемы. Кроме того, в разных регионах мира ЛЧ одного и того же вида возбудителя может существенно отличаться.

Цель исследования – оценить активность бедаквила в отношении клинических изолятов *M. kansasii*.

Материалы и методы

Всего было изучено 76 культур *M. kansasii*, выделенных из респираторного биоматериала, полученного от 76 пациентов с подозрением на туберкулез, находившихся на лечении в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (далее – Центр) или проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре в 2018–2022 гг. Поскольку полноценное обследование этого контингента, в том числе, идентификацию вида и определение ЛЧ НТМБ, осуществляют только в Центре, все противотуберкулезные и ряд учреждений пульмонологического и другого медицинского профиля Москвы направляют больных для обследования или биоматериал для исследования в Центр. В настоящее исследование вошли пациенты, из биоматериала которых выделены культуры *M. kansasii*. Все участники исследования являются жителями Москвы.

Идентификацию вида изолятов НТМБ проводили микробиологическими (культуральные

и биохимические тесты) и молекулярно-генетически (тест-система GenoType CM/AS – HainLifescience, Германия) методами.

В ряде случаев культуры от одного пациента были получены неоднократно, при этом для исследования ЛЧ брали по одной первичной культуре и только в тех случаях, когда выделяли штаммы одного и того же вида. Изоляты *M. kansasii* выращивали, как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – Миддлбука 7Н9 в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) Bdq в отношении изолятов *M. kansasii* определяли методом двукратных серийных микроразведений в жидкой питательной среде Мюллера-Хинтона (М-Х) в 96-луночном полистироловом планшете в соответствии с рекомендациями CLSI [21]. Для исследований *in vitro* использовали чистую субстанцию бедаквилаина фумарата (Janssen Pharmaceutica NV, Бельгия), предоставленную ОАО «Фармстандарт-УфаВита» (Россия) и содержащую 82,72% активного вещества.

В лунки планшета вносили последовательные двукратные разведения Bdq в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрациях от 0,003 до 2,0 мкг/мл в количестве 5 мкл. Суспензию исследуемой культуры, приготовленную по 0,5 стандарту Макфарланда, разводили в 100 раз в среде М-Х с OADC (oleic acid-albumin-dextrose-catalase) и инокулировали в объеме 200 мкл в каждую лунку планшета с препаратом. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 7–14 дней. Наличие роста в контрольной лунке без препарата учитывали при оценке результатов. Наименьшую концентрацию Bdq, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, регистрировали как МИК.

Предварительно чувствительность всех изолятов *M. kansasii* изучили количественным методом серийных микроразведений в бульонной среде М-Х с OADC с помощью тест-системы Sensititre SloMyco (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd.) к нескольким (6–8) концентрациям 13 антибактериальных препаратов: амикацина (AMI) 1,0–64,0 мкг/мл; доксицилина (DOX) 2,0–16,0; изониазида (INH) 0,25–8,0; кларитромицина (CLA) 0,06–64,0; линезолида (LZD) 1,0–64,0; моксифлоксацина (MXF) 0,12–8,0; рифампицина (RIF) 0,12–8,0; рифабутина (RFB) 0,25–8,0; стрептомицина (S) 0,5–64,0;

триметоприм/сульфаметоксазола (SXT) 0,12/2,38–8,0/152,0; ципрофлоксацина (CIP) 0,12–32,0; этамбутола (EMB) 0,5–16,0; этионамида (ETH) 0,3–20,0 мкг/мл.

Количество штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам, определили с помощью оценочных критериев, предложенных Институтом клинических и лабораторных стандартов США (для изониазида, стрептомицина и этионамида использовали критические концентрации, установленные для *M. tuberculosis*) (CLSI) [27].

Для оценки полученных результатов изучения ЛЧ к Bdq также использовали значения МИК₅₀ и МИК₉₀ (концентрации препарата, подавляющие рост 50% и 90% культур соответственно) и ECOFF (epidemiological cut-off values) – значение MIC, характеризующее верхний предел для популяции «дикого» типа, которое определили с помощью ECOFFinder statistical calculator – EUCAST [28].

Результаты

Bdq продемонстрировал высокую антибактериальную активность почти против всех протестированных клинических изолятов *M. kansasii* (табл. 1), при этом диапазон МИК варьировал от 0,003 до 2,0 мкг/мл. Рост большинства штаммов *M. kansasii* – 56 из 76 (73,7%) подавляла концентрация Bdq ≤ 0,015 мкг/мл. В отношении двух штаммов *M. kansasii* были установлены высокие значения МИК – 1,0 и 2,0 мкг/мл.

Показатели MIC₅₀ и MIC₉₀ Bdq для изолятов *M. kansasii* составили 0,015 и 0,03 мкг/мл соответственно, предварительное значение ECOFF – 0,06 мкг/мл (табл. 2). Среди изученных штаммов *M. kansasii*, оцененных с использованием установленного предварительного значения ECOFF, 2 (2,6%) были признаны устойчивыми к Bdq.

Ранее установленные в МНПЦБТ МИК Bdq в отношении *M. avium* находились в диапазоне 0,003–1,0, *M. intracellulare* – 0,003–0,5, *M. tuberculosis* – ≤ 0,03–0,5 мкг/мл. Значение МИК₅₀ для *M. avium* составило 0,015, *M. intracellulare* – 0,007, *M. tuberculosis* – ≤ 0,06 мкг/мл; МИК₉₀ – 0,06, 0,12, 0,06 и 0,12 мкг/мл соответственно. Среди всех исследованных штаммов *M. avium* количество резистентных к Bdq изолятов было 2 (1,6%), *M. intracellulare* – 3 (7,2%), а *M. Tuberculosis* – 2 (0,6%) [19,26].

Таблица 1. Диапазон МИК бедаквилаина, установленных в отношении *M. kansasii* (n = 76)
Table 1. MIC range of bedaquiline established in relation to *M. kansasii* (n = 76)

Число штаммов Number of strains	МИКи (мкг/мл) MICs (µg/ml)						
	0,003	0,006	0,015	0,03	0,06	1,0	2,0
Абс. Abs.	6	7	43	13	5	1	1
%	7,9	9,2	56,6	17,1	6,6	1,3	1,3

Таблица 2. Сведения о лекарственной чувствительности *M. kansasii* к бедаквилину (в сравнении с другими медленнорастущими микобактериями)
Table 2. *M. kansasii* drug susceptibility information to bedaquiline (in comparison with other slow-growing mycobacteria)

Вид микобактерий Species	Диапазон МИК MICs rang	МИК ₅₀ MIC ₅₀	МИК ₉₀ MIC ₉₀	ECOFF	Количество резистентных изолятов Number of resistant isolates
<i>M. kansasii</i> (n = 76)	0,003–2,0	0,015	0,03	0,06	2 (2,6%)
<i>M. avium</i> (n = 124)	0,003–1,0	0,015	0,12	0,12	2 (1,6%)
<i>M. intracellulare</i> (n = 42)	0,003–0,5	0,007	0,06	0,06	3 (7,2%)
<i>M. tuberculosis</i> (n = 316)	≤0,03–0,5	≤0,06	0,12	0,25	2 (0,6%)

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что *M. kansasii* достоверно не отличались по чувствительности/резистентности к Bdq от других НТМБ ($p > 0,05$).

При изучении ЛЧ штаммов *M. kansasii* к другим антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой этим видом НТМБ, выявлена ЛЧ к амикацину (5,3% резистентных штаммов), изониазиду (14,5%), к линезолиду (7,9%), моксифлоксацину (1,3%), рифабутину (5,3%),

рифампицину (15,8%), этамбутолу (17,1%) (табл. 3). К кларитромицину все изученные штаммы оказались чувствительными.

Высокая доля устойчивых штаммов *M. kansasii* (более 25%) была определена к доксициклину (55,3%), стрептомицину (27,6%), триметоприм / сульфаметоксазолу (34,2%), ципрофлоксацину (30,3%). Сходные данные, полученные с помощью тест-системы Sensititre SloMyco, приведены в ранее опубликованных работах [3,8,9].

Таблица 3. Сведения о лекарственной чувствительности *M. kansasii* к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения микобактериозов, вызываемых *M. kansasii* (n = 76 больных)
Table 3. Information on the drug sensitivity of *M. kansasii* to antibacterial drugs used to treat mycobacteriosis caused by *M. kansasii* (n = 76 patients)

Препарат Antimicrobial agent	Диапазон МИК MICs range	МИК ₅₀ MIC ₅₀	МИК ₉₀ MIC ₉₀	Число резистентных штаммов Number of resistant isolates
Амикацин Amikacin	1,0–64,0	8,0	32,0	4 (5,3%)
Доксициклин Doxycycline	2,0–16,0	16,0	16,0	42 (55,3%)
Изониазид Isoniazid	0,25–1,0	1,0	8,0	11 (14,5%)*
Кларитромицин Clarithromycin	0,12–8,0	0,5	4,0	0
Линезолид Linezolid	1,0–64,0	4,0	32,0	6 (7,9%)
Моксифлоксацин Moxifloxacin	0,12–4,0	0,5	4,0	1 (1,3%)
Рифабутин Rifabutin	0,25–8,0	0,25	2,0	4 (5,3%)
Рифампицин Rifampin	0,12–8,0	0,25	2,0	12 (15,8%)
Стрептомицин Streptomycin	2,0–32,0	16,0	64,0	21 (27,6%)*
Триметоприм /Сульфаметоксазол Trimethoprim/Sulfamethoxazol	0,25–4,75-8,0–152,0	8,0	8,0	26 (34,2%)
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	0,25–16,0	4,0	16,0	23 (30,3%)
Этамбутол Ethambutol	1,0–16,0	4,0	16,0	13 (17,1%)
Этионамид Ethionamid	0,3–10,0	2,5	20,0	16 (21,1%)*

Примечание:* – применены оценочные критерии для *M. tuberculosis*
 Note: *applied evaluation criteria for *M. tuberculosis*

Обсуждение

M. kansasii – это один из основных видов НТМБ, которые обнаруживаются в биоматериале, полученном для микробиологического исследования от человека, в первую очередь, при патологии легких [1,2,4,5].

Этот вид НТМБ является возбудителем легочных микобактериозов, а также патологии костей и суставов, кожи и мягких тканей, лимфатических узлов (и др.), диссеминированных поражений у ВИЧ-инфицированных лиц. Клиническая и рентгенологическая картины заболевания легких, вызванного *M. kansasii*, сходны с туберкулезом в большей степени, чем при других микобактериозах [1,4–6].

Лечение микобактериозов, вызванных *M. kansasii* не столь сложная проблема, как лечение соответствующей патологии, вызванной, например, *M. avium* и *M. abscessus*, поскольку *M. kansasii* чаще чувствительны к антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения туберкулеза (рифампицин, рифабутин, моксифлоксацин и др.), что доказывает и проведенное настоящее исследование. Наиболее широко применяющаяся на практике схема химиотерапии легочных заболеваний, вызванных *M. kansasii*, состоит из изониазида или макролида в сочетании с рифампицином и этамбутолом. При этом требуется продолжительный курс терапии – 12 месяцев и более. Установлено, что неэффективность лечения *M. kansasii* микобактериоза, как правило, связана с приобретенной устойчивостью к рифампицину или кларитромицину, которая возникает примерно у 4% штаммов *M. kansasii* при неадекватной терапии (прерванной и т.д.) и коинфекции ВИЧ. Для сокращения сроков и повышения эффективности лечения *M. kansasii*-микобактериоза в настоящее время используют препараты, применяющиеся для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ (линезолид, тедизолид, клофазимин, деламанид, бедаквилин, тигециклин, претоманид) [1,3–5,7,8,10,11]. Однако клинические данные, указывающие на их эффективность и корреляцию с данными *in vivo*, крайне ограничены.

Таким образом, существует потребность в разработке более эффективных и безопасных курсов лечения микобактериозов, вызванных *M. kansasii*. Для этих целей необходимо проведение исследований ЛЧ *in vitro* к новым препаратам, в первую очередь, наиболее активным в отношении микобактерий. Несмотря на то, что Bdq в настоящее время используется для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя, а также и заболеваний, вызванных НТМБ, нет достаточных данных о МИК Bdq для различных видов микобактерий и нет единого мнения о критериях оценки чувствительности к этому препарату, чем и была вызвана необходимость проведения настоящего исследования.

В данном исследовании определены параметры чувствительности к Bdq клинических

штаммов *M. kansasii*, выделенных от пациентов, проживающих в Москве. Анализ полученных данных показал, что Bdq проявлял хорошую ингибирующую активность в отношении данного вида НТМБ. Диапазон МИК, установленных в отношении 56 (73,7%) из 76 штаммов, находился в интервале 0,003–0,015 мкг/мл, МИК₅₀ и МИК₉₀ составили 0,015 и 0,03 мкг/мл соответственно, предварительное значение ECOFF – 0,06 мкг/мл. Всего два (2,6%) штамма оценены как устойчивые к Bdq.

Публикации, посвященные этой теме, немногочисленны.

Так, Y. Pang и соавт. (2017) продемонстрировали, что Bdq обладал умеренной активностью в отношении штаммов *M. kansasii*, выделенных в Китае. Для большинства изолятов определены МИК Bdq в диапазоне 0,016–0,12 мкг/мл, значения МИК₅₀ составили 0,06 мкг/мл и МИК₉₀ – более 16,0 мкг/мл [20], что значительно выше, чем в настоящем исследовании. Авторы предложили использовать ECOFF 1,0 для оценки результатов тестирования ЛЧ к Bdq. Количество устойчивых штаммов *M. kansasii* при этом составило 33 (39,3%) из 84 штаммов.

X. Yu и соавт. (2019) в исследовании, проведенном также в Китае, установили, что самую высокую активность среди изученных НТМБ Bdq проявлял в отношении *M. kansasii* с ориентировочным значением ECOFF 0,125 мкг/мл и МИК для большинства изолятов 0,008 мкг/мл [21].

По данным M. Ruth и соавт. (2019), значения МИК Bdq в отношении *M. kansasii*, выделенных в Нидерландах, установленные на среде M-X были 0,06 мкг/мл, а на среде Миддлбрука – 7Н9–0,125–0,25 мкг/мл [17].

D. Kim и соавт. (2019) показали, что МИК Bdq в отношении 46 (из 47 исследованных) изолятов *M. kansasii* составляли менее 0,016 (как и МИК₅₀ и МИК₉₀). При этом авторы отметили, что низкие значения МИК Bdq в отношении устойчивых к кларитромицину штаммов *M. kansasii* свидетельствуют о потенциальной возможности его применения при неэффективности этого основного препарата, используемого для лечения соответствующих микобактериозов [24].

Данные, полученные в указанных работах, свидетельствуют о том, что имеются различия в ЛЧ к Bdq *M. kansasii*, выделенных в разных странах. Это вполне понятно — сходная ситуация имеет место и в отношении других АБП, так как зависит от многих факторов, в первую очередь, от «истории взаимодействия» микроорганизма с различными компонентами внешней среды. Эти данные, в принципе, согласуются с результатами настоящего исследования, что Bdq может быть эффективным лекарственным средством для лечения микобактериальных инфекций, вызываемых *M. kansasii*, и стать альтернативой для включения его в эффективные схемы терапии.

Заклучение

Таким образом, результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют, что *M. kansasii* на сегодняшний день, как правило, чувствительны к бедаквилину. Однако в отдельных случаях резистентность к этому

препарату все же наблюдается. Это означает, что необходим особый контроль за адекватным проведением химиотерапии препаратом, который (наряду с макролидами) является наиболее эффективным в лечении микобактериозов, в частности, вызванных *M. kansasii*.

Литература \References

- Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliott B, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367–416. doi: 10.1164/rccm.200604-5713r.
- Prevots D, Marras T. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015 Mar;36(1):13–34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
- Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий. Богородская Е. М., Кудлай Д. А., Литвинов В. И., ред. М.: МНПЦБТ. 2021:504. / *Problemy` lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij.* Ed.: Bogorodskaya E.M., Kudlay D.A., Litvinov V.I. M.: MNPCzBT. 2021:504.
- Kumar K, Loebinger M. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Clinical Epidemiologic Features, Risk Factors, and Diagnosis: The Nontuberculous Mycobacterial Series. *Chest.* 2022 Mar;161(3):637–646. doi: 10.1016/j.chest.2021.10.003.
- Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Литвинов В. И., Богородская Е. М., Борисов С. Е., ред. М.: МНПЦБТ. 2014:256. / *Netuberkuleznye` e mikobakterii, mikobakteriozy.* Ed.: Litvinov V.I., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E.M.: MNPCzBT. 2014:256.
- Bakula Z, Kościuch J, Safanowska A, et al. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respir Med.* 2018 Jun;139:91–100. doi: 10.1016/j.rmed.2018.05.007.
- Brown-Elliott B, Nash K, Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jul;25(3):545–82. doi: 10.1128/CMR.05030-11.
- van Ingen J, Kuijper E. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol.* 2014;9(9):1095–110. doi: 10.2217/fmb.14.60.
- Litvinov V, Makarova M, Galkina K, et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLoS One.* 2018 Sep 17;13(9):e0203108. doi: 10.1371/journal.pone.0203108.
- DeStefano M, Shoen C, Cynamon M. Therapy for *Mycobacterium kansasii* Infection: Beyond 2018. *Front Microbiol.* 2018 Sep 24;9:2271. doi: 10.3389/fmicb.2018.02271.
- Huang H, Lu P, Lee C, Chong I. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *J Formos Med Assoc.* 2020 Jun;119 Suppl 1:S51–S57. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.018.
- Huitric E, Verhasselt P, Koul A, et al. Rates and mechanisms of resistance development in *Mycobacterium tuberculosis* to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Mar;54(3):1022–8. doi: 10.1128/AAC.01611-09.
- Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., и др. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(5):28–42. / Borisov S.E., Filipov A.V., Ivanova D.A. et al. E`ffektivnost` i bezopasnost` osnovanny` x na ispol`zovanii bedakvilina rezhimov ximioterapii u bol`ny` x tuberkulezom organov dy`xaniya: neposredstvenny` e i okonchatel`ny` e rezul`taty`. *Tuberkulez i bolezni legkix.* 2019;97(5):28–42.
- WHO. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Phillely J, Griffith D. Medical Management of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Thorac Surg Clin.* 2019 Feb;29(1):65–76. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.001.
- Daley C, Iaccarino J, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
- Ruth M, Sangen J, Remmers K, et al. A bedaquiline/clofazimine combination regimen might add activity to the treatment of clinically relevant non-tuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Apr 1;74(4):935–943. doi: 10.1093/jac/dky526.
- Andries K, Villellas C, Coeck N, et al. Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline. *PLoS One.* 2014 Jul 10;9(7):e0102135. doi: 10.1371/journal.pone.0102135.
- Peretokina I, Krylova L, Antonova O, et al. Reduced susceptibility and resistance to bedaquiline in clinical *M. tuberculosis* isolates // *J Infect.* 2020 May;80(5):527–535. doi:10.1016/j.jinf.2020.01.007.
- Pang Y, Zheng H, Tan Y, et al. In Vitro Activity of Bedaquiline against Nontuberculous Mycobacteria in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Apr 24;61(5):e02627–16. doi: 10.1128/AAC.02627-16.
- Yu X, Gao X, Li C, et al. In Vitro Activities of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous Mycobacteria Isolated in Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jul 25;63(8):e00031–19. doi: 10.1128/AAC.00031-19.
- Brown-Elliott B, Wallace R. In Vitro Susceptibility Testing of Bedaquiline against *Mycobacterium abscessus* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jan 29;63(2):e01919–18. doi: 10.1128/AAC.01919-18.
- Brown-Elliott B, Phillely J, Griffith D, et al. In Vitro Susceptibility Testing of Bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jan 24;61(2):e01798–16. doi: 10.1128/AAC.01798-16.
- Kim D, Jhun B, Moon S, et al. In Vitro Activity of Bedaquiline and Delamanid against Nontuberculous Mycobacteria, Including Macrolide-Resistant Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jul 25;63(8):e00665–19. doi: 10.1128/AAC.00665-19.
- Martin A, Godino L, Aguilar-Ayala D, et al. In vitro activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria // *J Med Microbiol.* 2019 Aug;68(8):1137–1139. doi:10.1099/jmm.0.001025.
- Litvinov V, Makarova M, Kudlay D, et al. In vitro activity of bedaquiline against *Mycobacterium avium* complex. *J Med Microbiol.* 2021 Oct;70(10). doi: 10.1099/jmm.0.001439.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility testing of mycobacteria, *Nocardia* spp., and other aerobic actinomycetes. (3rd ed.), CLSI, Wayne, PA (2018).
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST subcommittee on MIC distributions and epidemiological cut-off values (ECOFFs). 2014. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2017/MIC_and_ECOFF/EUCAST_MIC_and_ECOFF_discussion_document_version_3_20170309.pdf.

Об авторах

- Марина Витальевна Макарова** – д. б. н., главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (495) 603-30-33, факс: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2686-0952.
- Юлия Дмитриевна Михайлова** – к. б. н., ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (495) 603-30-33, факс: +7 (499) 785-20-82, juliaisaeva81@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6849-0702.
- Елена Николаевна Хачатурьян** – к. б. н., врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (499) 268-70-33, факс: +7 (499) 785-20-82, hen65b@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9125-50-38.
- Виталий Ильич Литвинов** – д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (499) 268-04-15, факс: +7 (499) 785-20-82, mnpctv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5335-7690.

Поступила: 08.11.2022. Принята к печати: 02.12.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Marina V. Makarova** – Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher of the Department of Problems of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis and Pathomorphology of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (495) 603-30-33, fax: +7 (499) 785-20-82, makarova75@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2686-0952.
- Yulia D. Mikhajlova** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Department of Problems of Laboratory Diagnosis of Tuberculosis and Pathomorphology of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (495) 603-30-33, fax: +7 (499) 785-20-82, juliaisaeva81@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-6849-0702.
- Elena N. Khachturians** – Cand. Sci. (Biol.), Bacteriologist of the Centralized Bacteriological Laboratory of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (499) 268-70-33, fax: +7 (499) 785-20-82, hen65b@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9125-50-38.
- Vitaly I. Litvinov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Moscow City Scientific and Practical Center for the Control of Tuberculosis of the Moscow City Health Department, 10 Stromynka Street, Moscow, 107114, Russia. +7 (499) 268-04-15, fax: +7 (499) 785-20-82, mnpctv@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5335-7690.

Received: 08.11.2022. Accepted: 02.12.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо®-Унигеп»

В. Н. Борисова,¹ Р. Й. Максвитис², Р. В. Иванов², Т. А. Семенов³

¹ ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ», Москва

² ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», Москва

³ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава, Москва

Резюме

Актуальность. В настоящее время во всем мире не существует зарегистрированной вакцины, активной в отношении мутанта G145R вируса гепатита В (ВГВ), что обосновывает необходимость разработки препаратов нового поколения в условиях массовой иммунизации против гепатита В и накоплении эскейп-мутантов вируса. **Цель.** Сравнительная оценка иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая) и препарата Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая. **Материалы и методы.** Для оценки основных характеристик новой трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп (ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») было проведено двойное слепое, сравнительное, рандомизированное, многоцентровое клиническое исследование в двух параллельных группах у ранее не привитых лиц во взрослой здоровой популяции ($n = 166$) по протоколу, разработанному контрактной исследовательской организацией «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». **Результаты.** Оценка гематологических и биохимических параметров в ходе скрининга и в период введения вакцинных препаратов показала, что у лиц, включенных в исследование, изученные показатели находились в пределах границ нормального диапазона. Согласно критериям оценки безопасности и эффективности, оба препарата обладали низкой реактогенностью, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Результаты сравнительного анализа концентраций антител к HBsAg, определенных после полного курса иммунизации вакциной Бубо®-Унигеп или Вакциной гепатита В рекомбинантной дрожжевой, показали, что оба препарата эффективно индуцировали гуморальный иммунный ответ (анти-HBs) с показателями серопротекции, равными 96,3% и 92,6%. **Заключение.** Включение в состав новой поливалентной вакцины Бубо®-Унигеп актуальных серотипов ВГВ (ay и ad) и мутантного антигена G145R способствует расширению спектра специфичности иммунного ответа, а следовательно, более эффективной вакцинопрофилактике гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, вакцина, вирус гепатита В, серотипы, эскейп-мутанты, G145R, поствакцинальный иммунитет
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Борисова В. Н., Максвитис Р. Й., Иванов Р. В., Семенов Т. А. Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо®-Унигеп». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):70-77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>

New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Clinical Study Results

VN Borisova¹, RY Maksvitis², RV Ivanov², TA Semenenko³

¹ Closed Joint-Stock Company Research and Production Company «Combiotech», Moscow

² «R&D Pharma», Moscow

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow

Abstract

Relevance. Currently, there is no registered vaccine against the hepatitis B virus (HBV) mutant G145R worldwide, which justifies the need to develop a new generation of vaccines due to large-scale immunization against hepatitis B and the accumulation of escape mutants of the virus. **The aim** of the study was a comparative assessment of the immunogenicity, reactogenicity and safety of Bubo®-Unigep (trivalent hepatitis B recombinant yeast vaccine) and the drug Hepatitis B recombinant yeast vaccine. **Materials and methods.** To assess the main characteristics of the new trivalent vaccine Bubo®-Unigep (CJSC NPC «COMBIOTECH»), a double-blind, comparative, randomized, multicenter clinical trial was conducted in two parallel groups in previously unvaccinated individuals in an adult healthy population ($n = 166$) according to a protocol developed by the contract research organization «R&D Pharma». **Results.** The assessment of hematological and biochemical parameters during screening and the administration of vaccine preparations showed that in the individuals included in the study, the studied indicators were within the boundaries of the normal

* Для переписки: Максвитис Роман Йонович, директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 926 526 96 68, roman-maksvitis@rdpharma.ru ©Борисова В. Н. и др.

** For correspondence: Maksvitis Roman Y., medical research director of «R&DPharma». +7 926 526 96 68. roman-maksvitis@rdpharma.ru ©Borisova VN, et al.

range. According to the criteria for assessing safety and efficacy, both drugs had low reactogenicity, no serious adverse events were registered. The results of a comparative analysis of the concentrations of antibodies to HBsAg determined after a full course of immunization with Bubo®-Unigep vaccine or recombinant yeast Hepatitis B vaccine showed that both drugs effectively induced a humoral immune response (anti-HBs) with seroprotection rates of 96.3% and 92.6%. **Conclusion.** The inclusion of the relevant HBV serotypes (ay and ad) and the mutant antigen G145R in the composition of the new polyvalent vaccine Bubo®-Unigep contributes to the expansion of the spectrum of specificity of the immune response, and, consequently, more effective vaccination of hepatitis B.

Keywords: hepatitis B, vaccine, hepatitis B virus, serotypes, escape mutants, G145R, post-vaccination immunity
No conflict of interest to declare.

For citation: Borisova VN, Maksvitis RY, Ivanov RV, Semenenko TA. New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Clinical Study Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):70-77 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>

Введение

Сегодня, спустя шестьдесят лет после открытия вируса гепатита В (ВГВ), вызываемая им инфекция не теряет своей актуальности. В 2016 г. ВОЗ приняла Глобальную стратегию, которая предполагала достижение цели элиминации вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения к 2030 г. (определяемой как сокращение на 90% числа новых случаев хронических инфекций и снижение смертности на 65% по сравнению с исходными показателями) [1]. В мае 2022 г. семьдесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла к сведению ряд новых комплексных глобальных стратегий сектора здравоохранения в отношении вирусного гепатита на 2022–2030 гг., касающихся профилактики и лечения [2]. Однако, учитывая уровень усилий, прилагаемых в настоящее время для борьбы с ГВ, маловероятно, что эти цели будут достигнуты в течение ближайших семи лет, особенно с учётом того, что доступные в настоящее время противовирусные препараты – интерфероны и нуклеозидные/нуклеотидные аналоги – не могут уничтожить вирус, а только индуцируют вирусную супрессию.

В РФ, начиная с нового столетия, отмечается постепенное снижение уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ). По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», показатель заболеваемости ОГВ с 2013 г. по 2022 г. снизилась в 4,6 раза (с 1,33 до 0,29 на 100 тыс. населения), достигнув рекордно низкого значения за все годы наблюдения [3]. Наряду со снижением заболеваемости ОГВ продолжают регистрироваться высокие уровни новых случаев хронического гепатита В (ХГВ) с многообразием клинических форм и исходов, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Так, показатели заболеваемости ХГВ в 2022 г в РФ увеличились на 42,5% в сравнении с 2021 г. (6,37 против 4,47 на 100 тыс. населения), что свидетельствует о высокой активности эпидемического процесса и отсутствии тенденции к снижению заболеваемости [3].

Высокая распространенность ВГВ-инфекции в значительной степени обусловлена выживаемостью ВГВ

в условиях иммунологического давления, чему способствуют различные механизмы, которые формировались вместе с эволюцией вируса. ВГВ поражает как врожденные, так и адаптивные звенья иммунной системы и использует стратегии, которые реализуются следующими механизмами: иммуносупрессия, предотвращение распознавание вируса Т-клетками (невидимый или “стелс-вирус”), перепроизводство субвирусных частиц, которые действуют как ловушки для антивирусных антител и др. [4,5].

Вакцинация, признанная основным средством профилактики ГВ, осуществляется в РФ с 1996 г. и, бесспорно, вносит значительный вклад в процесс борьбы с этой инфекцией, однако существует ряд проблем, снижающих её эффективность [6–8]. В настоящее время наиболее широко используемыми являются вакцины второго поколения, содержащие S-HBsAg, экспрессируемые в различных штаммах дрожжей и содержащие в качестве адъювантов либо гидроксид алюминия, либо сульфат гидроксифосфата алюминия. Вакцины второго поколения в основном являются одновалентными (включая один из субтипов HBsAg – ayw, adw и adr). В нескольких независимых исследованиях генетической гетерогенности ВГВ на территории РФ была выявлена циркуляция трех его генотипов (А, С и D) с доминированием во всех регионах генотипа D серотипа ay [9–11]. Однако с учётом миграционной ситуации в стране, приведшей к нарастанию циркуляции ВГВ серотипа ad, защита населения с 2007 г. проводится двухвалентной вакциной, содержащей обе антигенные детерминанты (ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ»), что является более предпочтительным и соответствует приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Одной из важных причин активной циркуляции ВГВ в условиях широкомасштабной вакцинации является возникновение мутаций «ускользания» (escape – эскейп-мутаций) в S-гене, в области, соответствующей а-детерминанте HBsAg. Аминокислотные замены внутри а-детерминанты приводят к конформационным изменениям и в различной степени влияют на антигенность

и иммуногенность белковой молекулы. Мутанты ВГВ, имеющие клинические последствия, были обнаружены во всем мире, что указывает на их потенциал к распространению и развитию собственных эпидемиологических свойств. Крупномасштабная оценка географической распространенности мутантов ВГВ показала, что в целом они были обнаружены в 10,7% последовательностей в различных регионах мира. Наиболее распространенным и значимым является вариант ВГВ с мутацией G145R, обнаруженный при исследованиях во многих странах, в том числе и в России, и выявляемый при гепатоцеллюлярной карциноме, реактивации ГВ ранее серонегативного по HBsAg и др. [5,12,13].

Массовая вакцинация против ГВ рекомбинантными вакцинами способствует селекции и распространению HBsAg-мутантов, ускользающих от вакцинального контроля. Свой вклад в распространение эскейп-мутантов вносит также использование противовирусных препаратов, провоцирующих возникновение мутаций. Отдельные мутации S-гена приводят к столь радикальным изменениям серологических свойств универсальной а-детерминанты HBsAg, что протективные специфические поствакцинальные антитела практически полностью теряют способность взаимодействовать с мутантным HBsAg.

Результаты математического моделирования показали, что в настоящее время происходит «накопление потенциала» для распространения HBsAg-мутантных вариантов ВГВ на территории России, представляющих эпидемиологическую опасность [14]. Прорыв инфекции у вакцинированных лиц, ассоциированный с точечной заменой глицина на аргинин (sG145R), приводит к постоянной виремии и антигемии, несмотря на серопротективный уровень антител [12]. Недооцененность распространения эскейп-мутантов при недостаточной перекрестной защите существующих вакцин и нарастающей проблеме циркуляции мутантных штаммов среди вакцинированных детей обосновывают необходимость разработки рекомбинантных вакцин нового поколения, обеспечивающих индукцию протективного иммунитета как против дикого типа, так и против HBsAg-мутантных вариантов ВГВ для предупреждения их распространения.

В настоящее время не зарегистрировано ни одной вакцины против ГВ, активной в отношении наиболее распространенной мутации G145R. Проведенная нами предварительная селекция рекомбинантных HBsAg, содержащих мутацию G145R, по антигенным и иммуногенным свойствам близких нативному аналогу, дала основание для создания специфического компонента вакцины против ГВ с эскейп-мутантом G145R [15]. В 2018–2019 гг. проведена I фаза клинического исследования новой трехвалентной вакцины ГВ рекомбинантной дрожжевой – Бубо®-Унигеп, (разработанной на основе существующей на рынке рекомбинантной вакцины производства ЗАО «НПК

«КОМБИОТЕХ»), содержащей протективные антигены, обеспечивающие защиту от «диких» форм ВГВ субтипов ау и ад и рекомбинантного антигена эскейп-мутанта G145R [16]. По итогам успешно завершено клинического исследования новой поливакцины был сделан вывод о её безопасности, что позволило перейти к дальнейшему этапу изучения – проведению III фазы клинического исследования (протокол исследования RDPH_17_12).

Цель исследования – сравнительная оценка иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая) и препарата Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая.

Материалы и методы

Для оценки иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») было проведено двойное слепое, сравнительное, рандомизированное, многоцентровое клиническое исследование в двух параллельных группах у ранее не привитых лиц во взрослой здоровой популяции.

Препарат Бубо®-Унигеп представляет собой трехвалентную вакцину, которая содержит сорбированный на алюминия гидроксиде белок, синтезированный рекомбинантным штаммом дрожжей *Hansenula polymorpha* и антигенные детерминанты HBsAg серотипов ау и ад в количестве 20 мкг в 1 мл суспензии, а также детерминанту серотипа ау с мутацией G145R в количестве 10 мкг на 1 мл суспензии. Это является главным отличием данного препарата от вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой (регистрационный номер Р №000738/01 от 19.11.2007 г.), которая была выбрана в качестве препарата сравнения в данном исследовании.

В исследовании приняли участие 166 здоровых добровольцев, рандомизированных в соотношении 1:1 в каждую из параллельных групп (Группа Т; Группа R), по 83 участника в каждую группу. Иммунизацию в полном объеме получили 162 из 166 добровольцев (81 в группе Т и 81 в группе R). Все участники были ознакомлены с целями и задачами исследования и добровольно пожелали в нем участвовать. Критериями включения являлись взрослые: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет с отсутствием тяжелой соматической патологии, серонегативные по HBsAg, анти-HBc и анти-HBs антителам. Информированное согласие пациентов было получено и оформлено в соответствии с локальными регламентами и Руководством по надлежащей клинической практике МКГ и этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации. До получения информированного согласия, пациенту предоставлялась информация на языке и с понятным уровнем сложности, понятными пациенту, как в понятном,

так и в письменном виде. У каждого пациента была возможность обсудить процесс исследования и его альтернативы с исследователем.

Критериями исключения служили: необходимость проведения медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний, а также применение иммуносупрессоров или других иммуномодулирующих препаратов в течение 6 месяцев до начала исследования; острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронической патологии; для женщин – беременность и кормление грудью. Кроме того, отводом для включения в исследование являлись такие анамнестические данные, как: наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В или С; алкогольной или наркотической зависимости; психических расстройств, требующих лечения антидепрессантами; вакцинированные против ГВ ранее; участие в другом клиническом испытании в течение 3 мес. до включения в настоящее исследование.

Предусмотренная Протоколом исследования иммунизация в полном объеме проведена у 162 из 166 добровольцев: 81 в группе Т и 81 в группе R, поскольку трое испытуемых прекратили участие в исследовании по собственному желанию, а одна участница была исключена в связи с беременностью. Анализ демографических и антропометрических характеристик участников исследования свидетельствует о сопоставимости сравниваемых групп, обобщенные данные представлены в таблице 1.

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп (производитель: ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ»), суспензия для внутримышечного введения, ампулы по 1 мл, содержащие 30 мкг HBsAg (серотипы ау, ад, ау G145R), вводился в дельтовидную мышцу плеча. Исследование проводилось амбулаторно, без госпитализации, в несколько этапов:

- I. Скрининг: длительность 21 день (Визит 1), после подписания информированного согласия.
- II. Период иммунизации: в течение 6 месяцев по схеме 0–1–6 месяцев (Визит 2,

Визит 3 – 30 дней, Визит 4–60 дней, Визит 5–180 дней). После каждого введения вакцины в течение двух часов участники находились в клиническом центре под непрерывным наблюдением медицинского персонала. Вакцинируемые были проинструктированы о необходимости регистрации всех местных и/или общих реакций в случае их возникновения в день вакцинации и в течение трех последующих дней в выданном им дневнике.

- III. Окончание исследования – через 30–40 дней после введения третьей дозы вакцины (Визит 6–210 дней).

Все участники в ходе исследования прошли стандартные лабораторные обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение концентрации общего IgE), регулярный физикальный осмотр с измерением основных функциональных показателей (АД, ЧСС, t тела, ЧД), оценка по шкале реактогенности, в которой в баллах учитывалась выраженность местных реакций (боль, пальпаторная реакция, эритема, инфильтрат) и системных реакций (тошнота/рвота, головная боль, усталость, мышечные/суставные боли, зуд/сыпь). Кодирование нежелательных явлений в исследовании проводилось с использованием медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Информация по нежелательным явлениям, возникшим после назначения препарата, была обобщена в виде числа добровольцев с нежелательными явлениями и общего количества нежелательных явлений.

Оценку напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ проводили с помощью тест-системы ARCHИТЕСТ, использующей технологию двухступенчатого хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, по количественному определению анти-HBs в сыворотке и плазме крови человека с использованием набора реагентов ARCHИТЕСТ Anti-HBs Reagent Kit (Abbott Laboratories). Серопротективной концентрацией

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики участников исследования
Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of the study participants

Показатель Indicator	Группа Т (n = 83) Group T (n = 83)	Группа R (n = 83) Group R (n = 83)	p
Пол: Gender: Мужской Male Женский Female	n = 43 (51,8 %); 95% ДИ (%): 41,2–62,2 n = 40 (48,2 %); 95% ДИ (%): 37,8–58,9	n = 42 (50,6 %); 95% ДИ (%): 40,1–61,1 n = 41 (49,4%); 95% ДИ (%): 38,9–59,9	1,000*
Возраст (лет) Age (years)	Me: 32,0; Min: 19,0; Max: 45,0 M(SD): 32,5 (6,1); 95% ДИ: 31,2–33,9	Me: 36,0; Min: 18,0; Max: 47,0 M(SD): 34,0 (6,8); 95% ДИ: 32,5–35,4	0,129**
Рост (см) Height (cm)	Me: 175,0; Min: 155,0; Max: 197,0 M(SD): 173,6 (8,9); 95% ДИ: 171,7–175,6	Me: 172,0; Min: 156,0; Max: 193,0 M(SD): 172,6 (8,4); 95% ДИ: 170,7–174,4	0,948**
Вес (кг) Weight (kg)	Me: 73,0; Min: 46,0; Max: 115,4 M(SD): 72,6 (14,9); 95% ДИ: 69,4–75,9	Me: 72,4; Min: 46,9; Max: 110,0 M(SD): 72,4 (13,3); 95% ДИ: 69,5–75,3	0,432**

Примечание: ДИ – доверительный интервал; *двусторонний точный критерий Фишера; **критерий U Манна-Уитни.
Note: CI – confidence interval. *Two-tailed Fisher's exact test; **Mann-Whitney U-test.

специфических антител в сыворотке крови считали титры анти-НВs 10 мМЕ/мл и выше.

Данное исследование проводилось на основании разрешения, выданного Минздравом России (№ 580 от 04.10.2019 г.). Организатором исследования являлась российская контрактная исследовательская организация (КИО) «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». Период проведения исследования был с декабря 2019 г по март 2022 г. на базе восьми клинических центров: ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ, Санкт-Петербург; ООО «Уромед», г. Смоленск; Медицинская компания ООО «Гепатолог», г. Самара; ГБУЗ СОКЦ СПИД, г. Самара; ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, г. Ярославль; ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва; ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера МЗ РФ, г. Пермь.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием программного пакета SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) и среды программирования R Statistical Software (v4.0.3; R Core Team 2020).

Для всех временных точек уровень сероконверсии и серопротекции по анти-НВs антител с указанием 95% ДИ представлен в виде таблицы для каждой группы. Для анти-НВs антител рассчитаны геометрическое среднее концентрации (ГСК) и их 95% ДИ. Статистический анализ иммуногенности проведен на одностороннем уровне значимости $\alpha = 2,5\%$ и с использованием интервальной оценки для подтверждения «не меньшей» эффективности, с расчетом двусторонних 95% ДИ для абсолютной разности показателей серопротекции в точке Месяц 7. Определение нижней границы ДИ для данной разности $>NIM = -10\%$ свидетельствует о не меньшей эффективности вакцины Бубо®-Унигеп, чем у Вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой, в отношении гуморального иммунного ответа.

Результаты

По результатам клинико-лабораторных обследований все включенные в исследование добровольцы были признаны здоровыми и соответствовали критериям включения/невключения. Оценка гематологических и биохимических параметров в ходе скрининга до и спустя 2 недели после инъекции вакцинных препаратов показала, что у лиц, включенных в исследование, изученные показатели находились в пределах границ нормального диапазона. После однократного внутримышечного введения 1 мл вакцины Бубо®-Унигеп в динамике изменения в абсолютном выражении были крайне незначительны и отражали естественную биологическую изменчивость. Отклонений от референсных значений не наблюдалось. Все основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД, температура тела, ЭКГ) находились в пределах нормы у всех

добровольцев как до, так и после вакцинации в течение периода наблюдения.

Согласно критериям оценки иммунологической активности оба препарата – Бубо®-Унигеп и Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая были сопоставимы при достижении конечных точек исследования (концентрация анти-НВs через 7 месяцев после введения первой дозы вакцины). Обе вакцины эффективно индуцировали протективный гуморальный иммунный ответ, направленный против главного кластера В-клеточных эпитопов ВГВ. Показатели серопротекции в группах Т и R составили 96,3% и 92,6% соответственно. При этом нижняя граница ДИ для абсолютной разности показателей серопротекции составила -4,6% и находилась выше установленного Протоколом значения $NIM = -10\%$, что позволило принять гипотезу о не меньшей эффективности испытуемой вакцины (табл. 2)

Результаты сравнительного анализа концентраций анти-НВs, определенных через 7 месяцев после введения первой дозы вакцины Бубо®-Унигеп или Вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой, показали, что уровень антител в группе Т был статистически значимо выше соответствующего параметра в группе R ($p < 0,01$). Динамика значений ГСК анти-НВs у добровольцев групп Т и R представлена в таблице 3. Как видно из приведенных данных, в точках «60 дней», «180 дней» и 210 дней значения ГСК у испытуемых группы Т были выше соответствующих параметров добровольцев группы R.

Для наглядности полученные результаты представлены на рисунка 1.

В ходе исследования было зарегистрировано 321 нежелательное явление (НЯ): 159 в группе R и 162 в группе Т – всего у 77 участников исследования. Серьезных НЯ зафиксировано не было, подавляющее большинство случаев ($n = 315$) были легкой степени тяжести, шесть НЯ средней степени тяжести не были связаны с введением препаратов. Из 321 события, зарегистрированного, как НЯ, 202 события (103 – в группе Т и 99 – в группе R) по классификации MedDRA были отнесены к классу «Реакции в месте инъекции» (незначительные гиперемия и болезненность в месте введения, проходившие самостоятельно в течение 2–3 суток). На втором и третьем месте по частоте встречаемости были соответственно «ощущение усталости» и «головная боль», которые также не требовали медицинского вмешательства. Статистически значимых межгрупповых отличий по общему количеству и по числу НЯ, связанных с введением препаратов, обнаружено не было.

Обсуждение

Несмотря на эффективность вакцинопрофилактики ГВ на протяжении последних 30 лет, снижение показателей заболеваемости острыми формами обычно стабилизируется на низких

Таблица 2. Сравнение эффективности вакцины Бубо®-Унигеп (Т) и Вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой в отношении иммунного ответа, оцениваемого по уровню серопротекции
Table 2. Comparison of the effectiveness of the Bubo® -Unigep (T) vaccine and the recombinant yeast Hepatitis B vaccine with respect to the immune response assessed by the level of seroprotection

Статистики Statistics	Показатель Value
Показатель серопротекции (доля пациентов с концентрацией анти-НВс ≥ 10 мМЕ/мл) в группе Т (рТ) Seroprotection index (proportion of patients with anti-HBs concentration ≥ 10 mMU/ml) in group T (pT)	96,3
Показатель серопротекции (доля пациентов с концентрацией анти- НВс антител ≥ 10 мМЕ/мл) в группе R (рR) Seroprotection index (proportion of patients with anti-HBs concentration ≥ 10 mMU/ml) in group T (pR)	92,6
Разность пропорций (рТ-рR) Difference of proportions (pT-pR)	3,7
Стандартная ошибка (рТ-рR) Standard error (pT-pR)	3,6
Граница верхнего 95% ДИ (рТ-рR) Upper 95% CI limit (pT-pR)	12,0
Граница нижнего 95% ДИ (рТ-рR) Lower 95% CI limit (pT-pR)	- 4,6 %
Предел не меньшей эффективности Δ (non-inferiority margin, NIM)	- 10,0 %

Таблица 3. Динамика значений ГСК анти-НВс антител у добровольцев, получавших вакцину Бубо®-Унигеп или Вакцину гепатита В рекомбинантную дрожжевую (данные общей выборки)
Table 3. Dynamics of GMC values of anti-HBs antibodies in volunteers who received Bubo®- Unigep vaccine or recombinant yeast Hepatitis B vaccine (general sample data)

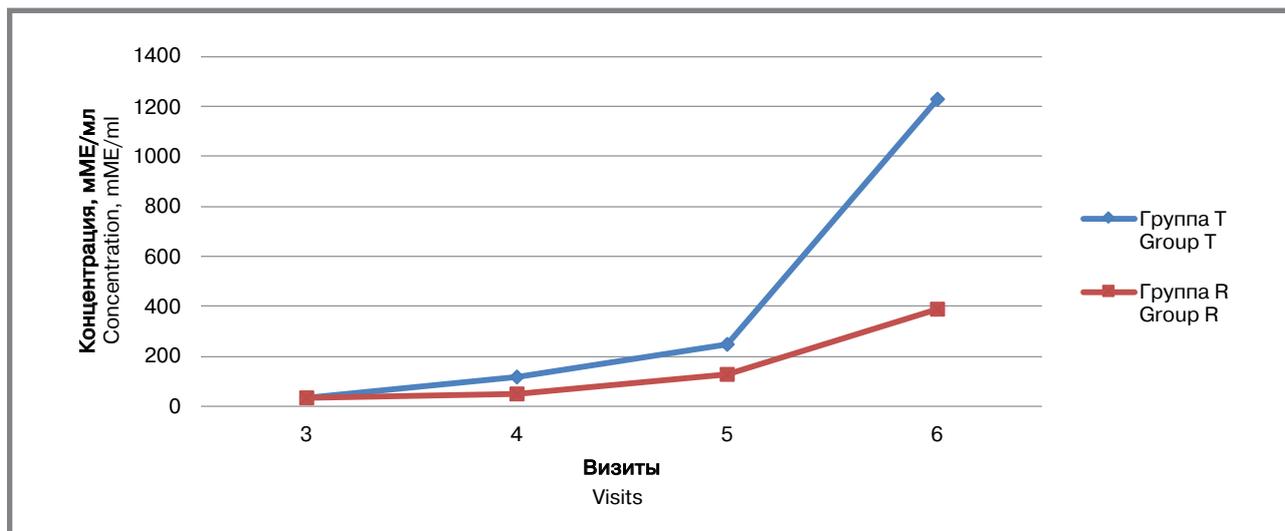
Период исследования Study period	Концентрация анти-НВс антител, мМЕ/мл (геометрическое среднее концентрации) Anti-HBs antibody concentration, mIU/ml (geometric mean of concentrations GMC)		p
	Группа Т / Group T	Группа R / Group R	
Скрининг Screening	n: 83 ГСК (SD) / GMC: 3,4 (4,8) 95% ДИ (ГСК): 2,4 – 4,8	n: 83 ГСК(SD) / GMC: 2,4 (4,4) 95% ДИ (ГСК): 1,8 – 3,4	0,1530
Визит 3 (30 день) Visit 3 (30 day)	n: 83 ГСК (SD) / GMC: 34,0 (38,5) 95% ДИ (ГСК): 15,3 – 75,4	n: 83 ГСК(SD) / GMC: 34,4 (40,9) 95% ДИ (ГСК): 15,3 – 77,4	0,9331
Визит 4 (60 день) Visit 4 (60 day)	n: 83 ГСК (SD) / GMC: 118,1 (17,9) 95% ДИ (ГСК): 62,9 – 221,8	n: 83 ГСК(SD) / GMC: 52,1 (22,4) 95% ДИ (ГСК): 26,4 – 102,7	0,0656
Визит 5 (180 день) Visit 6 (180 day)	n: 82 ГСК (SD) / GMC: 243,9 (10,5) 95% ДИ (ГСК): 149,2 – 418,5	n: 81 ГСК(SD) / GMC: 129,1 (15,7) 95% ДИ (ГСК): 70,2 – 237,5	0,0610
Визит 6 (210 день) Visit 6 (210 day)	n: 81 ГСК (SD) / GMC: 1227,9 (11,1) 95% ДИ (ГСК): 721,7 – 2089,3	n: 81 ГСК(SD) / GMC: 388,3 (12,7) 95% ДИ (ГСК): 221,2 – 681,4	0,0039

цифрах и никогда не достигает нулевых значений. Все это указывает на существование определенных адаптационных механизмов, используемых ВГВ в ответ на вакцинацию. Одним из возможных вариантов реализации этой стратегии является распространение эскейп-мутантов вируса, способных ускользнуть от протективного действия поствакцинальных антител. Проблема мутантных форм ВГВ, которые не только избегают иммунологического прессинга, но и не выявляются скрининговыми тестами, в последнее годы становится все более актуальной, поскольку массовая вакцинация против ГВ и применение противовирусных препаратов для лечения ХГВ способствуют их преимущественной

селекции и распространению. Подразделение ВОЗ, занимающееся вакцинопрофилактикой вирусных гепатитов, решило пересмотреть свои стратегические планы с учетом возрастающей проблемы распространенности мутантов, «ускользающих» от вакцинации, а также рекомендовать создание независимой глобальной сети для их мониторинга.

Вышеизложенные данные привели к возникновению точки зрения о необходимости скорейшей разработки вакцины, эффективной в отношении «escape»-мутантов ВГВ, которая обладала бы максимально широким, приближающимся к естественно индуцируемому, спектром эпитопов, стимулирующим

Рисунок 1. Динамика нарастания анти-НВ-антител (среднее геометрическое концентрации)
Figure 1. Evolution of anti-HB antibodies (geometric mean concentration)



развитие протективного гуморального ответа, направленного как против отдельных субтипов ВГВ – ау и ад, так и против эпитопов G145R и других эскейп-мутантов [5,9,12,17,18]. Подобная поливакцина нового поколения за счет расширения специфичности иммунного ответа способна существенно увеличить эффективность профилактики ГВ по сравнению с существующими в настоящее время вакцинами.

В рамках решения данной задачи на основе ранее зарегистрированной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» была разработана трехвалентная вакцина Бубо®-Унигеп, содержащая антигенные детерминанты HBsAg серотипов ау и ад и детерминанту серотипа ау с мутацией G145R. На первой фазе клинической разработки по протоколу RDPH_17_09 было проведено «Открытое, одноцентровое, нерандомизированное клиническое исследование безопасности и реактогенности трехвалентной вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой Бубо®-Унигеп у здоровых добровольцев после однократной внутримышечной инъекции», положительные результаты которого позволили перейти к следующему этапу и проведению регистрационного исследования препарата при проведении полного курса вакцинации.

Заключение

По результатам двойного слепого, сравнительного, рандомизированного, многоцентрового клинического исследования по оценке иммуногенности, реактогенности и безопасности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») и препарата Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ», проводимого в двух параллельных группах у ранее не привитых лиц во взрослой здоровой популяции, установлено, что согласно критериям оценки безопасности и эффективности оба препарата обладали низкой реактогенностью и были, по меньшей мере, одинаково эффективны.

Вывод на рынок вакцины Бубо®-Унигеп будет способствовать более эффективной вакцинопрофилактике ГВ за счет включения в состав препарата актуальных серотипов ВГВ, которые являются эндемичными и преобладают на территории Российской Федерации. Формирование полноценного иммунного ответа путем образования анти-НВс, обладающих широкой реакционной способностью и обеспечивающих защиту против инфекции, вызванной мутантом G145R, позволят повысить порог инфицирования и уменьшить число случаев заболевания ГВ среди уже вакцинированного населения.

Литература

1. Hepatitis B. Key facts. 24 June 2022. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed May 30, 2023).
2. Documentation of WHO for Executive Board sessions and Health Assemblies. WHA75. May 2022. Доступно на: https://apps.who.int/gb/e/e_wha75.html (accessed June 2, 2023).
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
4. Coffin, C.S., Osioy, C., Gao, S., et al. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. *J. Viral Hepat.* 2015;22(4):416–426. <https://doi.org/10.1111/jvh.12308>
5. Konopleva, M.V., Borisova, V.N. Sokolova, M.V. et al. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines.* 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
6. Акимкин В. Г., Семенов Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;4(95):52–57. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>

7. Кочетова Е. О.7686, Шамшева О. В., Полеско И. В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач*. 2023;7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001.
8. Семенов Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011;1(56):51–58.
9. Чуланов В. П., Семенов Т. А., Карандашова И. В. и др. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):65–72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
10. Семенов Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;6(67):9–14.
11. Крымский М. А., Крымский Р. М., Буданов М. В. и др. Соответствие вакцин против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации. *Биофармацевтический журнал*. 2010; 2 (5): 8–15.
12. Соколова М. В., Коноплева М. В., Семенов Т. А. и др. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. *Вестник РАМН*. 2017;72 (6):408–419. <https://doi.org/10.15690/vramn866>
13. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Семенов Т. А., Крымский М. А. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(4):58–63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
14. Асатрян М. Н., Салман Э. Р., Куликовский В. В. и др. Изучение процессов распространения мутантных вариантов «вакцинального бегства» вируса гепатита В с помощью компьютерной эпидемиологической модели. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013;6:34–38.
15. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Соколова М. В. и др. Сравнительная характеристика антигенных свойств рекомбинантных и нативных HBs-антигенов с мутацией G145R и оценка их иммуногенности. *Вопросы вирусологии*. 2017;62(4): 179–186. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Максвитис Р. Й., Иванов Р. В., Амелин А. В. и др. Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: результаты первой фазы клинических исследований и перспективы дальнейшего изучения с целью регистрации в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019;18(6):45–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>
17. Tseng TC, Yang HC, Kao JH. More viral mutants, less HBsAg clearance? One size may not fit all. *Gut*. 2017;66(7):1349. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313027.
18. Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*. 2019;11(9):778. doi: 10.3390/v11090778.

Reference

1. Hepatitis B. Key facts. 24 June 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed May 30, 2023).
2. Documentation of WHO for Executive Board sessions and Health Assemblies. WHA75. May 2022. Available at: https://apps.who.int/gb/eb/e_wha75.html (accessed June 2, 2023).
3. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. 2022.– 340 p. (in Russ.).
4. Coffin, C.S., Osiowy, C., Gao, S., et al. Hepatitis B virus (HBV) variants fluctuate in paired plasma and peripheral blood mononuclear cells among patient cohorts during different chronic hepatitis B (CHB) disease phases. *J. Viral Hepat.* 2015;22(4):416–426. <https://doi.org/10.1111/jvh.12308>
5. Konopleva, M.V., Borisova, V.N., Sokolova, M.V., et al. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines*. 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235> Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their
6. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 4 (95):52–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
7. Kochetova E.O., Shamsheva O.V., Polesko I.V., et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Attending physician*. 2023; 7-14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001.
8. Semenenko T.A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011;1(56):51–58 (In Russ.)
9. Chulanov V.P., Semenenko T.A., Karandashova I.V., et al. Modern View on the Problem of Choosing a Vaccine against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):65–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
10. Semenenko T.A., Yarosh L.V., Bazhenov A.I., et al. Epidemiological assessment of the prevalence of «occult» forms and HBsAg mutants of hepatitis B virus in hematological patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;6 (67):9–14 (In Russ.).
11. Krymsky M. A., Krymsky R. M., Budanov M. V., et al. Compliance of hepatitis B vaccines with the type of virus prevailing on the territory of the Russian Federation. *Biopharmaceutical Journal*. 2010;2(5):8–15.
12. Sokolova, M.V., Konopleva, M.V., Semenenko, T.A.; Akimkin, V.G.; Tutelyan, A.V.; Suslov, A.P. The mechanisms of immune escape by hepatitis B virus. *Ann. Russ. Acad. Med. Sci*. 2017, 72 (6), 408–419. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn866>
13. Konopleva M.V., Borisova V.N., Semenenko T.A., Krymskiy M.A. Problems of the Current Vaccination Strategy against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(4):58–63 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
14. Asatryan M.N., Salman E.R., Kilikovsky V.V., et al. The study of the processes of the spread of mutant variants of the «vaccine flight» of the hepatitis B virus using a computer epidemiological model. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2013;6: 34–38.
15. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., et al. Comparative characteristics of the antigenic properties of recombinant and native HBs antigens with the G145R mutation and an assessment of their immunogenicity. *Problems of virology*. 2017; 62 (4): 179-186. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Maksvitits RY, Ivanov RV, Amelin AV, et al. New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(6):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>
17. Tseng TC, Yang HC, Kao JH. More viral mutants, less HBsAg clearance? One size may not fit all. *Gut*. 2017;66(7):1349. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313027.
18. Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, Cupic M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*. 2019;11(9):778. doi: 10.3390/v11090778.

Об авторах

- **Вера Николаевна Борисова** – к. х. н., президент ЗАО НПК «КОМБИО-ТЕХ», ORCID 0000-0001-7571-150X. borisova@combiotech.com.
- **Роман Йонович Максвитис** – директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», +7 926 526 96 68, roman-maksvitits@rdpharma.ru
- **Роман Владимирович Иванов** – генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Татьяна Анатольевна Семенов** – д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии, ФБГУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ. +7 499 190 72 56. semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011.

Поступила: 10.05.2023. Принята к печати: 06.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vera N. Borisova** – **Cand. Sci. (Chem.)**, the President of CJSK «RPC COMBIOTECH». borisova@combiotech.com ORCID 0000-0001-7571-150X
- **Roman Y. Maksvitits** – medical research director of «R&DPharma». +7 926 526 96 68. roman-maksvitits@rdpharma.ru
- **Roman V. Ivanov** – general director of «R&DPharma». +7 926 531 61 39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department, N.F.Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology. semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011

Received: 10.05.2023. Accepted: 06.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Анализ инфекционной заболеваемости в Республике Дагестан за 2019–2022 гг.

В. Г. Акимкин¹, З. Г. Тагирова*¹, А. Д. Музыка¹, Н. М.-Г. Зульпукарова²,
Н. С. Карнаева², С. В. Шабалина¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Резюме

Актуальность. За два последних десятилетия, благодаря эффективности противоэпидемических мероприятий, инфекционная заболеваемость в Республике Дагестан (РД) стала снижаться. Однако по некоторым нозологиям она значительно выше, чем в среднем по РФ. **Цель.** Анализ инфекционной заболеваемости в Республике Дагестан в 2019–2022 гг. для выявления направлений профилактических и противоэпидемических мер, требующих усиления. **Материал и методы.** Анализируются данные о заболеваемости, взятые из формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения за 2019 г., 2020 г., 2021 г., 2022 г., подготовленные Роспотребнадзором и Управлением Роспотребнадзора по Республике Дагестан. Использовался описательный эпидемиологический метод, не требующий статистической обработки данных. **Результаты и обсуждение.** В 2022 г. в Республике Дагестан инфекционная заболеваемость составила 7492,2 на 100 тыс. населения, что на 22,2% ниже, чем в 2021 г., но выше среднеевропейского показателя (6149,4). В 2022 г. по сравнению с 2021 г. отмечено снижение заболеваемости по 10 нозологиям инфекционных болезней по РД и 6 – по РФ. Наряду со снижением заболеваемости отмечается рост заболеваемости, в частности дизентерией Зонне в 5,1 раза, ОКИ установленной этиологии на 39,3%, хроническим гепатитом В на 97,9%, хроническим гепатитом С в 2,14 раза, коклюшем в 5,1 раза, ветряной оспой на 18,6%, эпидемическим паротитом в 2,2 раза, бруцеллёзом на 24,4%, ВИЧ-инфекцией на 36,3%, гриппом в 43,4 раза. В структуре инфекционных и паразитарных болезней в 2022 г., как и в предыдущие годы, преобладали острые инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ) и ОКИ. **Выводы.** Несмотря на постоянную планомерную работу, направленную на снижение инфекционной заболеваемости, и достигнутые успехи по улучшению ситуации по целому ряду инфекций, требуется усиление мер по борьбе с ОКИ, гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, бруцеллёзом.

Ключевые слова: инфекционная заболеваемость, вакцинопрофилактика, ОКИ, ОРВИ, природно-очаговые инфекции, вирусные гепатиты

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Акимкин В. Г., Тагирова З. Г., Зульпукарова Н. М.-Г. и др. Анализ инфекционной заболеваемости в Республике Дагестан за 2019–2022 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(3):78-84. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-78-84>

Analysis of Infectious Incidence in the Republic of Dagestan for 2019–2021

VG Akimkin¹, ZG Tagirova**¹, NM-G Zulpukarova², NS Karnaeva², SV Shabalina¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

²Dagestan State Medical University Ministry of Health of Russia, Makhachkala

Abstract

Relevance. Over the past two decades, due to the effectiveness of anti-epidemic measures, the incidence of infectious diseases in the Republic of Dagestan (RD) has been declining. However for some nosologies it is considerably higher than the Russian Federation average. **Objective.** To analyze the incidence of infectious diseases in RD in 2019–2022 in order to identify areas for preventive and anti-epidemic measures to be strengthened. **Material and methods.** The data on morbidity taken from federal statistical observation form No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases», State reports on sanitary and epidemiological well-being of the population for 2019, 2020, 2021, 2022, prepared by Rospotrebnadzor and the Department of Rospotrebnadzor for Dagestan Republic were analyzed. A descriptive epidemiological method was used, which does not require statistical data processing.

* Для переписки: Тагирова Зарема Гаджимирзоевна, д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, За. +7 (906) 446-78-99, tagirovaz05@mail.ru. ©Акимкин В. Г. и др.

** For correspondence: Tagirova Zarema H., Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia. +7 (906) 446-78-99, tagirovaz05@mail.ru. ©Akimkin VG, et al.

Results and discussion. In 2022, in the Republic of Dagestan, the infectious disease incidence was 7492.2 per 100 thousand of the population, which is 22.2% lower than in 2021, but higher than the long-term average (6149.4). In 2022, compared to 2021, there was a decrease in the incidence of 10 nosoforms of infectious diseases in the RD and 6 in the Russian Federation. Along with a decrease in morbidity, there is an increase in morbidity, in particular Sonne dysentery by 5.1 times, acute intestinal infections (established etiology) by 39.3%, chronic hepatitis B by 97.9%, chronic hepatitis C by 2.14 times, whooping cough by 5.1 times, chicken pox by 18.6%, mumps by 2.2 times, brucellosis by 24.4%, HIV-infection by 36.3%, influenza 43.4 times. In the structure of infectious and parasitic diseases in 2022, as in previous years, acute infections of the upper respiratory tract and acute intestinal infections prevailed. **Conclusions.** Despite the ongoing systematic work aimed at reducing the incidence of infectious diseases and the progress made in improving the situation with a number of infections, more measures are needed to combat acute intestinal infections, hepatitis B and C, HIV-infection, brucellosis.

Keywords: infectious morbidity, vaccination, acute intestinal infections, acute respiratory viral infections, natural focal infections, viral hepatitis

No conflict of interest to declare.

For citation: Akimkin VG, Tagirova ZG, Zulpukarova NM-G, et al. Analysis of infectious incidence in the Republic of Dagestan for 2019–2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):78-84 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-78-84>

Введение

Снижение заболеваемости совокупного населения является целью профилактических и противоэпидемических мероприятий, их эффективность определяется уровнем организации эпиднадзора, слаженного взаимодействия организаций здравоохранения с государственными и общественными структурами, прямо или косвенно влияющими на достижение поставленной цели [1].

В РД, благодаря проводимым профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям, удалось сократить распространение в республике целого ряда инфекций, и до 2020 г. в многолетней динамике инфекционной заболеваемости наметилась стабилизация с тенденцией к её снижению (на 15,3%) [2,3].

С 2020 г. COVID-19 вносил значительные негативные коррективы в инфекционную заболеваемость, но санитарно-эпидемиологические ограничения привели к снижению заболеваемости некоторыми инфекциями, передающимися воздушно-капельным путём [2–5].

По-прежнему в РД лидируют в инфекционной заболеваемости ОРВИ и ОКИ. В 2022 г. на долю РД пришлось 45% от всех случаев шигеллеза и 83,6% от всех случаев эпидемического паротита, зарегистрированных в РФ [5].

По прогнозам Роспотребнадзора на 2023 г., в РД может сохраниться эпидемиологическое неблагополучие по бруцеллёзу [5,6].

Настораживает ситуация с сибирской язвой. По оценке Ставропольского противочумного института, в РД сохраняется неустойчивое эпидемическое неблагополучие, и 15 районов отнесены к группе с высоким эпизоотолого-эпидемиологическим потенциалом в отношении сибирской язвы.

Динамика инфекционной заболеваемости до COVID-19 (2019 г.) и на его фоне (2020–2022 гг.) представляет практический интерес в плане выявления изменений в распространении самых актуальных инфекций в РД.

Цель работы – анализ инфекционной заболеваемости в Республике Дагестан в 2019–2022 гг., для выявления направлений профилактических и противоэпидемических мер, требующих усиления.

Материал и методы

Анализировались данные о заболеваемости, взятые из формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения за 2019 г., 2020 г., 2021 г., 2022 г., подготовленные Роспотребнадзором и Управлением Роспотребнадзора по Республике Дагестан. Использовался описательный эпидемиологический метод, не требующий статистической обработки данных.

Результаты и обсуждение

В 2022 г. в Республике Дагестан инфекционная заболеваемость составила 7492,2 на 100 тыс. населения, что на 22,2% ниже, чем в 2021 г., но выше среднелетнего показателя (6149,4) [4,5]. В структуре инфекционных и паразитарных болезней в 2022 г., как и в предыдущие годы, преобладали острые инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ) – 62,1% (2019 г. – 67,8%, 2020 г. – 56,4%, 2021 г. – 51,4%). Без учета ОРИ в 2022 г. лидирующую позицию занял COVID-19 – 62,5% (2020 г. – 84,6%, 2021 г. – 78,7%), на втором месте ОКИ – 20,7% (2019 г. – 53,6%, 2020 г. – 10,4%, 2021 г. – 10,3%) [2–5].

По сравнению с 2021 г. в 2022 г. отмечено снижение заболеваемости по 10 нозоформам инфекционных болезней по РД и 6 – по РФ. В частности, снижение коснулось: на 43,3% дизентерии Флекснера, на 16,7% энтеровирусной инфекции, на 43,5% гепатита А, на 4,1% энтеробиоза, на 6,3% ОРИ, на 30,9% внебольничной пневмонии, на 54,7% COVID-19, на 5,8% туберкулёза. Результатом

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

проводимых в 2022 г. противоэпидемических и профилактических мероприятий стало отсутствие регистрации случаев брюшного тифа, полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, дифтерии, краснухи, лептоспироза, туляремии. При этом произошёл рост заболеваемости по следующим нозологическим формам: гриппом в 43,4 раза, ОКИ установленной этиологии на 39,3%, ОКИ неустановленной этиологии на 6,9%, сальмонеллезами на 6,1%, дизентерией Зонне в 5,1 раза, хроническим гепатитом В на 97,9%, хроническим гепатитом С в 2,14 раза, коклюшем в 5,1 раза, ветряной оспой на 18,6%, эпидемическим паротитом в 2,2 раза, столбняком на 3 случая, бруцеллезом на 24,4%, ВИЧ-инфекцией на 36,3% [4–5].

Заболеваемость ОРВИ в 2022 г. на 100 тыс. населения составила 4658,3 (2019 г. – 3179,0, 2020 г. – 3803,0, 2021 г. – 4960,9) [2–5].

В среднем за рассматриваемый период почти 50% ОКИ не имеют этиологической расшифровки, что свидетельствует о необходимости совершенствования, в первую очередь, лабораторной диагностики.

Остается высоким уровень заболеваемости ОКИ установленной этиологии, в 2022 г. он выше, чем в 2021 г. и 2020 г., но ниже, чем в 2019 г. (2019 г. – 181,8, 2020 г. – 74,56, 2021 г. – 90,47, 2022 г. – 126,0 на 100 тыс. населения) при достаточно высоком среднем показателе по РФ (124,45 на 100 тыс. населения). Сокращение

Рисунок 1. Динамика заболеваемости корью в Республике Дагестан в 2010–2022 гг. [5]
Figure 1. Dynamics of measles incidence in the Republic of Dagestan in 2010–2022 [5]

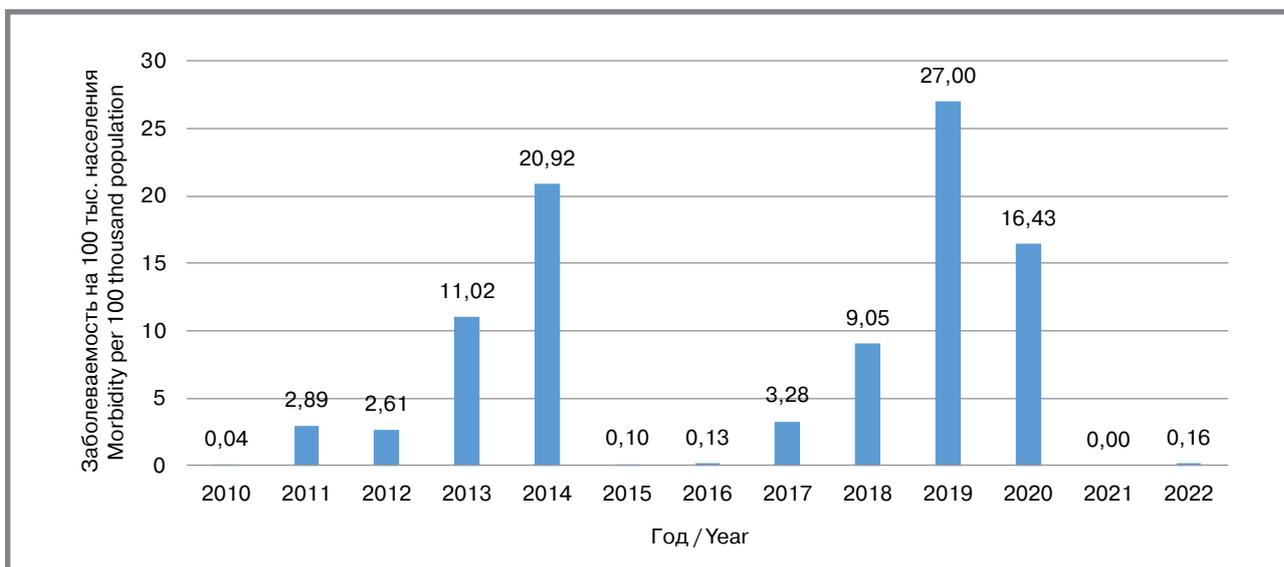


Рисунок 2. Динамика заболеваемости гепатитом А по сравнению со средним многолетним уровнем [5]
Figure 2. Dynamics of the incidence of hepatitis A compared with the average long-term level [5]

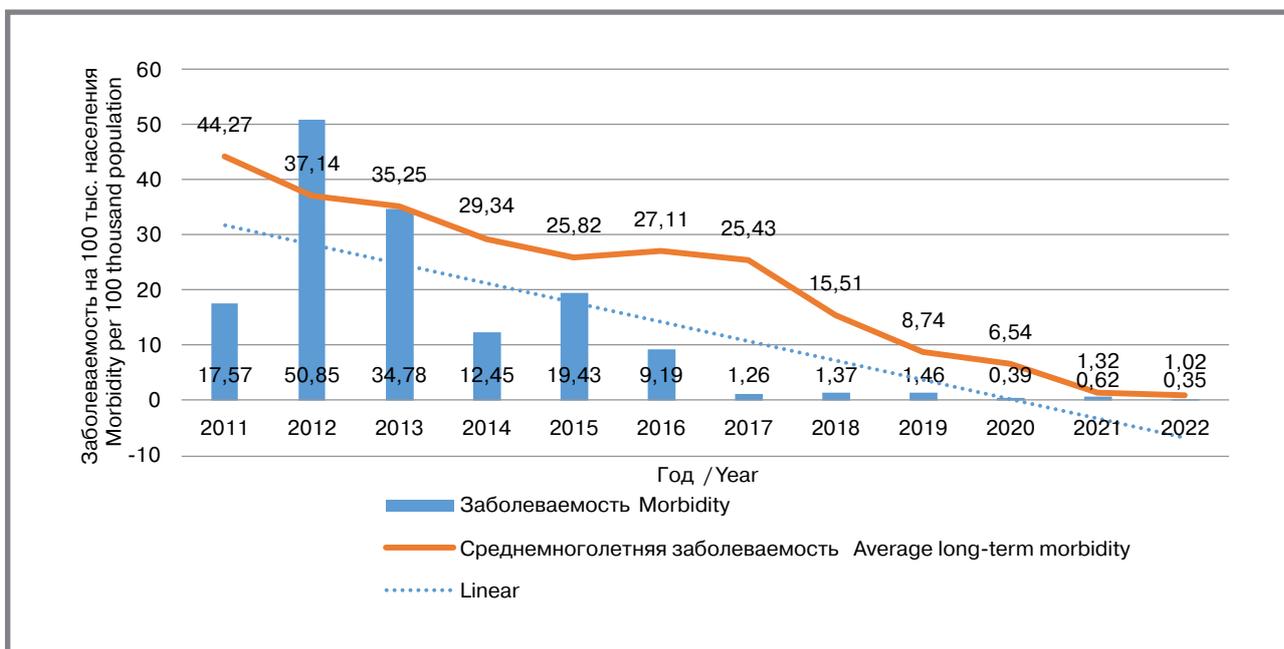


Рисунок 3. Многолетняя динамика заболеваемости острыми и хроническими гепатитами В и С [5]
Figure 3. Long-term dynamics of the incidence of acute and chronic hepatitis B and C [5]

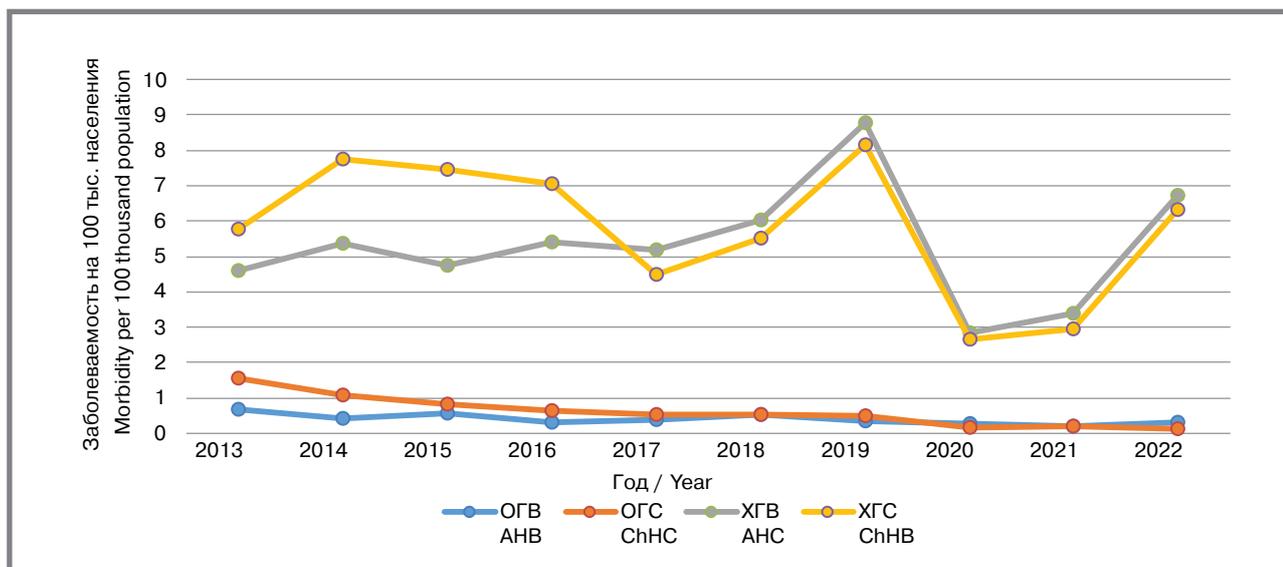


Рисунок 4. Динамика заболеваемости туберкулёзом в Республике Дагестан по сравнению со средним многолетним уровнем [5]
Figure 4. Dynamics of the incidence of tuberculosis in the Republic of Dagestan compared to the average long-term level [5]



распространения дизентерии Флекснера можно расценивать как факт улучшения качества воды. Существенный рост заболеваемости шигеллёзом Зонне свидетельствует об активизации пищевого пути передачи возбудителя [2–5].

В структуре ОКИ установленной этиологии на ротавирусную инфекцию приходится 31,8%, при этом привито от этой инфекции всего 190 человек, из них 78 – в г. Махачкале.

Уровень заболеваемости сальмонеллёзами в 2022 г. ниже среднесноголетнего уровня (СМУ) на 37,8% и незначительно превышает заболеваемость в 2021 г. (на 6,1%). В структуре сальмонеллезов на сальмонеллезы группы Д приходится 46,6%, что связывают с распространением инфекции через птицеводческую продукцию [4,5].

В 39,2 раза в 2022 г. в республике выше, чем в среднем по РФ заболеваемость эпидемическим паротитом, но она ниже в 2,2 раза по сравнению со СМУ в РД [5,6].

Наряду с эпидемическим паротитом не теряет актуальности коклюш. В динамике отмечен рост заболеваемости до 2019 г. (7,19 на 100 тыс. населения), 2020 г. она снизилась в 4,1 раза (2020 г. – 1,72 на 100 тыс. населения) в сравнении с 2019 г., с 2021 г. (3,08 на 100 тыс. населения) стала увеличиваться и к 2022 г. достигла 15,61 на 100 тыс. населения, превышая в 3,4 раза СМУ (4,51 на 100 тыс. населения) [2,3]. В 2022 г. от коклюша умерло трое детей в возрасте до одного года, все не привиты. Причиной роста заболеваемости коклюшем стал отказ родителей от прививок [2–5].

Рисунок 5. Динамика заболеваемости внутрибольничной пневмонией в Республике Дагестан по сравнению со средним многолетним уровнем [5]
Figure 5. Dynamics of the incidence of nosocomial pneumonia in the Republic of Dagestan compared to the average long-term level [5]

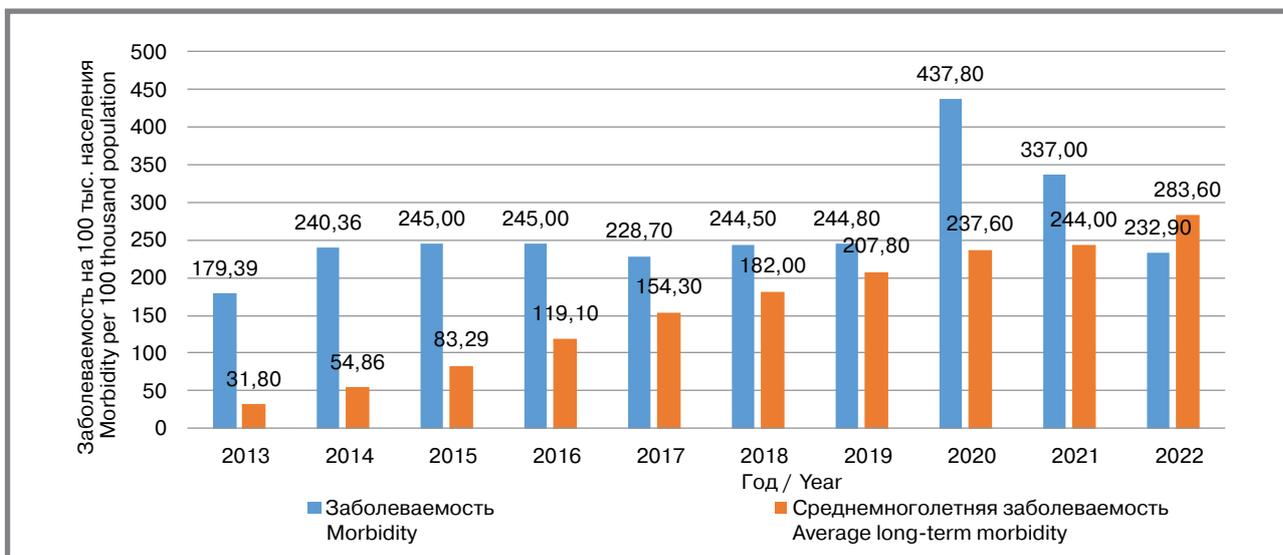
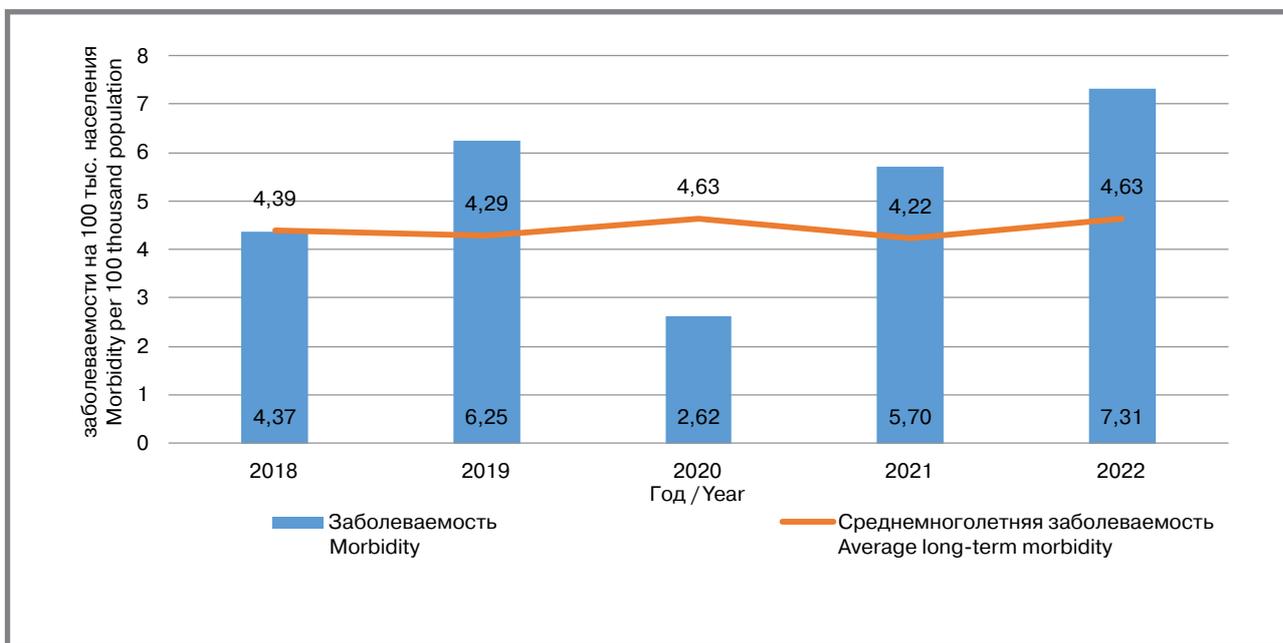


Рисунок 6. Динамика заболеваемости бруцеллёзом в Республике Дагестан по сравнению со средним многолетним уровнем [5]
Figure 6. Dynamics of the incidence of brucellosis in the Republic of Dagestan compared to the average long-term level [5]



Для менингококковой инфекции в РД характерен спорадический уровень заболеваемости (2019 г. – 0,74, 2020 г. – 0,26, 2021 г. – 0,13, 2022 г. – 0,19 на 100 тыс. населения). За рассматриваемый период всего заболел 41 человек, все дети до 14 лет – с генерализованной формой менингококковой инфекции, умерло 10 детей в возрасте от года до двух, все непривитые (летальность – 24%) [2–5].

Судя по многолетней динамике, пик заболеваемости ветряной оспой в республике пришелся на 2018 г. и составил 106,1 на 100 тыс. населения, затем последовал спад, и в 2020 г. заболеваемость значительно снизилась (49,15 на 100 тыс. населения), далее наметился рост: в 2021 г. – 62,21, в 2022 г. – 73,82 на 100 тыс. населения. Вакцинация детского населения против ветряной оспы в РД не проводится, поэтому можно

предположить, что наметившийся рост заболеваемости может продолжиться [2–5].

Ситуация по кори в РД благополучная (рис. 1). В 2021 г. случаи кори не регистрировались, в 2022 г. было выявлено 5 случаев, из которых 3 – завозные.

В многолетней динамике заболеваемости гепатитом А (ГА) наметилась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости. В 2022 г. показатель составил 0,35 на 100 тыс. населения, не превысив СМУ (1,02 на 100 тыс. населения, рис. 2) [5].

Заболеваемость парентеральными вирусными гепатитами в рассматриваемый период характеризуется ростом хронических форм на фоне снижении регистрации острых форм (рис. 3).

С 2018 г. отмечается устойчивая тенденция снижения заболеваемости туберкулезом (рис. 4) и в 2022 г. она на 10,6% ниже СМУ по РД, на 33% – средней по России.

Заболеваемость внутрибольничной пневмонией (ВП) в 2013–2019 гг. держалась практически на одном уровне, в дальнейшем она стала расти, что было обусловлено COVID-19 (рис. 5). В 2022 г. заболеваемость снизилась на 31,0%.

Обстановка по бруцеллезу в республике с 2018 по 2022 гг. оценивается как нестабильная (рис. 6). На долю РД приходится почти половина (48,3%) случаев бруцеллеза у людей в РФ. Болеют в основном взрослые (91%), но 9,0% заболевших – дети и подростки до 17 лет. Заражение происходит от мелкого и крупного рогатого скота (МРС и КРС) в 69% случаев в индивидуальных хозяйствах. Среди заболевших 22% составляют лица, не содержащие по месту жительства МРС и КРС, чабаны – 7%, зооветеринарные работники – 2%. РД граничит с Азербайджаном являющимся эндемичной территорией по бруцеллезу, поэтому нельзя исключать ухудшения эпидемиологической ситуации по этой инфекции [5,7].

Республика Дагестан наиболее неблагополучная по сибирской язве на Северном Кавказе с положительной динамикой снижения заболеваемости (в 1960–1969 гг. – 267 случаев сибирской язву у людей, в 2000–2014 гг. – 60), в 2020 г. было зарегистрировано 5 случаев

сибирской язву, в 2021 г. – один, в 2022 г. – 2 случая (кожная форма). Во всех случаях заражение произошло в результате контакта с мясом КРС без предубойного ветеринарного освидетельствования [5,8].

Заключение

Планомерная работа, направленная на сокращение инфекционной заболеваемости, обеспечила стабильную эпидемическую ситуацию по дифтерии, острому гепатиту В, гепатиту А, туберкулезу, туляремии и др. На уровне критерия элиминации находится заболеваемость корью и краснухой, поддерживается статус Республики Дагестан как территории свободной от полиомиелита, вызванного диким полиовирусом.

Требуется усиление профилактических мер в отношении наиболее проблемных для РД групп инфекционных заболеваний ОРВИ и ОКИ.

Высокий уровень заболеваемости эпидемическим паротитом, коклюшем, обусловленный отказом от прививок родителей, свидетельствует о недостаточной просветительской работе.

В республике не проводится вакцинация детей против ветряной оспы и ротавирусной инфекции.

Нестабильная ситуация с бруцеллезом и сибирской язвой требует более тесного сотрудничества санитарно-эпидемиологической и ветеринарной служб.

Необходим углубленный анализ последствий влияния на инфекционную заболеваемость COVID-19.

Таким образом, инфекционная заболеваемость для Республики Дагестан сохраняет свою актуальность. Поэтому своевременное проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий, в частности, включающих вакцинацию при управляемых инфекциях, контроль за бактериологическими показателями воды и продуктов питания при кишечных инфекциях и другие, а также просветительская и образовательная работа с населением, несомненно, положительно скажутся на снижении инфекционной заболеваемости в Республике Дагестан.

Литература

1. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. *Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 816.*
2. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Дагестан в 2019 году. Государственный доклад. Доступно на: <https://05.gospotrebnadzor.ru/>*
3. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Дагестан в 2020 году. Государственный доклад. Доступно на: <https://05.gospotrebnadzor.ru/>*
4. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Дагестан в 2021 году. Государственный доклад. Доступно на: <https://05.gospotrebnadzor.ru/>*
5. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Дагестан в 2022 году. Государственный доклад. Доступно на: <https://05.gospotrebnadzor.ru/>*
6. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Доступно на: <https://gospotrebnadzor.ru/>*
7. Охалкина В. Ю., Пяткова Н. В., Павлов Д. Л., Сулопаров А. А. *Эпидемическая опасность бруцеллеза в современных условиях. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016;15(3):15–22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-15-22>*
8. Куличенко А. Н., Буравцева Н. П., Рязанова А. Г., Еременко Е. И. *Сибирская язва на Северном Кавказе. Майкоп. Качество. 2016:198.*

References

1. Pokrovsky V. I., Pak S. G., Briko N. I., Danilkin B. K. *Infectious diseases and epidemiology: Textbook. 2nd ed.* - M.: GEOTAR-Media, 2007: 816 (in Russ.).
2. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Dagestan in 2019. State report.* Available at: <https://05.rospotrebnadzor.ru> (in Russ.).
3. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Dagestan in 2020. State report.* Available at: <https://05.rospotrebnadzor.ru> (in Russ.).
4. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Dagestan in 2021. State report.* Available at: <https://05.rospotrebnadzor.ru> (in Russ.).
5. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Republic of Dagestan in 2022. State report.* Available at: <https://05.rospotrebnadzor.ru> (in Russ.).
6. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022. State report.* Available at: <https://rospotrebnadzor.ru> (in Russ.).
7. Okhapkina V.Yu., Pyatkova N.V., Pavlov D.L., Susloparov A.A. *Epidemic Risk of Brucellosis in Modern conditions. Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;15(3):15–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-3-15-22>.
8. Kulichenko A. N., Buravtseva N. P., Ryazanova A. G., Eremenko E.I. *Anthrax in the North Caucasus. Maykop: Kachestvo,* 2016: 198 (in Russ.).

Об авторах

- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, +7 (495)788-00-01, crie@pcr.ru. ORCID 0000-0003-4228-9044.
- **Зарема Гаджимирзиевна Тагирова** – д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, +7 (906) 446-78-99, tagirovaz05@mail.ru. ORCID 0000-0001-6842-908X.
- **Анна Драгиевна Музыка** – к.м.н., старший научный сотрудник ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; nikolitch-anna@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2260-2533.
- **Нажават Магомед-Гереевна Зулпукарова** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1. +7 (963) 798-64-07, abutova1981@mail.ru. ORCID 0000-0002-6462-9639.
- **Наргиз Сабировна Карнаева** – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1. +7 (963) 798-64-07, Karnaeva79@mail.ru. ORCID 0000-0001-7519-9235.
- **Светлана Васильевна Шабалина** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, +7 (495) 672-11-31, svs2810@mail.ru. ORCID 0000-0001-7102-5414.

Поступила: 05.03.2023. Принята к печати: 27.05.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотrebnadzor, 3a, Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7 (495)788-00-01, crie@pcr.ru. ORCID 0000-0003-4228-9044.
- **Zarema H. Tagirova** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотrebnadzor, 3a, Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7 (906) 446-78-99, tagirovaz05@mail.ru. ORCID 0000-0001-6842-908X.
- **Anna D. Muzyka** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотrebnadzor; 111123, Russia, Moscow, Novogireevskaya str., 3a; nikolitch-anna@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2260-2533.
- **Nazhavat M-G. Zulpukarova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology of the Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Republic of Dagestan. +7 (963) 798-64-07, abutova1981@mail.ru. ORCID 0000-0002-6462-9639.
- **Nargiz S. Karneeva** – Cand. Sci. (Med.), assistant of the department of propeaedeutics of childhood diseases with a course of childhood infections of Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Republic of Dagestan. +7 (963) 798-64-07, Karnaeva79@mail.ru. ORCID 0000-0001-7519-9235.
- **Svetlana V. Shabalina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотrebnadzor, 3a, Novogireevskaya st., Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 672-11-31, svs2810@mail.ru. ORCID 0000-0001-7102-5414.

Received: 05.03.2023. Accepted: 27.05.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92>

Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных и нетоксигенных коринебактерий дифтерии

Е. А. Шмелёва*, А. В. Мелехова, А. В. Сафронова

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Известно, что антитоксический иммунитет спасает от заболевания дифтерией, но не препятствует носительству *Cd (tox+)*. Бессимптомные носители *Cd (tox+)* играют основную роль в поддержании эпидпроцесса дифтерийной инфекции.

Цель. Характеристика популяционного состава и особенностей кинетических реакций, одновременно функционирующих среди людей *Cd (tox-)* и *Cd (tox+)*. **Результаты.** В существовании микробных популяций в биотопах человека важную роль играют функциональные особенности специфических кинетических реакций отдельных популяций. Внесение коринефагом *tox+* - гена в симбионтную особь *Cd (tox-)* способствовало синтезу токсина и адаптивной устойчивости популяции *Cd (tox-)* в среде обитания. Метаболиты *Cd (tox-)* - аутостабилизаторы микробного роста, формируют микроэкологические симбионтные системы биотопов человека. **Выводы.** Использование препарата метабиотика Кодивак из симбионтных *Cd (tox-)* позволяет лечить длительных носителей *Cd (tox+)*; снизить циркуляцию *Cd (tox+)* среди населения; вместе с малыми дозами дифтерийного анатоксина создавать защиту против дифтерии; формировать симбиогенез в биотопах человека, подавляя дисбиотические воспалительные реакции.

Ключевые слова: популяционная микробиология, носительство *Cd (tox+)* и *Cd (tox-)*, симбиогенез микробиотопов, метабиотик Кодивак

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Шмелёва Е. А., Мелехова А. В., Сафронова А. В. Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных (*Cd tox+*) и нетоксигенных (*Cd tox-*) коринебактерий дифтерии (*C. diphtheriae*). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):85-92. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92>

Population and Epidemiological Aspects of Carriage of Toxigenic (*Cd tox+*) and Non-toxigenic (*Cd tox-*) *Diphtheria corynebacteria*

EA Shmeleva**, AV Melekhova, AV Saphronova

Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia

Abstract

Relevance. It is known that antitoxic immunity saves from diphtheria, but does not prevent the carriage of *Cd (tox+)*. Asymptomatic carriers of *Cd (tox+)* play a major role in maintaining the epidemiological process of diphtheria infection. **Aims.** Characteristics of the population composition and specifics of the kinetic reactions of *Cd (tox-)* and *Cd (tox+)* simultaneously functioning among people. **Results.** The functional features of the specific kinetic reactions of individual populations play an important role in the existence of microbial populations in human biotopes. The introduction of the corinephage *tox+* gene into the symbiotic individual *Cd (tox-)* promoted the synthesis of the toxin and the adaptive stability of the *Cd (tox-)* population in the environment. Metabolites *Cd (tox-)* - autostabilizers of microbial growth form microecological symbiotic systems of human biotopes. **Conclusions.** The use of the metabiotic drug Kodivac from symbiotic *Cd (tox-)* allows: to treat long-term carriers of *Cd (tox+)*; reduce circulation of *Cd (tox+)* in the population; together with small doses of diphtheria toxoid to create protection against diphtheria; form symbiogenesis in human biotopes, suppressing dysbiotic inflammatory reactions.

Keywords: population microbiology, carriage of *Cd (tox+)* and *Cd (tox-)*, symbiogenesis of microbiotopes, metabiotic Kodivac

No conflict of interest to declare.

For citation: Shmeleva EA, Melekhova AV, Saphronova AV. Population and epidemiological aspects of carriage of toxigenic (*Cd tox+*) and non-toxigenic (*Cd tox-*) diphtheria corynebacteria (*C. diphtheriae*). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):85-92 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92>

* Для переписки: Шмелёва Елена Александровна, д. б. н., профессор, главный научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Шмелёва Е. А. и др.

** For correspondence: Shmeleva Elena A., Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru. ©Shmeleva EA, et al.

Введение

Одной из важнейших задач эпидемиологии является выяснение особенностей распространения возбудителя инфекции среди населения и определение условий, необходимых как для реализации эпидемического процесса, так и профилактических мер против его развития [1,2]. Эпидемический процесс дифтерийной инфекции благодаря массовой вакцинации населения дифтерийным анатоксином претерпел существенные изменения. Они заключаются в отсутствии заболеваемости (единичные спорадические случаи) и в снижении плотности циркуляции Cd (tox⁺) среди населения. В этих условиях: бессимптомные носители Cd (tox⁺) возбудителя дифтерии играют основную роль в поддержании эпидпроцесса [3–5]. Поскольку единственным резервуаром инфекции является бессимптомное носительство Cd (tox⁺), то встает вопрос о дальнейшей судьбе Cd (tox⁺). Свидетельствует ли такая ситуация о затухании эпидемического процесса? Какова роль нетоксигенных Cd (tox⁻), постоянных спутников Cd (tox⁺), в развитии популяционных кинетических реакций, определяющих носительство? Ответы на эти вопросы можно получить, проведя анализ генетической структуры популяций Cd (tox⁺) и Cd (tox⁻) и кинетических реакций, связанных с перестройками этих популяций под давлением среды обитания, характеризующейся высокими показателями антитоксического иммунитета. В настоящее время во всем мире уделяется большое внимание исследованиям состава и функции микроорганизмов, вегетирующих в микробиотах человека [6–8]. Эти работы имеют важное значение, поскольку предоставляют новые сведения о понимании механизмов межмикробных взаимоотношений в норме при симбиогенезе и при патологических инфекционных состояниях [9–11]. Изучение состава и особенностей функционирования разных микробиотопов человека не представляется возможным без характеристики кинетических реакций, генетической изменчивости и гетерогенности, присущих микробным популяциям [12,13].

Популяционные характеристики микроорганизмов

Широкое распространение микроорганизмов в природных экологических системах свидетельствует об их исключительно важных функциях не только в целом для биосферы, но и для микроэкосистем, в том числе биотопов человека [6,12,13]. В существовании микробных сообществ не менее важную роль играют функциональные особенности специфических кинетических реакций отдельных популяций. Известно, что для бактерий, обладающих вегетативным способом размножения, под популяцией понимается совокупность микроорганизмов, происходящих из одного клона, которая в течение продолжительного времени занимает определенное пространство и которая частично или полностью отделена от соседних таких же совокупностей [13,14].

Сходство реакций, совместное реагирование на воздействие окружающей среды также являются характерными и необходимыми свойствами популяции. Генетически гомогенная популяция – клоновая культура, происшедшая в результате вегетативного размножения клетки, содержащей один геном [15]. Обычно культуры, циркулирующие в природе, или культуры, поддерживаемые путем пересевов на питательных средах, содержат в популяции целый ряд мутантных форм, определяющих гетерогенность популяций [15,16]. Следовательно, любая чистая культура – это гетерогенная генетически неоднородная популяция.

Складываясь из отдельных особей, популяции микроорганизмов существуют как самостоятельные биологические системы, обладающие свойствами, которые непосредственно не вытекают из свойств отдельных особей. В отличие от отдельных микробных клеток популяции способны к самоподдержанию своих свойств во времени и обладают потенциальной возможностью бессмертия. Популяции микроорганизмов являются элементарными живыми экологическими и эволюционными единицами [15].

Изучение динамики развития микробных популяций в экосистемах человека показало, что они (как и любая популяция в открытых экосистемах) реагируют на главные факторы среды: 1) изменение концентрации субстрата (трофический уровень); 2) изменение концентрации ингибитора (например, увеличение или снижение давления факторов иммунитета). Эти факторы заставляют популяцию включать разнообразные типы реагирования – от молекулярного до популяционного уровней. При этом популяция всегда выступает «как единое целое, как живая система», активно приспособляющаяся к изменяющимся условиям [15,16]. Анализ ДНК из микробиот человека показал, что примерно четвертая часть ее принадлежит вирусной ДНК. В большинстве это вирусы бактерий – бактериофаги, которых в среде обитания примерно в десять раз больше, чем бактериальных клеток. Следовательно, вирусы также играют важную роль как в биотопах (микроэкосистемах), так и в целом в микробиоме человека [6,17–19]. Бактерии и поражающие их многочисленные вирусы – бактериофаги совместно эволюционируют миллиарды лет [15]. Каждый бактериофаг умеет распознавать свою специфическую мишень на поверхности бактериальной клетки. Следовательно, вирусы (бактериофаги) глубоко вовлечены в эволюционные процессы, происходящие в микробных популяциях микробиома человека [15,18,19].

Симбионтные микроэкосистемы в ходе эволюции не только приспособились к условиям среды обитания, но и в свою очередь влияют на субстрат, т.е. на свое окружение. Одним из наиболее ярко выраженных таких факторов является аутостабилизация – фактор, ограничивающий (лимитирующий для симбионтов или ингибирующий для патогенов) развитие микробной

популяции [15,20]. По сравнению с другими сдерживающими рост популяции процессами этот фактор сохраняется на постоянном уровне или в пределах малых изменений своей величины.

Функционирование микробных популяций в открытых системах характеризуется сменой большого числа поколений. Это помогает объяснить динамику появления новых популяционных генетических структур, связанных с процессами мутации и отбора. Несмотря на редко происходящие во времени мутации, благодаря огромному количеству особей число мутантных форм в популяции может быть очень большим [13,15]. Любой ген в геноме микроорганизма может быть подвержен мутациям, поэтому в популяции всегда присутствуют мутантные формы различных типов – с повышенной или пониженной активностью функционирования, или «неактивные» мутанты [13,15,16].

Следовательно, в составе популяции всегда присутствует определенный «груз», состоящий из мутантных субпопуляций. Они менее приспособлены к росту в сложившихся заданных эволюцией обычных условиях. Однако при изменении последних эти мутанты могут получить преимущество: новая субпопуляция начинает доминировать, и это дает возможность старой популяции выжить в целом, перестроив свою структуру. Таким образом, гетерогенность популяции вносит свой вклад в ее способность лучше адаптироваться к меняющимся более сложным условиям среды [15,16,18].

К настоящему времени изучены основные закономерности процессов микроэволюции в открытых системах различного типа, в том числе и в микробиотопах человека [12–15].

Популяционные кинетические особенности коринебактерий

Коринебактерии (род *Corynebacterium*) – многочисленная группа грамположительных микроорганизмов, определяющаяся во всех открытых полостях человека: на слизистых носовой полости и ротоглотки, на поверхности кожи, уретры, вагины и в других биотопах человека. Род коринебактерий (*Corynebacterium*) входит в семейство *Corynebacteriaceae*, порядок *Actinomycetales*, и включает 88 видов, в основном это представители резидентных симбиотных видов различных биотопов [1,18,19,21].

В последние годы для характеристики таксономических признаков рода *Corynebacterium* были использованы методы генетики и молекулярной биологии, включающие определение нуклеотидного состава ДНК, гибридизацию нуклеиновых кислот, анализ нуклеотидных последовательностей в рибосомальных РНК [22], газожидкостную хроматографию химического состава клеточных стенок, жирных кислот [23], полный сиквенс генома бактериальной клетки [24], масс-спектрометрию [25]. Современные методы позволили получить новую информацию и характеристику о коринебактериях.

Являясь неотъемлемой частью экосистем человека, его микробиома, популяции коринебактерий вступают во взаимодействие как с макроорганизмом, так и с другими микроорганизмами. При этом коринебактерии реализуют ряд своих популяционных свойств: адгезию, колонизацию, питание, размножение, распространение, метабиотические, биохимические, иммунологические, сигнальные реакции и т.д. [19,21,26–29].

Наиболее значимыми и интересными среди видов *Corynebacterium* является вид *Corynebacterium diphtheriae*, в состав которого входят токсигенные *C. diphtheriae* (tox⁺), продуцирующие дифтерийный токсин, и нетоксигенные *C. diphtheriae* (tox⁻), которые токсин не синтезируют. Токсигенные Cd (tox⁺) вызывают острое инфекционное заболевание – дифтерию, этиологическим фактором которого является токсин [1]. Cd(tox⁺) были обнаружены в 1883 г. Клебсом, а в 1889г Лёффлер выделил чистую культуру Cd (tox⁺). Он же предположил, что заболевание дифтерией развивается вследствие выделения токсина («токсической субстанции»), во внешнюю среду в месте локализации (обычно ротоглотка) и распространяющегося с током крови по всему организму [3,18,19].

Усовершенствование методов бактериальной диагностики Cd (tox⁺) и одновременное определение их токсигенности позволило увидеть широкое распространение среди людей нетоксигенных коринебактерий дифтерии Cd (tox⁻). Выделяемые из зева здоровых и больных дифтерией Cd (tox⁻) были похожи, а иногда не отличались от Cd tox⁺. Оказалось, что по культуральным, морфологическим (гено- и фенотипическим) признакам, трофическому уровню, занимаемой нише обитания Cd (tox⁻) идентичны Cd (tox⁺) и справедливо по таксономическим признакам относятся к одному виду [18,19,28].

Единая видовая принадлежность Cd (tox⁻) и Cd (tox⁺) также подтверждается общей химической природой поверхностных антигенов клеточных стенок, о чем свидетельствуют перекрестные серологические и иммунологические реакции [28]. Выделение Cd (tox⁻) вместе с Cd (tox⁺) от одних и тех же больных дифтерией, от симптомных и бессимптомных носителей свидетельствует о наличии общей экологической ниши обитания, общем трофическом уровне, идентичных кинетических реакциях, и, наконец, присутствие общих коринефагов говорит об одной видовой популяционной структуре с наличием в ее составе субпопуляции Cd (tox⁻). Отличие Cd (tox⁻) от Cd (tox⁺) состоит лишь в том, что Cd (tox⁻) в реакциях *in vitro*, в тестах *in vivo* не выделяют токсин. Отсутствие даже следов токсина в популяциях Cd (tox⁻) показано и подтверждено многими исследователями [18,19].

В настоящее время известно, что способность синтезировать токсин детерминирована tox⁺ геном умеренного коринефага. Выдающийся генетик У. Хайтс в монографии «Генетика бактерий

и бактериофагов (М., Мир, 1965)» подчеркивал: «Остается только гадать, сколько раз мы несправедливо взваливали на бактерии грехи их вирусов». Внесение tox^+ гена в геном $Cd (tox)$ не изменило остальную его схему [18,19]. «Роковая случайность», по словам М. Д. Крыловой (1976), превратила симбионтные $Cd (tox)$ в «патогенные» $Cd (tox^+)$, в «возбудитель» дифтерии, в то время как кинетика популяций, все остальные признаки: генетические, морфологические, физиологические, антигенные, биологические свойства, питательный субстрат и ниша обитания, а также способ передачи и распространения среди людей, остались прежними, общими и идентичными как для $Cd (tox)$, так для $Cd (tox^+)$.

Таким образом, синтез токсина $Cd (tox^+)$ есть проявление функции структурного гена tox^+ умеренного бактериального кориневируса, и только он (токсин) определяет этиологию заболевания дифтерией [18]. Только токсин, а не микробная клетка отвечает за клиническое проявление заболевания дифтерией. Носительство, то есть персистенция $Cd (tox^+)$, способно спровоцировать заболевание дифтерией и развитие эпидемического процесса [2,3,5].

Следовательно, возбудитель дифтерии – это пораженные умеренным фагом клетки $Cd (tox)$, а продукт репликации вируса (токсин) оказался высоко токсичным для человека.

Феномен превращения под влиянием вирусного инфицирования нетоксигенных штаммов ($Cd tox$) в лабораторных условиях (*in vitro*) в токсигенные ($Cd tox^+$) назвали лизогенной конверсией. Токсин вырабатываемый штаммами-конвертантами не отличается от токсина диких штаммов $Cd (tox^+)$, распространенных в природе среди популяции людей [18,19]. В состав популяции $Cd (tox)$ входят нетоксигенные и токсигенные особи. Точно также популяции кориневирусов состоят из вирусов, несущих и не несущих tox^+ ген.

Следовательно, в популяции $Cd (tox)$ находится «некий груз» в виде субпопуляции $Cd (tox^+)$ [15,16]. При условиях в биотопах (носовой полости, ротоглотки, кожи и т.д.), соответствующих физиологической норме, т.е. симбиогенезу, преимущество в развитии получает популяция $Cd (tox)$. При патологическом состоянии, например, воспалительных реакциях, преимущество на стороне $Cd (tox^+)$ и других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Отсутствие или низкий уровень антитоксина в крови также способствует росту, развитию субпопуляции $Cd (tox^+)$ [2]. Хорошо известно, что антитоксический иммунитет защищает от заболевания дифтерией, нейтрализуя токсин, но не прекращает вегетации $Cd (tox^+)$ в биотопах. Как правило, при воспалительных патологических процессах в ротоглотке носительство $Cd (tox^+)$ принимает длительный характер [2,10,30].

Внесение кориневирусом гена tox^+ в симбионтную особь $Cd tox$ изменило возможности и условия

протекания кинетических популяционных реакций для субпопуляции $Cd (tox^+)$ и для симбионтных популяций $Cd (tox)$. Появление субпопуляции $Cd tox^+$ превратило симбиоз $Cd (tox)$ с человеком в «агрессивный симбиоз» с ним же [15]. Образование субпопуляции ($Cd tox^+$) с новой комбинацией генома, ответственного за синтез токсичного белка, способствует видовому разнообразию популяции $Cd (tox)$, повышая резистентность к неблагоприятным условиям внешней среды. $Cd (tox)$ получает преимущество в развитии эволюционного движения. $Cd (tox^+)$, усиливая воспалительные патологические процессы в биотопе, продлевает колонизацию и циркуляцию $Cd (tox^+)$ и $Cd (tox)$ среди людей.

Носительство $Cd (tox)$ и $Cd (tox^+)$

Феномен носительства, т.е. циркуляции $Cd (tox^+)$ и $Cd (tox)$ среди популяции людей, является эпидемиологически «важным и значимым» (Н. Л. Сухорукова, 1978). Большой вклад в изучение этого явления внесли отечественные эпидемиологи: Л. А. Фаворова (1988), Н. Л. Сухорукова (1979), М. Д. Крылова (1976), О. Н. Костюковская (1978), Н. Н. Костюкова (2018) и др.

Как отмечалось, $Cd (tox^+)$ и $Cd (tox)$ широко распространены среди популяции людей. Они определяются во всех открытых полостях как здорового, так и больного человека [1–3,19]. Нос, глотка, уши и кожа колонизируются кориневактериями вместе с сопутствующей микрофлорой в сочетании со стафилококками, стрептококками, нейссериями и другими микроорганизмами. Плотность популяций в биотопах, особенно $Cd (tox^+)$, резко возрастает у людей с патологическим состоянием верхних дыхательных путей: у больных ангиной, назофарингитом, отитом, с патологией кожи и половых органов [1,2].

Носительство формируется путем передачи $Cd (tox, tox^+)$ от человека к человеку в основном воздушно-капельным путем. Причем, носительство $Cd (tox, tox^+)$ может иметь одиночный, спорадический характер, а может поражать целые коллективы, формируя очаги длительного носительства. Регистрация носителей не осуществляется, поэтому их количество неизвестно. Обычно выявление носителей $Cd (tox^+)$ проводится при регистрации заболевания дифтерией. Наблюдения, касающиеся соотношения больных и носителей $Cd (tox^+)$, показывают, что на одного больного приходится не менее десятков и более носителей, но значительная их часть остается не обнаруженной [2,3].

На популяционную динамику носительства $Cd (tox^+)$ и $Cd (tox)$ влияет сезонность: носительство увеличивается в осенне-зимние месяцы. В этот период повышается общение детей и взрослых, возрастают простудно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. При отсутствии патологии в ротоглотке и наличии защитного уровня антитоксического иммунитета циркуляция $Cd (tox^+)$ снижается, а $Cd (tox)$ остается на прежнем уровне [2,3].

По словам Н. А. Сухоруковой (1977), «Создается впечатление о самостоятельной циркуляции среди людей нетоксигенных коринебактерий». В весенне-летнее время, когда уровень заболеваемости ОРЗ и ОРВИ, снижается, исчезают воспалительные процессы в верхних дыхательных путях, значительно уменьшается и циркуляция Cd (tox⁺) в коллективах детей и взрослых [2,3,19,27].

Бактериологические обследования и эпидемиологические наблюдения показали, что антитоксический иммунитет не является препятствием для циркуляции как Cd (tox⁺), так и Cd (tox) среди людей [1,2,18]. Наличие защитного уровня антитоксина в крови привитых не влияет на интенсивность передачи, плотность колонизации, длительность носительства, на «перемешивание» токсигенных и нетоксигенных, которое происходит как в детских, взрослых коллективах, так и при индивидуальных контактах [2].

Полученные и представленные отечественными эпидемиологами данные о циркуляции Cd (tox⁺) и Cd (tox) среди людей, подтверждают их общую видовую таксономическую принадлежность. Об этом, как отмечалось, также свидетельствуют общие биотопы, единый субстрат, идентичные способы распространения. Перестройка структуры гетерогенной популяции Cd (tox) и субпопуляции Cd (tox⁺) во многом зависит от физиологического состояния биотопа. При патологических воспалительных процессах, при нарушении симбиогенеза, преимущество роста получают Cd (tox⁺). При физиологически здоровом, нормальном состоянии – превалируют Cd (tox).

В настоящее время наблюдается преимущественная циркуляция Cd (tox). Она не зависит ни от факторов, определяющих процесс носительства Cd (tox⁺), ни от условий, формирующих развитие эпидемического процесса дифтерийной инфекции. Носительство Cd (tox) осуществляется обычно в здоровых коллективах людей, ротоглотка которых соответствует физиологической норме. Такое состояние симбиоза формируется кинетическими популяционными реакциями с участием метаболитов симбионтов Cd (tox), которые отвечают за процессы популяционной аутостабилизации. Положительная роль метаболитов Cd (tox) в развитии и поддержании симбионтов межмикробных взаимоотношений на слизистых оболочках предполагает их использование в профилактических и лечебных целях для ликвидации микробного дисбиоза, воспалительных процессов, восстановления реакций иммунного гомеостаза и снижения плотности циркуляции Cd (tox⁺) до минимальных уровней [23,30].

Таким образом, при отсутствии условий, способствующих возникновению и развитию заболевания дифтерией (высокий уровень антитоксического иммунитета, низкая плотность циркуляции Cd (tox⁺)), основными движущими силами распространения дифтерийной инфекции остаются

только природные и социально-экономические факторы [3,27]. Высокая плотность и теснота общения населения особенно в городе, а также, способствующие этому частые вирусные инфекции стимулируют и увеличивают носительство Cd (tox⁺).

Метаболиты Cd (tox) – модуляторы симбиогенеза

Микробы-симбионты формируют микроэкологические системы с помощью кинетических реакций симбиоза [10,15]. Они принимают самое непосредственное участие в регулировании многих физиологических реакций и процессов, происходящих как в биотопе, так и в организме человека [9,11,31–33].

Одной из важнейших функций симбионтов бактерий является участие их в системе мукозального иммунитета слизистых открытых полостей (MALT – англ. mucosa-associated lymphoid tissue – мукозоассоциированная лимфоидная ткань), в носовой полости, в ротоглотке, и т.д. [11,21,34]. Это обусловлено тем, что подавляющее большинство иммунных ответов происходит именно в барьерных тканях, которые находятся под непрерывной антигенной нагрузкой микроорганизмов, которые, проникая из внешней среды, постоянно или транзиторно здесь персистируют. Изменение структуры и состава микроорганизмов в биотопе приводит к нарушению микробной экологии [9,35,36]. Микробный дисбиоз характеризуется метабиотическими сдвигами, срывом толерантности, нарушением защитных и компенсаторных механизмов, приводящих к иммунологическим отклонениям [34]. В здоровом организме при подобном нарушении моментально включается иммуно-воспалительный механизм, направленный на быстрое подавление патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (в том числе Cd (tox⁺)). В здоровом организме даже при развитии фазы острого воспаления столь же быстро наступает коррекция воспаления – противовоспаление [36,37].

Нарушение симбиоза в биотопах, функционирующих со сниженной иммунорезистентностью, провоцирует частые ОРЗ, ОРВИ с последующим формированием не только процессов длительного носительства Cd (tox⁺) и других патогенов, но и патологических осложнений в ЛОР-органах и в бронхолегочной системе [10,30].

Постоянство состава микробной структуры в здоровом биотопе, как отмечалось, осуществляется с помощью эпителиальных клеток MALT, которые активируются через образраспознающие рецепторы [34]. Здесь синтезируются специфические молекулы IgA, которые, проходя через эпителий, присоединяют молекулу белка и превращаются в секреторные антитела. Формирование местной толерантности к симбиотным микробам является защитной реакцией организма [9,10].

Стабильное состояние симбиоза и иммунологической толерантности достигается многократными повторными контактами клеток MALT

с метаболитами симбионтных бактерий (в том числе с метаболитами Cd (tox⁺)) – аутостабилизаторами и регуляторами роста микробных популяций [15,20,28].

Нарушение симбиоза различными дисбиотическими факторами приводит к перестройке микробных популяционных структур. Так, качественные изменения субстрата при воспалительных процессах способствуют преимущественному количественному росту субпопуляции Cd (tox⁺). Формируется носительство Cd (tox⁺). Длительное персистирование Cd (tox⁺) в ротоглотке провоцирует полиорганную патологию, хроническое воспаление, повышение проницаемости MALT для дифтерийного токсина, а следовательно, при отсутствии антитоксических антител, возможности реализации заболевания дифтерией и развития эпидемического процесса [2,3].

Современные знания и представления о популяционных процессах, ответственных за функциональное превосходство популяций симбионтных бактерий над патогенами, позволяет использовать их метаболиты в профилактических и терапевтических целях для управления системой симбиогенеза в микробиотах человека [15]. Так, с помощью метаболитов симбионтных Cd (tox⁺) можно перестроить патологическую динамику развития субпопуляции Cd (tox⁺) или других патогенов на кинетические процессы симбиоза [28]. Иммуный ответ организма на метаболиты Cd (tox⁺), отражает ответ эволюционно сформировавшийся и закрепленный преимущественной циркуляцией в открытых экосистемах людей популяции симбионтных Cd (tox⁺) [38].

Перестройка популяции в сторону доминирования особей Cd (tox⁺) снижает процесс интенсивного носительства и циркуляции Cd (tox⁺). Возможности для реализации эпидемического процесса дифтерийной инфекции уменьшаются или совсем отсутствуют. В этой ситуации основной движущей силой для возобновления и массового носительства Cd (tox⁺), а следовательно, скрытого течения эпидпроцесса, остаются (как уже отмечалось) только природные и социально-экономические факторы [3,27]. Это: глобальные природные катаклизмы, стремительная урбанизация, тесные и частые контакты городского населения в общественных учреждениях, в транспорте, при авиаперелетах. Миграционные потоки увеличивают контагиозность и ареал циркуляции Cd (tox⁺). Высокий уровень заболевания вирусными инфекциями также провоцирует патологические воспалительные процессы в ЛОР-органах и нарушение микробного симбиогенеза в биотопах. Очевидно, что такая ситуация способствует преимущественному персистированию Cd (tox⁺) и других патогенных и условно-патогенных бактерий. В этих условиях субпопуляция Cd (tox⁺) получает преимущество для выживания и распространения среди населения.

Таким образом, в настоящее время основной задачей эпидемиологов является обоснование

и проведение мероприятий, которые ограничивают циркуляцию Cd (tox⁺) и не поддерживают возможности развития эпидпроцесса [2,3].

Известно, что длительное носительство Cd (tox⁺) протекает на уровне высоких и гипервысоких защитных титров антитоксических антител в крови и при хроническом воспалительном состоянии слизистых ротоглотки [28,38]. Санация антибиотиками и антисептиками не предотвращает длительного и рецидивирующего носительства Cd (tox⁺). Для лечения носителей был разработан и предложен препарат-метабиотик, состоящий из структурных компонентов клеточной стенки симбионтных Cd (tox⁺) – препарат Кодивак. Это пептидогликан клеточных стенок, который был предназначен для лечения длительных носителей Cd (tox⁺) и носителей реконвалесцентом. Курс лечения состоял из подкожного введения препарата в дозах, соответствующих возрасту. Клиническое, бактериологическое, иммунологическое обследование было проведено в том числе у 40 взрослых – длительных носителей Cd (tox⁺). Определение численности субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции и согласно методическим указаниям «Доклиническая и клиническая оценка иммуномодулирующего действия вакцинных препаратов» [38].

До лечения в крови длительных носителей Cd (tox⁺) с патологией ЛОР-органов выявлены индивидуальные отклонения в содержании лимфоцитов по сравнению с содержанием популяций этих же клеток в крови здоровых лиц. После лечения у всех носителей прекратилось выделение Cd (tox⁺), а состояние ротоглотки стало соответствовать физиологической норме. Введение Кодивак длительным носителям Cd (tox⁺) способствовало оптимальному синтезу и содержанию у них субпопуляций лимфоцитов. Показатели поствакцинального соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4 и CD8) соответствовали показателям физиологической нормы, т.е. доминирования поствакцинальной иммуносупрессии не наблюдалось. Все обследованные 40 человек в зависимости от исходных показателей были разделены на три группы. В первую группу вошли носители с низким исходным содержанием лимфоцитов, во вторую – с высоким, и в третью – с показателями содержания лимфоцитов, соответствующих норме.

Полученные результаты свидетельствовали об избирательном иммуномодулирующем воздействии метабиотика на иммунную систему человека. Показатели содержания лимфоцитов находились в прямой зависимости от исходного иммунного статуса. Так, при низкой исходной концентрации наблюдается стимуляция их содержания, при высокой – снижение, при концентрации, соответствующей норме, содержание лимфоцитов не менялось. Следовательно, можно говорить об иммунологической безвредности препарата

и его иммуномодулирующих, иммунокорректирующих, аутостабилизирующих свойствах. У всех носителей прекратилось выделение Cd (tox⁺), подтвержденное бактериологическим анализом, а состояние ротоглотки соответствовало физиологической норме [38].

Таким образом, после лечения метабиотическим препаратом из Cd(tox⁻) наблюдается положительный saniрующий эффект: прекращение выделения Cd (tox⁺), исчезновение микродисбиотических и хронических воспалительных процессов.

Полученные результаты подтверждают возможность использования метабиотического препарата Кодивак: 1) для санации длительных носителей Cd (tox⁺); 2) в терапевтических и профилактических целях, в коллективах риска по заболеваемости ОРЗ и ОРВИ; 3) вместе с малой дозой дифтерийного анатоксина для профилактики дифтерии и носительства Cd (tox⁺); 4) в качестве иммуномодулирующего средства для восстановления микросимбиогенеза в биотопах верхних дыхательных путей.

Заключение

Представлены сведения научной литературы и результаты собственных авторских исследований об особенностях популяционного взаимодействия *C. diphtheriae* со средой обитания в биотопах человека. Показано, что решение проблемы носительства Cd (tox⁺) – движущей силы эпидемического процесса дифтерийной инфекции, не может быть осуществлено без понимания особенностей генетической, кинетической перестройки популяции Cd (tox⁻) и ее субпопуляции Cd (tox⁺). Гетерогенность популяции симбионтов Cd (tox⁻), в составе которой функционирует субпопуляция токсигенных Cd (tox⁺), при воздействии неблагоприятных факторов среды (патологические воспалительные процессы в ротоглотке или отсутствие антитоксического иммунитета) способствует преимуществу

в развитии субпопуляции Cd (tox⁺), в то время как симбионты Cd (tox⁻) с помощью метаболитов – аутостабилизаторов для своего развития формируют функционирование микробиологических систем симбиоза. Использование метабиотического препарата из Cd (tox⁻) Кодивак позволяет добиться симбионтных отношений, т.е. отсутствия воспалительных процессов в биотопах ЛОР-органов, оптимального уровня циркуляции среди людей Cd (tox⁻) и минимального Cd (tox⁺). Проведение подобных мероприятий будет поддерживать стойкое эпидемиологическое благополучие в отношении дифтерийной инфекции, а также способствовать снижению уровня заболеваемости ОРЗ и ОРВИ.

Однако до последнего времени кинетические популяционные вопросы, относящиеся к микробам симбионтам, рассматривались и изучались в медицинской микробиологии мало, в то время как, только опираясь на эволюционные законы популяционного развития симбиоза в открытых экосистемах человека, можно осознать неправомерность постановки вопроса борьбы с дифтерийным бактерионосительством путем иррадикации возбудителя дифтерии – Cd (tox⁺) [5]. Уничтожение «паразита Cd (tox⁺)» приведет к гибели всей популяции Cd (tox⁻), к нарушению симбионтных отношений в микробиотопах человека, формированию популяционного взрыва и появлению новых патогенов, против которых у организма еще не выработалась активная защита.

Поэтому при разработке стратегии борьбы с токсигенными Cd (tox⁺) необходимо учитывать общие популяционные кинетические реакции симбионтной популяции Cd (tox⁻) и ее субпопуляции Cd (tox⁺). Наиболее перспективным является снижение роста субпопуляции Cd (tox⁺) при помощи метаболитов – аутостабилизаторов развития симбиоза в биотопах людей, а следовательно, сведение носительства Cd tox⁺ и заболеваемости дифтерией до единичных случаев.

Литература

1. Фаворова Л. А., Астафьева А. В., Корженкова М. П. и др. Дифтерия. М., Медицина, 1988.
2. Сухорукова Н. Л. Эпидемиологическая оценка дифтерийной инфекции в условиях высокого уровня противодифтерийного иммунитета. Автореф. дисс. докт. мед. наук, М., 1979.
3. Костюковская О. Н. Эволюция эпидемического процесса дифтерии и судьба возбудителя при циркуляции среди иммунного населения. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Киев, 1978.
4. Максимова Н. М., Якимова Т. Н., Маркина С. С. и др. Дифтерия в России в 21 веке. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, 2017; 16: 5(96): 4–15.
5. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Дифтерийное бактерионосительство. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018, 17(5):60–70.
6. Суворов А. Н. Мир микробов и человек // Природа. 2015. №5. С. 11–19.
7. Cresci G.A., Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know // Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2015. Vol. 30 (6). P. 734–746.
8. Чаплин А. В., Ребриков Д. В., Болдырева М. Н. Микробиом человека // Вестник РГМУ. 2017. №2. С. 5–13.
9. Бондаренко В. М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях. Consilium Medicum. 2005. №7. с. 437–443.
10. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь. 2011. 88 с.
11. El Aidy S., Dinan T. G. Sryan J.F. Gut Microbiota: The Conductor of the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication // Clin Ther. 2015. Vol. 37 (5). P. 954–967.
12. Майр Э. Популяционные виды, эволюция. М., 1974, 40 с.
13. Тимофеев-Ресовский Н. В., Яблоков А. В., Потов Н. В. Очерк учения о популяции. М., 1973. 277 с.
14. Одум Ю. Основы экологии. М., 1975. 740 с.
15. Печуркин Н. С. Популяционная микробиология. Новосибирск. Издательство «Наука». 1978.
16. Н. В. Тимофеев-Ресовский Н. В. Судьба мутаций в популяции. Вестн АН. 1967, №12, С. 7.
17. Суворов А. Н. Микробиота детей. Природа. 2011. №8. С. 14–21.
18. Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 518 с.
19. Крылова М. Д. Дифтерийная инфекция. М. Изд-во Медицина, 1976, 214 с.
20. Иерусалимский Н. Д., Неронов Н. М. Количественная зависимость между концентрацией продуктов обмена и скоростью роста микроорганизмов. Докл. АН СССР, 1965, т. 161, №6, с. 1437.

21. Гладышева И. В., Черкасов С. В. Роль биологических свойств коринебактерий в ассоциативном симбиозе. Журн. микробиол., 2015, №4, С. 9–17.
22. Khamis A., Raoult D., La Scola B. rpo B gene sequencing for identification of *Corynebacterium* species. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42 (9): 3925–3931.
23. Coyle M.B., Minshew B.H., Bland J.A., Hsu P.C. Erythromycin and clindamycin resistance in *Corynebacterium diphtheriae* from skin lesion. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1979, 16: 525–527.
24. Trost E., Al-Dilaimi A., Papavasiliou P. et al. Comparative analysis of two complete *Corynebacterium ulcerans* genomes and detection of candidate virulence factors. *BMC Genomics.* 2011, 12: 383.
25. Alatoom A.A., Cazanave C.J., Cunningham S.A. et al. Identification of non-diphtheriae *Corynebacterium* by use of matrixassistedlaser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50: 160–163.
26. Костюкова Н. Н. Уроки дифтерии. Журн. микробиол., 1999, №2, с. 92–96.
27. Белов А. Б. Дифтерия: уроки прошлых эпидемий и перспективы контроля эпидемического процесса. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2012, №5 (68), с. 12–19.
28. Шмелева Е. А. Биологическая функция клеточных стенок *C. diphtheriae* и научно-производственная разработка иммуномодулирующего препарата Кодивак. Автореф. дисс.докт. биол. наук. М., 1991.
29. Гиляров А. М. Эволюция на уровне экосистем. // «Ж. общ. биол», 1973, т. 34, №1, С 13–20.
30. Маянский А. Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор кВ и воспаление //Цитокины и воспаление. 2007. №6 (2). С. 3–9.
31. Harmsen H.J., Goffau M. C. The Human Gut Microbiota // *Adv Exp Med Biol.* 2016. Vol.902. P.95–108.
32. Lin L., Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases//*BMC Immunology.* 2017. Vol 18. P.2.
33. Mu C., Yang Y., Zhu W. Crosstalk Between The Immune Receptors and Gut Microbiota //*Curr Protein Pept Sci.* 2015. Vol. 16 (7). P. 622–631.
34. Козлов И. Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиототики: тонкости взаимодействия. /*ПМЖ.* 2018. №8 (1). С. 19–27.
35. Littman D.R., Pamer E.G. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses //*Cell Host Microbe.* 2011. Vol. 10 (4). P. 311–323.
36. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota //*Immunity.* 2017. Vol. 46 (4). P. 562–576.
37. Min YW, Rhee P.L. The Role of Microbiota on the Gut Immunology // *ClinTher.* 2015. Vol. 37 (5). P. 968–975.
38. Шмелева Е. А., Вершинин А. Е., Андина С. С. Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2019; 18 (3):59–66.

References

1. Favorova LA, Astafeva AV, Korzhenkova MP, et al. Diphtheria. *Medicine.* 1988.
2. Sukhorukova NL. Epidemiological assessment of diphtheria infection in conditions of a high level of antidiphtheria immunity. *Diss. doc. of medical sciences.* 1979.
3. Kostjukovskaya ON. To the question of the role of non-toxicogenic diphtheria bacilli in the occurrence of diseases of the upper respiratory tract. *Childhood infections. Health.* 1978; (8):60–71.
4. Maksimova NM, Yakimova TN, Markina SS. Diphtheria in Russia in the 21st century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 16:5(96):4–15.
5. Kostjukova NN, Bekhalo VA. Diphtheria bacteriocarrier. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17(5): 60–70.
6. Suvorov AN. The world of microbes and man. *Nature.* 2015. (5): 11–19.
7. Cresci GA, Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2015; 30(6):734–746.
8. Chaplin AV, Rebrikov DV, Bolydyreva MN. Human microbiome. *Bulletin of RSMU.* 2017; (2):5–13.
9. Bondarenko VM. Metabolic probiotics: mechanisms of therapeutic effect in microecological disorders. *Consilium Medicum.* 2005; (7):437–443.
10. Bondarenko VM. The role of opportunistic bacteria in chronic inflammatory processes of various localization. *Tver.* 2011; 88.
11. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor I the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *ClinTher.* 2015; 37(5):954–967.
12. Mayr E. Population species. *Evolution.* M. 1974; 40.
13. Timofeev-Resovsky NV, Yablokov AV, Glotov NV. Essay on the doctrine of the population. M. 1973; 277.
14. Odum Yu. Fundamentals of Ecology. M. 1975; 740.
15. Pechurkin NS. Population Microbiology. Novosibirsk. Publishing house «Science». 1978.
16. Timofeev-Resovsky NV. The fate of mutations in a population. *Vestnik AN.* 1967; (12): 7.
17. Suvorov AN. Microbiota of Children. *Nature.* 2011.; (8):14–21.
18. Mayansky AN. Pathogenetic Microbiology: textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. Nizhny Novgorod: Publishing house of NGMA, 2006; 518.
19. Krylova MD. Diphtheria infection. M. Publishing House of Medicine. 1976; 214.
20. Jerusalem HJ, Neronov NM. Quantitative relationship between the concentration of metabolic products and the growth rate of microorganisms. *Report. Academy of Sciences of the USSR.* 1965; 161(6):1437.
21. Gladysheva IV, Cherkasov SV. The role of biological properties of corynebacteria in associative symbiosis. *Journal. microbiol.* 2015; (4):9–17.
22. Khamis A, Raoult D, La Scola B. rpo B gene sequencing for identification of *Corynebacterium* species. *J.Clin. microbiol.* 2004; 42(9):3925–3931.
23. Coyle MB, Minshew BH, Bland JA, Hsu PC. Erythromycin and clindamycin resistance in *Corynebacterium diphtheriae* from skin lesion. *Antimicrob. agents. Chemother.* 1979; 16:525–527.
24. Trost E, Al-Dilaimi A, Papavasiliou P, et al. Comparative analysis of two complete *Corynebacterium ulcerans* genomes and detection of candidate virulence factors. *BMC Genomics.* 2011; 12:383.
25. Alatoom AA, Cazanave CJ, Cunningham SA, et al. Identification of non-diphtheriae *Corynebacterium* by use of matrixassistedlaser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J.Clin. microbiol.* 2012; 50:160–163.
26. Kostjukova NN. Diphtheria lessons. *Journal. microbiol.* 1999; 2:92–96.
27. Belov AB. Diphtheria: lessons learned from past epidemics and perspectives on epidemic control. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2012; 5(68):12–19.
28. Shmeleva EA. Biological function of *C. diphtheriae* cell walls and research and production development of the immunomodulatory drug Kodivac. *Diss.doc. biol. sciences. M.* 1991.
29. Gilyarov AM. Evolution at the level of ecosystems. *Journal of common biol.* 1973; 34(1):13–20.
30. Mayansky AN, Mayansky NA, Zaslavskaya MI. Nuclear factor kV and inflammation. *Cytokines and inflammation.* 2007; 6(2):3–9.
31. Harmsen HJ, Goffau MC. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 902:95–108.
32. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology.* 2017; 8:2.
33. Mu C, Yang Y, Zhu W. Crosstalk between the Immune Receptors and Gut Microbiota. *Curr Protein Pept Sci.* 2015; 16(7):622–631.
34. Kozlov IG. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. *RMZ.* 2018; 8(1):19–27.
35. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe.* 2011; 10(4):311–323.
36. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity.* 2017; 46(4):562–576.
37. Min YW, Rhee PL. The Role of Microbiota on the Gut Immunology. *ClinTher.* 2015; 37(5):968–975.
38. Shmeleva EA, Vershinin AE, Andina SS. Metabiotic preparation from symbiotic corynebacteria: prevention and treatment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019; 18(3):59–66.

Об авторах

- **Елена Александровна Шмелева** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Александра Вадимовна Мелехова** – к. б. н., старший научный сотрудник, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва. +7 (495) 452-18-14.
- **Алла Васильевна Сафронова** – к. м. н., старший научный сотрудник, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва. +7 (495) 452-18-14.

Поступила: 13.11.2022. Принята к печати: 18.01.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena A. Shmeleva** – Dr. Sci. (Bio.), professor, chief researcher, Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia. +7 (985) 226-9360, elena.a.shmeleva@mail.ru.
- **Alexandra V. Melekhova** – Cand. Sci. (Bio.), senior researcher, Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia. +7 (495) 452-18-14.
- **Alla V. Saphronova** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia. +7 (495) 452-18-14.

Received: 13.11.2022. Accepted: 18.01.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-93-99>

Пневмококковая вакцинация у взрослых с бронхолегочной патологией: от профилактики до лечения

А. М. Костинов¹, А. А. Тарасова², К. В. Машилов*¹

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

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Резюме

Актуальность. Внебольничная пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сегодня во всех отношениях остаются серьезной проблемой здравоохранения. **Цель.** Обобщение исследований отечественных авторов по изучению влияния пневмококковой полисахаридной вакцины на различные звенья иммунной системы и их взаимосвязи с клиническим течением заболевания у пациентов с ХОБЛ и внебольничной пневмонией. Мы также считаем необходимым обсудить возможные механизмы терапевтических эффектов после введения моновакцины против *S. pneumoniae*, а также при ее сочетании с вакцинами против гемофильной типа *b* инфекции и эффективность различных схем вакцинации, в том числе комплексной. **Выводы.** Приводятся убедительные аргументы, доказывающие, что введение вакцин против респираторных инфекций может иметь не только профилактическое значение, но и терапевтическое действие, сопровождающееся транзиторным восстановлением параметров иммунной системы, а также сокращением обсемененности или элиминацией *S. pneumoniae* у пациентов с хронической патологией бронхолегочной системы.

Ключевые слова: пневмококковая вакцина, вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией, Т-клетки, цитокины, фагоцитоз, *S. pneumoniae*, поствакцинальные антитела

Конфликт интересов не заявлен

Для цитирования: Костинов А. М., Тарасова А. А., Машилов К. В. Пневмококковая вакцинация у взрослых с бронхолегочной патологией: от профилактики до лечения. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):93-99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-93-99>

Pneumococcal Vaccine in Adults with Bronchopulmonary Pathology: from Prevention to Treatment

AM Kostinov¹, AA Tarasova², KV Mashilov**¹

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

²Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod Russia

Abstract

Relevance. Community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remain a serious public health problem in all respects today. **Aims.** To summarize the studies of domestic authors on the study of the effect of pneumococcal polysaccharide vaccine on various parts of the immune system and their relationship with the clinical course of the disease in patients with COPD and community-acquired pneumonia. We also consider it necessary to discuss the possible mechanisms of therapeutic effects after the introduction of a monovaccine against *S. pneumoniae*, as well as when it is combined with vaccines against *Haemophilus influenzae* type *b* infection, and the effectiveness of various vaccination regimens, including complex ones. **Conclusions.** Convincing arguments are presented proving that the introduction of vaccines against respiratory infections can have not only a preventive value, but also a therapeutic effect, accompanied by a transient restoration of the immune system parameters, as well as a reduction in the contamination or elimination of *S. pneumoniae* in patients with chronic pathology of the bronchopulmonary system.

Keywords: pneumococcal vaccine, vaccination of adults with bronchopulmonary pathology, T cells, cytokines, phagocytosis, *S. pneumoniae*, post-vaccination antibodies

Конфликт интересов не заявлен.

For citation: Kostinov AM, Tarasova AA, Mashilov KV. Pneumococcal vaccine in adults with bronchopulmonary pathology: from prevention to treatment. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):93-99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-93-99>

* Для переписки: Машилов Кирилл Вадимович, к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммуноотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. ©Костинов А. М. и др.

** For correspondence: Mashilov Kirill V., Cand. Sci. (Med.) Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Small Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@yandex.ru. ©Kostinov AM, et al.

Патология дыхательных путей наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями является одной из проблем здравоохранения во всем мире. К основным тенденциям патоморфоза современной респираторной патологии следует отнести учащение рецидивирования, хронизации и развития бронхообструкции. По мнению одних авторов, основным фактором, влияющим на развитие острого или обострения хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, является снижение иммунологической реактивности организма, по мнению других – имеет значение и степень бактериальной обсемененности [1–3]. Общеизвестно, что *S. pneumoniae* – наиболее частый этиологический агент внебольничной пневмонии (ВП) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и способен вызвать заболевание не только у иммунокомпromетированных лиц, но и у людей с нормально функционирующей иммунной системой. Иммунные нарушения при ВП сопровождаются уменьшением количества CD3⁺-клеток за счет угнетения популяции CD4⁺-лимфоцитов и снижением показателей фагоцитарной активности нейтрофилов. В то же время значительно повышается содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и IgG и IgE. В дебюте заболевания возрастает концентрация интерлейкина-4 (ИЛ-4), которая приближается к максимуму в периоде разгара болезни и снижается на 20–30 день. В течение всего периода заболевания ВП уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови остается высоким. В периоде выздоровления сохраняются нарушения клеточного звена иммунитета, высокий уровень общего IgE при сниженной концентрации сывороточного IgA.

У пациентов с ХОБЛ в стадии обострения выявлен дисбаланс в системе клеточного и гуморального иммунитета, характеризующийся дефицитом CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов, уменьшением фагоцитарного числа и суммарного эффекта фагоцитоза, повышением уровней IgG и IgE, ЦИК по сравнению со здоровыми донорами [4–6]. Кроме того, отмечается увеличенный уровень ИЛ-4 и ФНО- α в сыворотке крови. Но при выраженном воспалении в дыхательных путях в случае высокой антигенной нагрузки в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) происходит снижение содержания ИЛ-4, угнетается местная и системная секреция ФНО- α . В периоде ремиссии также сохраняется недостаточность CD3⁺-лимфоцитов и увеличение общего IgE [4–6].

При включении в комплексную терапию иммуноотропных средств, например, препарата азоксимера бромида, происходит коррекция иммунных нарушений: у пациентов с ВП в большей степени повышаются показатели фагоцитоза, при ХОБЛ – количество CD4⁺-, CD19⁺-лимфоцитов со снижением уровня воспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-6), ФНО- α [7–11].

В отличие от иммунокорректирующей терапии, которая назначается в стадии обострения ХОБЛ и разгара ВП, профилактику пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ разрешается проводить в стадии ремиссии и пациентам после перенесенной ВП. Как известно, существует более 92 серовариантов пневмококка, но протективный уровень антител (АТ) к одному серотипу не предохраняет от инфекции, вызванной другим штаммом пневмококка. Поэтому важным элементом ведения таких больных является иммунопрофилактика пневмококковой инфекции, которая показана реконвалесцентам ВП с целью предупреждения повторных случаев заболевания и последующей хронизации, а у больных ХОБЛ – для деконтаминации и эрадикации патологически значимого агента [12–15].

Исследование исходных уровней специфических АТ у реконвалесцентов ВП показало высокое содержание IgM к серотипам 3, 9N и IgG антител к серотипам 9N и 23F. У больных ХОБЛ до вакцинации наблюдалось лишь повышение уровня IgG к серотипу 9N в сравнении с группой здоровых доноров [16–22]. Можно предположить, что выявленные серотипы *S. pneumoniae* представляют этиологически значимые серотипы пневмококка в обследованных группах, проживающих в конкретном регионе. После вакцинации этих пациентов анализ уровня специфических IgG к смеси полисахаридов, входящих в состав 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23), через 1 и 6 месяцев в наблюдаемых группах больных показал более выраженный ответ через 1 месяц. Через 6 месяцев наблюдался прирост уровня IgG ко всем рассматриваемым в исследовании серотипам (3, 6B, 9N, 23F) пневмококка как у лиц с ХОБЛ, так и реконвалесцентов ВП.

Следует отметить, что при вакцинации группы детей с бронхиальной астмой препаратом ППВ23 достоверный прирост уровня специфических антител ко всем исследуемым серотипам пневмококка отметили уже через месяц [23–29]. При этом отмечаемое у этих пациентов повышение общего числа Т-лимфоцитов за счет увеличения CD4⁺ и CD19⁺-клеток в большей степени, нежели в группе здоровых доноров, можно объяснить неспецифическим иммуномодулирующим действием вакцины. В группах пациентов с ХОБЛ и ВП изменения в показателях клеточного звена иммунной защиты после вакцинации были однонаправленными. В большей степени повышение уровня IgM и IgA установлено в группе пациентов с ХОБЛ. Доказательством отсутствия алергизирующих свойств ППВ23 явилось снижение уровня IgE через месяц после вакцинации у больных обеих групп, что было расценено как благоприятный признак, особенно для группы больных ХОБЛ. Различием между группами пациентов явилось повышение фагоцитарного индекса и показателя завершенности фагоцитоза только в группе больных ХОБЛ через месяц после вакцинации. Повышения уровня ФНО- α и ИЛ-4 через

месяц после вакцинации не выявлено, что также объясняется благоприятным влиянием вакцинации на воспалительный процесс, особенно в группе больных ХОБЛ. Таким образом, подтверждается мнение ряда авторов, которые исследовали поствакцинальный иммунный статус и отметили иммуномодулирующее действие некоторых вакцин [30–37].

Анализ результатов бактериологического исследования мокроты у привитых больных ХОБЛ до вакцинации и через месяц после ее проведения показал, что *S. pneumoniae* выявляли не более чем в 47,1% случаев, тогда как до вакцинации этот микроорганизм высевали у всех больных. Рост количества колоний *S. pneumoniae* в 1 мл снизился с $10^6 (6,24 \pm 0,02)$ до $10^4 (4,25 \pm 0,02)$.

Отмечено, что после введения ППВ23 у больных с ХОБЛ увеличивается период ремиссии, а частота и тяжесть обострений этого заболевания уменьшаются почти в два раза по сравнению с довакцинальным периодом. Выявлено, что у привитых больных реже развивались вторичные респираторные инфекции и бактериальные осложнения.

Клинические наблюдения за вакцинированными против пневмококковой инфекции больными с ХОБЛ и бронхиальной астмой, проживающими в различных регионах РФ, указывают на значительные улучшения в течении основного заболевания, с наиболее ощутимым эффектом у жителей сельской местности и мужчин [38,39].

Таким образом, отмечена хорошая клинико-иммунологическая эффективность проведенной вакцинации ППВ23, что согласуется с мнением исследователей, которые имели опыт применения этой вакцины у пациентов с различными нарушениями в состоянии здоровья [40,41].

Следует отметить, что следующими по значимости после *S. pneumoniae* возбудителями обострений у больных с ХОБЛ являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Реже выявляются *P. aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [1]. Вирус гриппа вызывает обострение ХОБЛ как самостоятельно, так и способствуя присоединению патогенной бактериальной флоры. Эрадикация бактериальных возбудителей у больных с ХОБЛ ассоциируется с уменьшением частоты обострений, увеличением длительности периода ремиссии и снижением темпов прогрессирования бронхиальной обструкции.

Впервые проведенное исследование метода одномоментной сочетанной вакцинации против гемофильной типа b (Хиберикс), пневмококковой (ППВ23) инфекций гриппа (Гриппол плюс) у больных с ХОБЛ показало, что эта схема так же безопасна, как и моновакцинация указанными препаратами [48–52]. Проведенное исследование выявило, что после сочетанной вакцинации у пациентов с ХОБЛ количество обострений снизилось в 3,7 раза, с $2,54 \pm 0,25$ до $0,69 \pm 0,16$ случаев в год ($p < 0,001$); количество курсов антимикробной

химиотерапии уменьшилось в 4,3 раза, с $2,31 \pm 0,26$ до $0,54 \pm 0,15$ случаев в год ($p < 0,001$).

При вакцинации препаратом ППВ23 у пациентов с ХОБЛ отмечено снижение частоты обострений через 18 месяцев в 2,2 раза, уменьшение длительности обострений через 12 месяцев – в 1,8 раза по сравнению с группой контроля [53]. Также у пациентов с ХОБЛ, привитых ППВ23, в течение 12 месяцев после вакцинации отмечена меньшая частота обострений заболевания ($0,69 \pm 0,16$ против $2,2 \pm 0,15$ в группе непривитых; $p < 0,001$) и снижение количества курсов антимикробной терапии (соответственно $0,54 \pm 0,15$ и $1,83 \pm 0,15$; $p < 0,001$). Таким образом, комплексная вакцинация больных с ХОБЛ является клинически более эффективной по сравнению с моновакцинацией ППВ23.

Также была изучена динамика показателей функциональных тестов у пациентов с ХОБЛ. Оказалось, что сочетанная вакцинация приводила к сохранению через 6 мес более высоких показателей форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) по сравнению с непривитыми пациентами. Через 12 месяцев у привитых больных с ХОБЛ сохранялись не только более высокие показатели объема $ОФВ_1$, но и значения абсолютных и относительных показателей теста с 6-минутной ходьбой и индекса Тиффно. Можно предположить, что у больных с ХОБЛ через 6 месяцев после комплексной вакцинации выявляется феномен, связанный с ослаблением хронического воспалительного процесса, индуцированного инфекцией.

Следующим положительным моментом у привитых пациентов с ХОБЛ явился лечебно-профилактический эффект вакцинации, позволяющий защитить организм больного от инфицирования определенными микроорганизмами, либо возможность их эрадикации в случае наличия в организме до иммунизации. Данный эффект проявился в том, что через 3 месяца после введения ППВ23 доля пациентов, выделяющих с мокротой *S. pneumoniae*, значительно уменьшилась – с $80,6 \pm 7,1\%$ (до вакцинации) до $41,9 \pm 8,8\%$ (после вакцинации) ($p < 0,01$). При этом у 48% пациентов произошла полная и стойкая элиминация пневмококка из мокроты. Этот эффект вакцинации сохранялся и спустя 6 месяцев от начала исследования. Доля пациентов, выделяющих с мокротой *S. pneumoniae*, в группе вакцинированных больных оставалась достоверно меньше по сравнению с довакцинальными показателями – $35,5 \pm 8,6\%$ против $80,6 \pm 7,1\%$ ($p < 0,001$). В группе вакцинированных пациентов с ХОБЛ у 56% больных произошла элиминация пневмококка из мокроты. Спустя год число больных с ХОБЛ, выделяющих пневмококк и гемофильную палочку с мокротой, среди больных после сочетанной вакцинации оставалось ниже, чем среди невакцинированных пациентов. При сочетанной иммунизации больных с ХОБЛ была выявлена возможность предотвращения инфицирования *S. pneumoniae*

и *H. influenzae* в случае их изначального отсутствия в мокроте, но по отношению к *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *M. odoratus*, *S. spp.* такой эффект не наблюдался. Полученные данные свидетельствуют не только о профилактическом эффекте предложенной комплексной вакцинации, но также и о её выраженном терапевтическом воздействии.

По данным других авторов, после вакцинации только ППВ23 выявлено уменьшение на 52,9% встречаемости *S. pneumoniae* в мокроте у больных ХОБЛ [5]. В случае комплексной иммунизации встречаемость пневмококка в мокроте у больных с ХОБЛ снижалась через 3 месяца на 48%, через 6 месяцев – на 56%, через 1 год после вакцинации – на 88%. Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении эффекта комплексного применения изучаемых вакцин, что, вероятно, связано с их адьювантным действием.

Одним из важнейших показателей эффективности проведенной вакцинации является показатель прироста уровня поствакцинальных IgG. Через 12 месяцев после вакцинации у больных со 2-й стадией ХОБЛ уровень IgG к смеси полисахаридов ППВ23 увеличился в 1,8 раза ($p < 0,001$), при 3-й стадии ХОБЛ – в 1,5 раза ($p < 0,001$), при 4-й стадии – в 1,6 раза ($p < 0,01$), средний прирост – в 1,7 раза ($p < 0,001$). У больных со 2-й стадией ХОБЛ уровень IgG к капсульному полисахариду *H. influenzae* через год увеличился в 1,5 раза ($p < 0,001$), при 3–4 стадии – в 1,4 раза ($p < 0,001$), среднее увеличение – в 1,5 раза ($p < 0,001$). Для больных с ХОБЛ весьма существенным субъективным конечным показателем является повышение качества жизни. Анализ результатов показателей качества жизни через 6 и 12 месяцев после сочетанной вакцинации выявил статистически достоверное снижение среднего балла по всем шкалам анкеты госпиталя святого Георгия ($p < 0,001$). В группе привитых больных средний балл по всем шкалам через 6 и 12 мес. после иммунизации оказался достоверно ниже по сравнению с пациентами из группы не вакцинированных пациентов ($p < 0,001$).

Сходные результаты были получены и при мовакцинации против пневмококковой инфекции у больных ХОБЛ. Так, вакцинированные препаратом ППВ23 лица с ХОБЛ имели лучшее качество жизни, меньшую степень ограничения физической активности, меньше психологических проблем, более низкий суммарный балл по анкете госпиталя святого Георгия через 18 месяцев после вакцинации [53].

В ходе исследования комплексной иммунизации изучали и динамику изменения содержания пептидных иммуномодуляторов у больных с ХОБЛ. Через 12 месяцев произошло снижение уровня базального, спонтанного и стимулированного ИЛ-2, ИЛ-8 по сравнению с довакцинальным, что свидетельствует о снижении системного

воспалительного процесса в организме больных на фоне медицинского вмешательства [54].

По данным других исследователей, вакцинация больных со среднетяжелым течением ХОБЛ препаратом ППВ23 приводило к достоверному увеличению содержания γ -интерферона (ИФН- γ) в сыворотке крови, что расценивается авторами, как превалирование Th1 иммунного ответа и активация клеточного иммунитета [55]. В ходе другого исследования было обнаружено, что через год после комбинированной иммунизации против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа у больных с ХОБЛ, напротив, происходит снижение базального, спонтанного и стимулированного уровней ИФН- γ . Выявленное снижение уровня ИФН- γ свидетельствует об уменьшении активности Th1 иммунного ответа у больных с ХОБЛ на фоне комплексной вакцинации. ИФН- γ активирует моноциты и макрофаги, NK-клетки, пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов. Снижение уровня ИФН- γ на фоне иммунизации может свидетельствовать об уменьшении потребности в активации факторов иммунитета, что, вероятно, связано со снижением микробной нагрузки на организм исследуемых пациентов. Эти результаты согласуются с данными литературы, согласно которым при ХОБЛ отмечается увеличение содержания фибронектина, ИЛ-2, ИЛ-8 в сыворотке крови [56]. У вакцинируемых пациентов с ХОБЛ через 6 и 12 месяцев выявлены более высокие показатели уровня фибронектина по сравнению со значениями до вакцинации, что свидетельствует об отсутствии протективного эффекта сочетанной иммунизации на процессы фиброобразования в легких.

Таким образом, комбинированная вакцинация больных с ХОБЛ против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций имеет преимущество по сравнению с мовакцинацией ППВ23 как в профилактике респираторных заболеваний, так и в неспецифическом изменении иммунного статуса пациентов, положительно отражающихся на процессах воспаления и клинической картине течения хронического заболевания.

Заключение

Применение ППВ23 у взрослых с патологией дыхательного тракта оказывает транзитное неспецифическое иммуномодулирующее действие и сопровождается снижением частоты обострений заболевания, уменьшением числа пациентов, выделяющих *S. pneumoniae* с мокротой, предотвращает колонизацию слизистой бронхиального дерева пневмококками и приводит к улучшению показателей качества жизни пациентов. Комбинированная вакцинация против основных респираторных возбудителей обострений ХОБЛ способствует достижению более выраженного клинико-иммунологического эффекта.

Литература

1. Чучалин А. Г. Респираторная медицина. Руководство (2-е изд., переработ. и допол.). Том 2. - М.: Издательство «Литтерра»; 2017, - 544 стр. Доступно на: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423502638.html> (дата обращения: 12.01.2022)
2. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. *PLoS Medicine*. 2010; Vol.7 no.3: pp. e1000220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000220
3. Bjermer L. The Importance of Continuity in Inhaler Device Choice for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2014; Vol.88, no.4: pp. 346–352. DOI: 10.1159/000363771
4. Casadevall C., Coronell C., Ausin P., et al. Inflammatory Cytokines and Repair Factors in the Intercostal Muscles of Patients With Severe COPD. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2009; Vol.45, no.6, pp. 279–285. DOI: 10.1016/S1579-2129(09)72418-8
5. Стеганцева В. В., Маркелова Е. В., Костинов М. П. Клинико-иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «ПНЕВМО-23» у реконвалесцентов внебольничной пневмонии. Методические рекомендации. - Благовещенск. 2004 – 36стр.
6. Дубинина В. В., Маркелова Е. В., Костинов М. П. Иммунный ответ при вакцинации «ПНЕВМО 23» у лиц разных возрастных групп. // *Медицинская иммунология*. 2005; - Т. 7, - №2–3, - С. 259. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100>
7. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. - М. «Медицина для всех»; 1997, - стр.111
8. Костинов М. П. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей (2-е изд. допол.). - М.: «Медицина для всех»; 2001, - стр.240
9. Афиногенова В. П., Лукачев И. В., Костинов М. П. Иммуноотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. // *Лечащий врач*. 2010; - № 4/10, - С. 15. Доступно на: <https://www.lvvrach.ru/2010/04/12830578> дата обращения: 10/01/2022
10. Коровкина Е. С., Костинов М. П., Кажарова С.В. Возможности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; - № 4. - С. 101–111. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-4-101-111>
11. Кажарова С. В., Коровкина Е. С., Костинов М. П. Исследование клинико-иммунологических эффектов иммуномодуляторов в комплексном лечении больных с внебольничной пневмонией. // *Медицинская иммунология*. 2017; - Т. 19, Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума «Международный учасетм имени академика В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» 5–8 июня 2017; - С.220–221.
12. Костинов М. П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. - М. «Медицина для всех»; 1997, - стр.110
13. Fedson D.S., Guppy M.J. Pneumococcal vaccination of older adults. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2013; Vol.9, no.6, pp. 1382–1384. DOI: 10.4161/hv.24692
14. Fedson D.S., Nicolas-Spony L., Klements P., et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Review of Vaccines*. 2011; Vol.10, no.8, pp. 1143–1167. DOI: 10.1586/erv.11.99
15. Ciprero K.L., Marchese R.D., Richard P., et al. Vaccination of adults with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces robust antibody responses against pneumococcal serotypes associated with serious clinical outcomes, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, Vol.12, no.8, pp. 2135–2141 DOI: 10.1080/21645515.2016.1156270
16. Костинов М. П. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. - М.: «Медицина для всех»; 2007, - стр. 182
17. Костинов М. П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. - М.: Группа МДВ, 2020, - стр.248. ISBN 978-5-906748-17-1.
18. Костинов М. П. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. - М.: «Арт студия Созвездие»; 2013, - стр.112.
19. Костинов М. П., Чучалин А. Г. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд., дополненное. - М.: Группа МДВ, 2018, - стр.304.
20. Чучалин А. Г., Аметов А. С., Костинов М. П. и др. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013; № 1, С. 85–88. Доступно на: https://endocrinology-journal.ru/ru/jarticles_endo/85.html?5r=08013350b01960cd013727c_006ccdd26 (дата обращения: 10/01/2022)
21. Чучалин А. Г., Биличенко Т. И., Осипова Г. Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. // *Пульмонология (Приложение)*. 2015; Т. 2, С. 1–19. Доступно на: https://spulmo.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf дата обращения: 10/01/2022
22. Костинов М. П., Протасов А. Д., Благовидов Д. А. и др. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2016; Т. 18. № 3, С. 65–69. Доступно на: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94463> дата обращения: 10/01/2022
23. Костинов М. П. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей. - М. «Медицина для всех»; 2004, - стр.36
24. Костинов М. П. Применение вакцин «ПНЕВМО-23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей. - М.: «Медицина для всех»; 2004, - стр.48
25. Маркелова Е. В., Гущина Я. С., Костинов М. П. и др. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО-23» детей с атопической бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005; - № 2, - С. 83–85.
26. Андреева Н. П., Петрова Т. И., Голубцова О. И. и др. Клиническая эффективность активной иммунизации против пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология*. 2006; - Т. 8, - №2–3, - С. 195. Доступно на: <https://www.mimm.ru/mimm/article/download/380/383>. дата обращения: 10/01/2022
27. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2004; - Т. 6, - №19, - С. 24–27.
28. Лукачев И. В., Костинов М. П., Шабалина С. В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2003; - №3, - С. 48–52.
29. Лукачев И. В., Костинов М. П., Шабалина С. В. и др. Клинический эффект вакцинации препаратами «ПНЕВМО-23» и «АКТ-ХИБ» детей, страдающих бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 2005; - №3, - С.74–77.
30. Костинов М. П., Тарасова А. А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. - М.: «МДВ»; 2009; - 252 стр.
31. Костинов М. П. Иммунокоррекция вагинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. - М.: «Группа МДВ»; 2006, - 172 стр.
32. Костинов М. П., Соловьева И. Л. Иммуномодуляторы и вакцинация. - М.: «МПРЕСС»; 2013, - 272 стр.
33. Костинов М. П., Кулакова Н. А. Иммуномодуляция при вакцинации больных ХОБЛ. - LAP LAMBERT Academic Publishing RU; 2018, - 192с
34. Ильенко Л. И., Костинов М. П., Гарашенко М. В. и др. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; - Т. 5, - №4, - С. 27–30. Доступно на: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/752> дата обращения: 10/01/2022
35. Гарашенко Т. И., Костинов М. П., Ильенко Л. И. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; - Т.5, - №5: с.24–28.
36. Соловьева И. Л. Костинов М. П., Кусельман А. И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. - Ульяновск: УлГУ; 2006. -296 стр.
37. Костинов М. П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: дисс. докт. мед наук. - Москва. -47стр.
38. Костинов М. П., Рыжов А. А., Магаршак О.О. и др. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2014; - Т.86 - №3, - С. 28–33. Доступно на: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1785>. дата обращения: 10/01/2022
39. Костинов М. П., Рыжов А. А., Чебыкина А.В. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции 23-валентной вакциной –клиническая эффективность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих в городе и сельской местности. // *Пульмонология*. 2012; - № 6, - С. 104–110. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-104-110>
40. Брик Н. И. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. - М.: «Медицина для всех»; 2013, - 250стр.
41. Костинов М. П., Лавров В. Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний (2-е изд.). - М.: «МДВ»; 2010, - 192стр.
42. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. Оценка показателей функции внешнего дыхания и теста с шестиминутной ходьбой через 6 месяцев после комплексной вакцинации «Пневмо-23», «Хибрикс», «Гриппол плюс» у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альманах*. 2010; - Т. 3 - №12, - С. 169–173. Доступно на: https://elibrary.ru/download/elibrary_15203103_56315286.pdf дата обращения: 10/01/2022
43. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. Динамика показателей функциональных тестов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких через три месяца после комплексной вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа. // *Вестник современной клинической медицины*. 2010; - Т.3, - №3, - С. 35–39. DOI: 10.20969/VSKM.2010.3(3).35-40
44. Протасов А. Д., Жестков А. В., Лаврентьева Н. Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; - №4, - С. 80–84.
45. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *ISAAR 2011, April 6–8, COEX, Seoul, Korea*. PP.2–98.
46. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of drugs Pneumo-23, Hiberix, Grippol plus in patient a chronic obstructive pulmonary disease. 4th Congress of European Microbiologists FEMS 2011, Geneva, Switzerland June 26–30; 2011; 528.

47. Protasov A, Zhestkov A, Kostinov M, et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B in patients with a COPD. 21st Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2011; 549.
48. Протасов А. Д., Жестков А. В., Костинов М. П. и др. Изменения микробного пейзажа мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа. Пульмонология. 2012; - Т.5, - С. 23–27. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-23-27>
49. Протасов А. Д., Рыжов А. А., Жестков А. В., Костинов М. П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – № 2. – С. 22а–24.
50. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. Post-vaccination Immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae Type B Infection and Influenza in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). // Journal of Vaccines and Vaccination. 2014; Vol.5, no. 2, pp.2–5 DOI: 0.4172/2157-7560.1000221
51. Протасов А. Д., Чебыкина А. В., Костинов М. П. и др. Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких? Пульмонология. 2014; - № 6. - С.49–56. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-49-55>
52. Костинов М. П., Жестков А. В., Протасов А. Д. и др. Новые представления о терапевтическом действии комбинации вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2015; - Т. 87, - №3, - С.17–22.
53. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Монография. М.: - Издательский дом «Атмосфера»; 2008. - 568 стр.
54. Steps forwards in diagnosing and controlling influenza. Ed.: Baddour MM. Chapter 11. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Clinical and Immunological Effects of Mono-Vaccination Against Influenza Using an Immunoadjuvant Vaccine of a New Class Versus Combined Administration S. pneumoniae, H. influenzae and Influenza Vaccines. Andrey Dmitrievich Protasov, Mikhail Prtrovich Kostinov, Alexander Victorovich Zhestkov, Mikhail Lvovich Shteiner, Svetlana Vyacheslavovna Kazharova, Yuriy Vladimirovich Tezikov and Igor Stanislavovich Lipatov, October 2016. – P. 239–253. DOI: 10.5772/64292 <http://dx.doi.org/10.5772/64292>
55. Трофимов В. И., Шапорова Н. Л., Марченко В. Н. и др. Эффективность вакцинотерапии «Пневмо-23» в комплексном лечении больных ХОБЛ среднетяжелого течения. - Сборник трудов 20 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. 2010; - 101стр.
56. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническое легочное сердце у больных хронической обструктивной болезнью легких: механизмы развития и прогрессирования. Саратов, 2010; 248стр.

References

1. Chuchalin A.G. Respiratory medicine. Guide (2nd edition, revised and enlarged). Vol. 2. Moscow: Publisher «Litterra», 2017, p.544. Available at: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423502638.html> (In Russ.).
2. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. PLoS Medicine. 2010; Vol.7 no.3: pp. e1000220. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000220
3. Bjermer L. The Importance of Continuity in Inhaler Device Choice for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration. 2014; Vol.88, no.4: pp. 346–352. DOI: 10.1159/000363771
4. Casadevall C., Coronell C., Ausin P, et al. Inflammatory Cytokines and Repair Factors in the Intercostal Muscles of Patients With Severe COPD. Archivos de Bronconeumología (English Edition). 2009; Vol.45, no.6, pp. 279–285 DOI: 10.1016/S1579-2129(09)72418-8
5. Stegantseva V.V., Markelova E.V., Kostinov M.P. Clinical and immunological aspects of the use of the multicomponent pneumococcal vaccine PNEUMO-23 in convalescents of community-acquired pneumonia. Guidelines. Blagoveshchensk. 2004, p.36 (In Russ.).
6. Dubinina V.V., Markelova E.V., Kostinov M.P. Immune response from vaccination «PNEUMO 23» in persons of different age groups. Medical immunology. 2005; 7 (2–3): 259 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100>
7. Kostinov M.P. Immune correction in pediatrics. Practical manual for doctors. Moscow: «Medicine for everybody», 1997, p.111 (In Russ.).
8. Kostinov M.P. Immuncorrection in pediatrics: Practical guide for doctors. 2nd edition, supplement. Moscow: «Medicine for all», 2001, p.240 (In Russ.).
9. Afinogenova V.P., Lukachev I.V., Kostinov M.P. Immunotherapy: the mechanism of action and the clinical use of immunocorrecting drugs. Therapist. 2010; (4/10): p.15. Available at: <https://www.lvrach.ru/2010/04/12830578> дата обращения: 10/01/2022 (In Russ.).
10. Korovkina E.S., Kostinov M.P., Kazharova S.V. The possibilities of use of immune modulators in complex therapy of community-acquired pneumonias. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2017; 4: p.101–111. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-4-101-111> (In Russ.).
11. Kazharova S.V., Korovkina E.S., Kostinov M.P. Study of the clinical and immunological effects of immunomodulators in the complex treatment of patients with community-acquired pneumonia. Medical immunology. 2017; Volume 19, Special Edition. Materials of the XVI All-Russian Scientific Forum with international participation named after Academician V.I. Ioffe "Days of Immunology in St. Petersburg" June 5–8, 2017; p.220-221 (In Russ.).
12. Kostinov M.P. New in clinics, diagnostics and vaccine prevention governed infection. Moscow: «Medicine for everybody», 1997, p.110 (In Russ.).
13. Fedson D.S., Guppy M.J. Pneumococcal vaccination of older adults. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2013; Vol.9, no.6, pp. 1382–1384. DOI: 10.4161/hv.24692
14. Fedson D.S., Nicolas-Spony L., Klements P, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. Expert Review of Vaccines. 2011; Vol.10, no.8, pp. 1143–1167. DOI: 10.1586/erv.11.99
15. Ciprera K.L., Marchese R.D., Richard P, et al. Vaccination of adults with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces robust antibody responses against pneumococcal serotypes associated with serious clinical outcomes. Human Vaccines & Immunotherapeutics, Vol.12, no.8, pp. 2135–2141 DOI: 10.1080/21645515.2016.1156270
16. Kostinov M.P. From the preventive to the therapeutic effect of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in patients with bronchopulmonary pathology. Moscow: All-Russian Public Foundation «Human Health», 2007, p.182 (In Russ.).
17. Kostinov M.P., editors. Vaksinatziya vzroslykh – ot strategii k taktike. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow, Gruppya MDV, 2020, p.248 ISBN 978-5-906748-17-1. (In Russ.).
18. Kostinov M.P. Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. Guide for doctors. Moscow: Art Studio «Sozvezdie», 2013, p.112 (In Russ.).
19. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. Rukovostva po klinicheskoy immunologii v respiratornoy meditsine. 2-e izd., dopolnennoe. Moscow Gruppya MDV, 2018, 304 (In Russ.).
20. Chuchalin A.G., Ametov A.S., Kostinov M.P., et al. Modern approaches to vaccinal prevention of a pneumococcal infection at adults and patients of risk groups. Endocrinology: News, Opinions, Training. 2013;1: 85–88 (In Russ.). Available at: https://endocrinology-journal.ru/ru/articles_endo/85.html?SSr=08013350b01960cd013727c_60ccdd26 дата обращения: 10/01/2022
21. Chuchalin AG, Bilichenko TN, Osipova GL, et al. Vaccine prevention of respiratory diseases in the framework of primary health care to the population. Pulmonology. 2015;2(25):1–19 (In Russ.). Available at: https://spulmo.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf дата обращения: 10/01/2022
22. Kostinov M.P., Protasov A.D., Blagovidov D.A., et al. Prevention of infectious losses: strategy and tactics vaccination of respiratory infections in chronic diseases. Consilium Medicum. 2016; 18(3): 65–69 (In Russ.). Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94463> дата обращения: 10/01/2022
23. Kostinov M.P. Expansion of the complex of treatment and prophylactic measures for bronchial asthma in children with the use of vaccines «PNEUMO 23» and «Act-HiB». The manual for doctors. Moscow: Medicine for all. 2004, 36 (In Russ.).
24. Kostinov M.P. The use of «PNEUMO 23» and «Act-HiB» vaccines in a complex of therapeutic and prophylactic measures for chronic inflammatory diseases of the lungs in children. A manual for doctors. Moscow: Medicine for all. 2004, 48p. (In Russ.).
25. Markelova E.V., Gushchina Ya.S., Kostinov M.P., et al. Clinical and immunological effect produced by vaccination with «Pneumo 23» of children with atopic bronchial asthma. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2005; (2): 83–85 (In Russ.).
26. Andreeva N.P., Petrova T.I., Golubtsova O.I., et al. Clinical efficacy of active immunization against pneumococcal infection in children with bronchial asthma. Medical Immunology. 2006; 8(2–3): 195 (In Russ.). Available at: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/download/380/383> дата обращения: 10/01/2022
27. Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Use of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in persons with chronic pathology. Epidemiology and vaccinoprohylaxis. 2004; 6 (19): 24–27 (In Russ.).
28. Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV. Bronchial asthma and bacterial infection. Epidemiology and Infectious Diseases. 2003; (3): 48–52 (In Russ.).
29. Lukachev I.V., Kostinov M.P., Shabalina S.V., et al. The clinical effect of vaccination with drugs «PNEUMO-23» and «ACT-HiB» of children suffering from bronchial asthma. Pediatrics. 2005; 3: 74–77 (In Russ.).
30. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccine prophylaxis for pneumococcal infection and influenza in autoimmune diseases. Moscow: MDV, 2009, 252 (In Russ.).
31. Kostinov M.P. Immunocorrection of the vaccinal process in people with disrupted health. Moscow: MDV, 2006, 172 (In Russ.).
32. Kostinov M.P., Solovyeva I.L. Immunomodulators and vaccination. Moscow: 4Mpress, 2013, 272 (In Russ.).
33. Kostinov, M.P., Kulakova, N.A. Immunomodulation in vaccination of patients with COPD. LAP LAMBERT Academic Publishing RU; 2018. -192 (In Russ.).
34. Ilienکو L.I., Kostinov M.P., Garashchenko M.V., et al. Vaccine immunization for prevention of pneumococcal, haemophilus influenzae and flu among sickly children, who often suffer from persistent heterospecific infectious pathology of the bronchopulmonary system. Current Pediatrics. 2006; 5(4): 27–30 (In Russ.). Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/752> дата обращения: 10/01/2022
35. Garashchenko T.I., Kostinov M.P., Ilienکو L.I., et al. Preventive and therapeutic application of hib and pneumococcal vaccines among children, who are prone to frequent and prolonged recurrent otitis media. Current Pediatrics. 2006; 5(5): 24–28 (In Russ.).
36. Solovyov I.L., Kostinov, M.P., Kuselman A.I. Features of vaccination of children with a modified premorbid background against hepatitis B, measles, and mumps. Ulyanovsk: IUSU; 2006, 296 (In Russ.).
37. Kostinov M.P. Clinical and immunological features of the vaccination of DPT-M and ADS-M with preparations of children with allergic diseases: Research on the degree of doctor of medical sciences. Moscow. 47 p. (In Russ.).

38. Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Magarshak O.O. The clinical aspects of efficiency of the prevention of pneumococcal infection with vaccines in chronic obstructive pulmonary disease patients living in the West Siberian Region. *Therapeutic Archive*. 2014; 86(3): 28–33 (In Russ.). Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/issue/view/1785> дата обращения: 10/01/2022
39. Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Chebykina A.V., et al. Vaccination against pneumococcal infection with a 23-valent vaccine - clinical efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease living in the city and in the countryside. *Pulmonology*. 2012; 6: 104–110 (Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-104-110>
40. Briko N.I. Immunoprophylaxis of pneumococcal infections. Educational-methodical manual. Moscow: Medicine for all; 2013, 250p.
41. Kostinov M.P., Lavrov V.F. Vaccines of new generation in the prevention of infectious diseases. 2nd edition. Moscow: MDV, 2010, 192 p. (In Russ.).
42. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The assessment of the indexes of function of external breathing and test with 6-minutes walk after 6 months of complex vaccination «Pnevmo-23», «Hiberiks», «Grippol plus» of patients with chronic obstructive lung disease. *Medical Almanac*. 2010; 3(12): 169–173 (In Russ.). Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_15203103_56315286.pdf дата обращения: 10/01/2022
43. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The evolution of the functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease three months after comprehensive vaccination against pneumococcus, haemophilus influenzae type B and influenza. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2010; 3(3): 35–39 (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2010.3(3).35-40
44. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentyeva N.E., et al. The effect of comprehensive vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011; 4: 80–84 (In Russ.).
45. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and flu in patients with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *ISAAR 2011, April 6–8. COEX, Seoul, Korea:2–98*.
46. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Microbiological efficacy of combined use of drugs Pnevmo-23, Hiberix, Grippol plus in patient a chronic obstructive pulmonary disease. 4th Congress of European Microbiologists FEMS 2011, Geneva, Switzerland June 26–30; 2011; 528.
47. Protasov A., Zhestkov A., Kostinov M., et al. Microbiological efficacy of combined use of vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type B in patients with a COPD. 21st Annual Congress, Amsterdam, The Netherlands, 2011; 549.
48. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. Changes in the microbial landscape of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of vaccination against pneumococcus, hemophilic type B infection and influenza. *Pulmonology*. 2012; 5: 23–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-23-27>
49. Protasov A.D., Ryzhov A.A., Zhestkov A.V., et al. The influence of complex vaccination against pneumococcus, haemophilus influenzae type B infections and influenza in the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2012; 5(2): 22–24 (In Russ.).
50. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., et al. Post-vaccination Immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae Type B Infection and Influenza in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2014; Vol.5, no. 2, pp.2–5 DOI: 0.4172/2157-7560.1000221
51. Protasov A.D., Chebykina A.V., Kostinov M.P., et al. Does a combined vaccine against respiratory infection contribute to functional improvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pulmonology*. 2014; (6): 49–55. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-49-55>
52. Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Protasov A.D., et al. New ideas on the therapeutic effect of a combination of vaccines against pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infection, and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2015; 87(3): 17–22 (In Russ.).
53. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease. Monograph. Moscow: «Atmosphere» Publishing House; 2008, 568 p. (In Russ.).
54. Steps forwards in diagnosing and controlling influenza/ Edited by Manal Mohammad Daddour. Chapter 11. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Clinical and Immunological Effects of Mono-Vaccination Against Influenza Using an Immunoadjuvant Vaccine of a New Class Versus Combined Administration S.pneumoniae, H. influenza and Influenza Vaccines. Andrey Dmitriyevich Protasov, Mikhail Prtrovich Kostinov, Alexander Victorovich Zhestkov, Mikhail Lvovich Shteiner, Svetlana Vyacheslavovna Kazharova, Yuriy Vladimirovich Tezikov and Igor Stanislavovich Lipatov, October 2016. – P. 239–253. DOI: 10.5772/64292 <http://dx.doi.org/10.5772/61910>
55. Trofimov V.I., Shapорова N.L., Marchenko V.N., et al. The effectiveness of vaccination «Pnevmo-23» in the complex treatment of patients with COPD moderate flow. *Collection of works of the 20th National Congress on respiratory diseases*. 2010; 101 p. (In Russ.).
56. Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic pulmonary heart in patients with chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of development and progression. *Saratov, 2010; 248 p. (In Russ.)*.

Об авторах

- **Антон Михайлович Костинов** – аспирант лаборатории аллергодиагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а. +7 (916) 618-81-05, amkostinov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9665-1382.
- **Алла Анатольевна Тарасова** – д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1. +7 (831) 439-09-43, fpediatr@pimunn.ru. ORCID: 0000-0002-2591-6571.
- **Кирилл Вадимович Машиллов** – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1076-1930.

Поступила: 08.05.2022. Принята к печати: 07.07.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Anton M. Kostinov** – Postgraduate student of the Laboratory of Allergy Diagnostics, of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 5a, Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (916) 618-81-05, amkostinov@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9665-1382.
- **Alla A. Tarasova** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of faculty and polyclinic pediatrics of Privolzhsky Research Medical University. 10/1, Minin and Pozharsky Square, BOX-470, Nizhny Novgorod, 603950, Russia. +7 (831) 439-09-43, fpediatr@pimunn.ru. ORCID: 0000-0002-2591-6571.
- **Kirill V. Mashilov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, of I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a, Maly Kazenny lane, Moscow, 105064, Russia. +7 (925) 985-14-24, k.v.mashilov@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1076-1930.

Received: 08.05.2022. Accepted: 07.07.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

РЕЗОЛЮЦИЯ всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях пандемии COVID-19»

13-14 апреля 2023 г., г. Смоленск

В работе Конференции приняли участие 927 человек (181 чел. – очно, 746 чел. – в дистанционном режиме), в том числе врачи различных специальностей (эпидемиология, дезинфектология, медико-профилактическое дело, лечебное дело, инфекционные болезни, вирусология, бактериология, анестезиология и реаниматология, общая врачебная практика, управление сестринской деятельностью и др.), специалисты Минздрава России, Роспотребнадзора, Росздравнадзора, научно-исследовательских институтов различных ведомств, высших учебных заведений и коммерческих структур, членов профессионального сообщества Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»).

Среди участников Конференции представители субъектов РФ всех федеральных округов страны, а также специалисты из Республики Беларусь, и Республики Казахстан.

Научная программа Конференции представлена 110 докладами. Проведено пленарное заседание, 5 секционных заседаний, 2 симпозиума, школа НАСКИ.

В ходе Конференции состоялись: заседание профильной комиссии Минздрава России по специальности «эпидемиология», открытое собрание членов НП «НАСКИ», заседание учебно-методической комиссии по дисциплине «Эпидемиология». Прочитана лекция на тему «Нетуберкулезные микобактериозы».

Учебные мероприятия аккредитованы Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России по 22 врачебным специальностям. Партнерами Конференции была организована выставка различных медицинских изделий, медицинского и лабораторного оборудования, средств дезинфекции и кожных антисептиков, средств специфической профилактики (лекарственных препаратов и вакцин).

Конференция носила мультидисциплинарный характер, что нашло отражение в тематике докладов. Ключевой темой конференции, которая обсуждалась во всех докладах и во время дискуссий,

уже традиционно была тема обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности, в том числе в условиях пандемии COVID-19. Были представлены доклады научных сотрудников разного профиля, представителей медицинских организаций, оказывающих различные виды медицинской помощи, из разных регионов нашей страны, а также из Республики Беларусь и Республики Казахстан. Это позволило обобщить всестороннюю информацию о разных аспектах работы медицинских организаций в условиях пандемии и суммировать бесценный опыт, полученный во время COVID-19.

Большое внимание было уделено обсуждению вопросов антибиотикорезистентности: влияния пандемии COVID-19 на процесс формирования резистентности бактерий к антимикробным препаратам, роли различных факторов в селекции лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов, проблемам диагностики, регистрации случаев инфекций, вызванных лекарственно-устойчивыми возбудителями, способам преодоления резистентности и контролю за распространением устойчивых микроорганизмов.

В рамках Конференции были проведены симпозиумы, посвященные актуальным проблемам иммунопрофилактики инфекционных болезней, проблемам инфекций в области хирургического вмешательства.

Было уделено внимание вопросам эпидемиологии и профилактики актуальных инфекционных, а также некоторых неинфекционных заболеваний. Обсуждались проблемы возникновения эмерджентных инфекций, их прогнозирования, вопросы комплексной коморбидности патологии человека.

Не остались без внимания участников Конференции организационные аспекты контроля и управления качеством и безопасностью медицинской деятельности.

Заслушав и обсудив представленные доклады, Конференция постановляет:

- Поддержать разработку новых риск-ориентированных подходов к профилактике и совершенствованию системы

- эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи.
- Обобщить закономерности эпидемического процесса COVID-19 в медицинских организациях и рекомендовать медицинским организациям наиболее эффективные практики обеспечения эпидемиологической безопасности в период пандемий.
- Способствовать оптимизации затрат на мероприятия по профилактике актуальных ИСМП в медицинских организациях.
- Считать приоритетным: выявление и мониторинг резистентности к антимикробным препаратам возбудителей ИСМП бактериальной и грибковой этиологии в медицинских организациях различного профиля;
- Рекомендовать дополнить материально-техническое обеспечение микробиологических лабораторий медицинских организаций высоко валидными экспресс-тестами для идентификации различных групп патогенов.
- Способствовать внедрению системы обеспечения эпидемиологической безопасности медицинских организациях с использованием сквозных цифровых технологий, в т.ч. для проведения эпидемиологического и микробиологического мониторинга;
- Расширить исследования в области моделирования эпидемического процесса ИСМП в медицинских организациях и оценки риска инфицирования медицинских работников при оказании медицинской помощи.
- Разработать дизайн и организовать многоцентровое исследование по оценке моментной превалентности ИСМП в подразделениях медицинских организаций.
- Активно участвовать членам НАСКИ в разработке и реализации образовательных программ по профилактике ИСМП для медицинских работников.
- Рекомендовать проведение ПЦР-тестирования крови доноров органов на РНК HCV для предотвращения передачи HCV-инфекции от доноров со скрытой ее формой.
- Продолжить изучение характеристик эпидемического процесса внебольничных пневмоний, мониторинг за циркуляцией серотипов *Streptococcus pneumoniae* – по-прежнему, лидирующего патогена в этиологической структуре заболевания – на различных территориях с целью последующей оптимизации состава вакцин против пневмококковой инфекции по серотиповому пейзажу. Обратить внимание на необходимость продолжения работы по увеличению охвата детского и взрослого населения вакцинацией от пневмококковой инфекции.
- Способствовать проведению научных исследований, касающихся оценки эффективности вакцинации от COVID-19, изучению клеточного и гуморального поствакцинального иммунитета, серопревалентности в различных возрастных, профессиональных группах населения, у лиц с хроническими заболеваниями с целью актуализации методических рекомендаций по вакцинопрофилактике от новой коронавирусной инфекции.
- Продолжить работу по научному обоснованию расширения Национального календаря профилактических прививок за счет включения вакцин против папилломавирусной, ротавирусной и менингококковой инфекций, ветряной оспы, введения дополнительных возрастных ревакцинаций против коклюша.
- Проведение научных исследований по вопросам обоснования внесения изменений в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям в части расширения категорий граждан, подлежащих вакцинации против гепатита А, иммунизации против коклюша детей старшего возраста и взрослых.
- Совершенствовать подходы к обеспечению безопасности иммунопрофилактики и мониторинга за побочными проявлениями после иммунизации.
- Продолжить работу по формированию приверженности к вакцинопрофилактике медицинских работников и населения в целом.
- Обратиться в Минздрав РФ с просьбой рассмотреть вопрос об обязательном дополнительном обучении медицинских работников по вакцинопрофилактике.
- Поддерживать проведение научных исследований, направленных на выявление риска возникновения новых эпидемий, а также установлению взаимосвязей между факторами окружающей среды инфекционной и неинфекционной природы.
- Содействовать информационной деятельности НП «НАСКИ» по вопросам профилактики актуальных инфекционных и неинфекционных заболеваний человека.
- Содействовать формированию приверженности населения принципам здорового образа жизни.
- Участвовать в разработке и обновлении клинических и методических рекомендаций по актуальным проблемам профилактической медицины на основе принципов доказательной медицины.
- Поддерживать разработку рекомендаций по формированию перечня критериев оценки эффективности деятельности медицинских организаций по профилактике актуальных неинфекционных заболеваний.
- Участвовать в разработке и реализации образовательных программ по профилактике актуальных неинфекционных заболеваний для населения.
- Рекомендовать к использованию материалы конференции для проведения школ НАСКИ.

